

Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области
Кемеровская государственная медицинская академия
Кемеровская областная клиническая больница
Кемеровская региональная общественная организация «Ассоциация акушеров-гинекологов»

Мать и Дитя в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
Основан в 2000 году

Главный редактор
Л.М. КАЗАКОВА

Учредитель и издатель:

НП «Издательский дом
«Медицина и просвещение»,
650066, Россия,
Кемеровская область,
г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22
тел./факс: (384-2) 39-64-85
www.medpressa.kuzdrav.ru
e-mail: m-i-d@mail.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных

Руководитель

компьютерной группы:

И.А. Коваленко

Адрес редакции:

650066, Россия,
Кемеровская область,
г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22
тел./факс: (384-2) 39-64-85
www.medpressa.kuzdrav.ru
e-mail: m-i-d@mail.ru

Издание зарегистрировано
в Управлении Федеральной службы
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
по Кемеровской области.
Свидетельство о регистрации
ПИ № ТУ42-00247 от 31.08.2010 г.

Подписано в печать: 16.06.2016 г.

Дата выхода в свет: 27.06.2016 г.

Отпечатано ООО «ТД «Азия-принт»,
650004, Россия, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, 35А.

Тираж: 500 экз.

Распространяется по подписке
Подписной индекс 60357 в каталоге
российской прессы «Почта России»
Розничная цена договорная

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Артымук Н.В., д.м.н., проф. (Кемерово) - зам. главного редакто-
ра, Баженова Л.Г., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Давыдов Б.И.,
д.м.н., проф. (Кемерово), Копылова И.Ф., д.м.н., проф. (Кемерово),
Котович М.М., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Манеров Ф.К., д.м.н.,
проф. (Новокузнецк), Перевощикова Н.К., д.м.н., проф. (Кемерово),
Ровда Ю.И., д.м.н., проф. (Кемерово) - зам. главного редактора,
Ушакова Г.А., д.м.н., проф. (Кемерово) - зам. главного редактора,
Черных Н.С., к.м.н., доц. (Кемерово) - ответственный секретарь

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Белокриницкая Т.Е., д.м.н., проф. (Чита), Белоусова Т.В., д.м.н.,
проф. (Новосибирск), Блохин Б.М., д.м.н., проф. (Москва), Вавилова
В.П., д.м.н., проф. (Кемерово), Галактионова М.Ю., д.м.н., доц. (Крас-
ноярск), Евтушенко И.Д., д.м.н., проф. (Томск), Занько С.Н., д.м.н.,
проф. (Витебск, Респ. Беларусь), Захарова И.Н., д.м.н., проф. (Москва),
Зеленина Е.М., к.м.н. (Кемерово), Игишева Л.Н., д.м.н., проф. (Кемерово),
Казначеева Л.Ф., д.м.н., проф. (Новосибирск), Коськина Е.В.,
д.м.н., проф. (Кемерово), Кривцова Л.А., д.м.н., проф. (Омск), Леон-
тьева И.В., д.м.н., проф. (Москва), Рычкова Л.В., д.м.н. (Иркутск), Сан-
никова Н.Е., д.м.н., проф. (Екатеринбург), Скударнов Е.В., д.м.н.,
проф. (Барнаул), Соболева М.К., д.м.н., проф. (Новосибирск), Сутури-
на Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск), Федоров А.В., д.м.н., проф. (Барна-
ул), Филиппов Г.П., д.м.н., проф. (Томск), Черная Н.Л., д.м.н., проф.
(Ярославль), Шабалдин А.В., д.м.н. (Кемерово), Al-Jefout M., MD, PhD
(Karak, Jordan), Lech M.M., MD, PhD (Warsaw, Poland).

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки России журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Обязательные экземпляры журнала находятся в Российской Книжной Палате,
в Федеральных библиотеках России
и в Централизованной Библиотечной Системе Кузбасса

Материалы журнала включены в Реферативный Журнал и Базы данных ВИНТИ РАН

Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных
Издательства "ЛАНЬ" г. Санкт-Петербург: <http://globalf5.com/Zhurnaly/>,
<http://e.lanbook.com/>, <http://globalf5.com/>
и Издательства "ИТЕОС" г. Москва: www.cyberleninka.ru

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Ушакова Г.А., Петрич Л.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. ОБЗОР4

Деев И.А., Куликова К.В., Куликов Е.С., Деева Е.В., Коломеец И.Л., Степанов И.А.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ
И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шабалдин А.В., Цепочкина А.В., Литвинова Н.А., Шмулевич С.А., Крюков П.М.

АССОЦИИ МАТЕРИНСКИХ HLA-DRB1* С РИСКОМ ФОРМИРОВАНИЯ
У ИХ ДЕТЕЙ СЕПТАЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА15

Головкин С.И., Уткин В.А., Кравец Е.М., Шабалдин Н.А.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОСТИКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНОГО
ТЕЧЕНИЯ СИНОВИТА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ НА ЭТАПЕ ПЕРВОНАЧАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ20

Шикунова Я.В., Гудков А.В., Слизовский Г.В., Геренг Е.А., Балаганский Д.А.

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦИСТИТА У ДЕТЕЙ28

Власенко А.Е., Жилина Н.М., Чеченин Г.И., Чеченина А.А.

МОДЕЛЬ ЗАВИСИМОСТИ ВЕРОЯТНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ОТ ФАКТОРОВ РИСКА33

Бельницкая О.А., Кравцова Е.С., Фильчакова О.Н., Горбачева Т.И.

ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ДЛЯ ПЛОДА ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ
В СРОКЕ 41 И БОЛЕЕ НЕДЕЛЬ ПАЦИЕНТОК ВЫСОКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА38

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Тышкевич О.С., Кравченко Е.Н.

НАБЛЮДЕНИЕ СИНДРОМА АЛЬПОРТА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ43

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В., Цой Е.Г.

НИЗКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ ОБЩАЯ ЛЕЧЕБНАЯ ГИПОТЕРМИЯ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ
ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НА ЭТАПАХ РОДДОМА,
ТРАНСПОРТИРОВКИ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ46

* * *

Правила оформления научных статей, представляемых в журнал «Мать и Дитя в Кузбассе»,
размещены на сайте журнала www.medpressa.kuzdrav.ru

Электронную версию журнала Вы можете найти на интернет-сайте www.medpressa.kuzdrav.ru
Электронные версии статей доступны на сайте Научной Электронной Библиотеки по адресу www.elibrary.ru

CONTENTS:

SCIENCE LITERATURE REVIEWS

Ushakova G.A., Petrich L.N.

MODERN VIEWS ON THE MECHANISMS OF LABOR. OVERVIEW4

Deev I.A., Kulikova K.V., Kulikov E.S., Deeva E.V., Kolomeec I.L., Stepanov I.A.

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR HAVING CHILDREN
WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT10

ORIGINAL ARTICLES

Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Litvinova N.A., Shmulevich S.A., Krukov P.M.

THE ASSOCIATION OF MATERNAL HLA-DRB1* WITH RISK OF DEVELOPMENT
CONGENITAL SEPTAL HEART DEFECTS AT THEIR CHILDREN15

Golovkin S.I., Utkin V.A., Kravets, Y.M., Shabaldin N.A.

X-RAY AND ULTRASONOGRAPHICAL CRITERIA OF PREDICTION OF UNFAVOURABLE COURSE
OF THE SYNOVITIS OF THE HIP JOINT IN CHILDREN DURING THE INITIAL EXAMINATION20

Shikunova Y.V., Gudkov A.V., Slizovskiy G.V., Gereng E.A., Balaganskiy D.A.

PECULIARITIES OF ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CYSTITIS IN PAEDIATRIC PATIENTS28

Vlasenko A.E., Zhilina N.M., Chechenin G.I., Chechenina A.A.

MODEL DEPENDENCE OF PROBABILITY OF HAVING A CAESAREAN SECTION FROM RISK FACTORS33

Belnitskaya O.A., Kravtsova E.S., Filchakova O.N., Gorbacheva T.I.

PARACLINICAL PREDICTORS OF UNFAVORABLE OUTCOMES FOR THE FETUS DURING DELIVERY
AT 41 OR MORE WEEKS IN PATIENTS WITH HIGH PERINATAL RISK38

CASES HISTORY

Tyshkevich O.S., Kravchenko E.N.

OBSERVATION OF ALPORT SYNDROME IN OBSTETRIC PRACTICE43

GUIDELINES

Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigor'ev E.V., Tsoj E.G.

LOW-TECH TOTAL THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NEWBORN WITH SEVERE
HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY AT STAGES REFERRAL HOSPITAL,
TRANSPORT AND COOLING CENTER. GUIDELINE46

* * *

Ушакова Г.А., Петрич Л.Н.

Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. ОБЗОР

Представлены современные морфологические, физиологические, биохимические и биофизические изменения в системе мать – беременная матка – плацента – плод, обеспечивающие сократительную деятельность матки и плодотворное рождение. Родовая доминанта является показателем готовности к родам. Однако интегрированный клинический маркер родовой доминанты остается одной из неразгаданных акушерских тайн.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременная матка; родовая деятельность; родовая доминанта.

Ushakova G.A., Petrich L.N.

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

MODERN VIEWS ON THE MECHANISMS OF LABOR. OVERVIEW

Presents modern morphological, physiological, biochemical and biophysical changes in the mother – pregnant uterus – placenta – fetus, providing uterine and labor. Labor dominant is an indicator of readiness for delivery. However, an integrated clinical marker of the labor dominant remains one of the unsolved mysteries of obstetrics.

KEY WORDS: pregnant uterus; labor; the labor dominant.

Снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности является одной из основных проблем акушерской науки и практического здравоохранения [13]. Одним из ведущих факторов, влияющих на эти показатели, являются нарушения родовой деятельности. В настоящее время отмечается уменьшение общей продолжительности родов [21, 26, 27]. В то же время, повышается рост аномалий родовой деятельности, которые достигают 12-17 % [11, 14, 22].

Стремление объяснить причины наступления родов возникло давно, с появления первых зачатков акушерства как науки. Однако и «сегодня, в начале третьего тысячелетия нашей эры, мы только начинаем понимать, что наших знаний о биомеханизме родовой схватки человека крайне недостаточно для того, чтобы управлять родовым процессом. Если мы в ближайшее время не начнём изучать функциональную морфологию, физиологию, биохимию, биофизику и т.д. рождающей матки человека, то нас ждет множество горьких профессиональных разочарований, а женскую половину человечества – «агрессивное акушерство» – плод нашей самонадеянности и нашего невежества» [17, 18, 20, 22].

При доношенной беременности, накануне срочных родов происходят изменения во всех подсистемах глобальной системы мать-беременная матка-плацента-плод. Морфологическая, физиологическая, биохимическая и биофизическая сущность этих изменений

заключается в том, чтобы обеспечить сократительную деятельность матки и осуществить плодотворное рождение [7].

В подготовке организма женщины к родам определенное место отводится центральной нервной системе. К концу беременности и началу родов у женщины наблюдается преобладание процессов торможения в коре головного мозга и повышение возбудимости подкорковых структур – гипоталамо-гипофизарной системы, миндалевидных ядер лимбического комплекса и спинного мозга. В родах координация всех функций организма, влияющих на процессы рождения плода, достигает наивысших величин и ведет к формированию родовой доминанты. Тяжелые нервно-психические переживания могут вызвать роды раньше времени, затормозить и даже полностью прекратить их. Однако пока нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что кора головного мозга ответственна за развязывание родовой деятельности [5].

К окончанию беременности в матке происходят структурные и функциональные изменения. В миоцитах наблюдаются явления митоза, что подтверждает наличие гиперплазии: каждое мышечное волокно матки к концу беременности увеличивается в 10-11 раз, достигая 400-500 микрон. Мышечные пучки гипертрофируются за счет накопления массы протоплазмы и её набухания. Они гомогенизируются, становятся гидрофильными, теряют свою контурность. Одновременно с гиперплазией и гипертрофией мышечных и соединительно-тканых элементов структурные изменения происходят в кровеносных и лимфатических сосудах матки – увеличивается сеть капилляров и прекапилляров, изменяется их расположение между мышечными элементами, увеличивается зона рецепции [3].

Корреспонденцию адресовать:

УШАКОВА Галина Александровна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО КеМГМА Минздрава России.
Тел.: +7-906-976-15-40.
E-mail: petrichl@mail.ru

Загадочным остается происхождение и роль в развитии родовой деятельности различных миоцитов — светлых, промежуточных, темных. Избыточное содержание у части женщин с дискоординированной родовой деятельностью светлых и промежуточных миоцитов, а также недостаток темных клеток в миометрии по сравнению с роженицами с физиологической родовой деятельностью [16] позволяют высказать предположение о нарушении синтеза сократительных белков гладкомышечных клеток в прелиминарном периоде. Так как в процессе родового акта продолжается трансформация светлых миоцитов в промежуточные, а промежуточных в темные, то увеличение первого периода родов за счет выжидательной тактики ведения, токолитической терапии при патологическом прелиминарном периоде или применение акушерского сна в дальнейшем способствует усилению силы схваток и улучшает исход родов [25]. Однако механизмы регуляции сократительной деятельности матки, особенно патогенез её гипертонической дисфункции, остаются окончательно неустановленными [10, 19, 20, 35].

В эксперименте изучена электронно-микроскопическая структура миометрия, постганглионарных волокон и синапсов. Ряд исследователей, изучая нейростологические структуры гладкой мускулатуры [36, 38–40], не обнаружили непосредственного проникновения рецептора или аксона в мышечную клетку. В тканях матки, в которых проходит постганглионарное нервное волокно, отмечены места сближения аксона с мышечными клетками. В местах сближения аксонов и мышечных клеток в нервных структурах наблюдалось скопление везикул и митохондрий. Варианты сближения аксона и его конечной части с мембраной мышечных клеток различные. В одних случаях аксон подходит вплотную к мембране мышечной клетки, в других он разделен шванновскими клетками или пространством до 15–500 А. В гладкомышечных тканях выявлены типичные синапсы, заполненные везикулами, в части которых обнаружены гранулы. Структура везикул аксонов и их окончаний напоминает аналогичные пузырьки в синапсах центральной нервной системы. Кроме везикул в цитоплазме аксонов обнаружены нейрофилламенты и митохондрии. По данным Richardson, везикулы аксонов в гранулах содержат норадреналин — медиатор симпатической нервной системы. Возникло предположение, что везикулы без гранул содержат ацетилхолин — медиатор парасимпатической нервной системы [37].

Вегетативная регуляция сокращений матки осуществляется через медиаторы, главными из которых являются ацетилхолин, адреналин и норадреналин. При физиологическом течении беременности преобладает тонус адренэргической системы. Катехолами-

ны (адреналин, норадреналин) опосредуют адренэргические влияния на миометрий, взаимодействуя с адренорецепторами гладких мышечных клеток. Адреналин возбуждает сократительную активность небеременной матки и тормозит спонтанную родовую деятельность, в то время как норадреналин вызывает сокращения беременной матки. Поэтому во время беременности только небольшое количество норадреналина обнаруживается в матке. По мнению В.В. Абрамченко, уменьшение количества адреналина и увеличение содержания норадреналина в матке является одним из механизмов, индуцирующих начало родов [3]. При слабой родовой деятельности выявляется снижение концентрации катехоламинов, в основном за счет норадреналина. Во время сокращений матка испытывает резко выраженное влияние со стороны холинэргической системы. Ацетилхолин оказывает стимулирующий эффект на мышцы матки. Перед родами и в родах в плазме крови беременных наблюдается высокий уровень ацетилхолина при низкой активности ацетилхолинэстеразы. В родах, под действием определенного количества медиаторного ацетилхолина, наступают сокращения маточной мускулатуры, разрушение ацетилхолина холинэстеразой сопровождается постепенным падением волны сокращения. Следующие сокращения матки возникают при появлении новой порции ацетилхолина. Действие ацетилхолина и норадреналина на матку суммируется [20].

С наступлением беременности холинэргическая иннервация матки подавляется [3, 38, 39]. С развитием беременности значительно повышается возбудимость β -рецепторов адренэргических нервов, которые ингибируют действие адренэргических соединений. Полагают, что основным соединением, изменяющим функцию ρ -рецепторов, является прогестерон. Снижение уровня прогестерона ко времени родов уменьшает ингибиторное действие адренэргических нервов и усиливает функцию β -рецепторов, ответственных за процессы возбуждения клеточных структур. В этих процессах ведущая роль принадлежит эстрогенам, которые стимулируют накопление катехоламинов. По мнению Sala и соавт., адренэргический нерв, подходящий к матке, может создать спинальную рефлекторную дугу, вследствие чего расширение шейки матки стимулирует сокращение матки. Есть основание полагать, что адренэргическая иннервация повышает чувствительность миометрия к окситоцину, серотонину, а возможно и к простагландину $F_{2\alpha}$, а также оказывает влияние на кровоток в маточных сосудах, уменьшение которого стимулирует начало родов [32]. Однако следует отметить, что денервированная матка у животных функционирует в родах относительно нормально, а спинальные параличи всех уровней не оказывают влияния на течение родов у человека.

Сведения об авторах:

УШАКОВА Галина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ПЕТРИЧ Любовь Никитична, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: petrichl@mail.ru

По-видимому, функцию сокращения матки обеспечивают дублирующие системы.

В последние годы во многих областях медицины всё больше внимания уделяется роли соединительной ткани в патогенезе различных заболеваний. Рожаящая матка почти наполовину состоит из соединительной ткани, однако в литературе имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению её роли в физиологии и патологии сократительной деятельности матки [16].

Морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями было установлено, что основой для развития аномалий родовой деятельности является дезорганизация соединительной ткани с нарушением соотношения ряда структурных белков, ответственных за архитектуру экстрацеллюлярного матрикса. По мнению авторов, обнаруженные взаимосвязи между генными полиморфизмами позволяют использовать генетические маркеры в качестве неинвазивных предикторов и прогнозирования слабости родовой деятельности [3].

Нормальное течение родов зависит от состояния биохимических процессов в мышечных фибриллах сокращающейся матки. В составе мышечной клетки имеются так называемые сократительные белки. К миофибриллярным белкам, принимающим участие в сократительной функции мышечного волокна, относятся актин, миозин, актомиозин (сложное соединение двух белковых компонентов) и тропомиозин. Биофибриллярные белки обладают ферментной активностью по отношению к сложному органическому соединению — аденозинтрифосфорной кислоте (АТФ), вызывая её распад, сопровождающийся выделением большого количества энергии [3]. Выделившаяся химическая энергия, не переходя в тепловую, непосредственно трансформируется в механическую энергию — сокращение. Активность этой реакции, а, следовательно, и степень выраженности сокращения, зависят от содержания в клетке этих компонентов и от ионного состава среды (кальция, калия, кобальта и др.). Содержание сократительных белков в мышце матки в разных её отделах неодинаково. Наиболее богат ими верхний отдел матки.

В развитии родовой деятельности установлено влияние серотонина и катехоламинов. Они фиксируются в миоцитах, обеспечивают нарастающую интенсивность обменных процессов и повышают контрактильные свойства белков. Серотонин, катехоламины вместе с эстрогенами изменяют соотношение адренергических компонентов, усиливающих функцию α -рецепторов нервных структур и способствуют высвобождению из белковых структур матки прогестерона, снижающего возбудимость, сокращение и тонус миометрия. Часть миоцитов, по-видимому, полностью освобождается от прогестерона до уровня вос-

становления возбудимости и сокращения. Вследствие этого в миометрии возникают очаги сокращения, которые не повышают внутриматочное давление и не угнетают функцию шейки матки.

О роли окситоцина в сокращении матки имеется огромная литература, однако до настоящего времени окончательно не выяснена его точка приложения в мышечных клетках. Его действие на матку находится в прямой зависимости от содержания половых гормонов: эстрогены усиливают чувствительность к нему миометрия, прогестерон — угнетает. Доказано, что окситоцин синтезируется плодом и может попасть в материнский кровоток во время родов, однако его участие в родах не доказано [15]. Большое число исследователей в прошлом указывали на зависимость сокращений миометрия от активности окситоциназы крови. Исследования Vorherr не подтвердили, что активность окситоциназы до, во время и после родов существенно изменяется [37]. По-видимому, окситоциназа крови не играет значительной роли в регуляции уровня окситоцина в развитии родовой деятельности. Окситоцин оказывает высоко специфическое влияние на усиление сократительной деятельности матки, но пока нет убедительных доказательств, что это соединение ответственно за вызывание родовой деятельности.

Простагландин F₂ α является высоко специфичным соединением, вызывающим усиление сокращения миометрия. Простагландин F₂ α стимулирует освобождение окситоцина задней долей гипофиза [4]. Это указывает на синергизм их действия. Вероятно, окситоцин и простагландин дополняют друг друга в действии на цитоплазматическую мембрану, изменяя ионное равновесие между наружной и внутренней её поверхностью до оптимальных величин выходов потенциалов действия.

Половые гормоны, вырабатываемые во время беременности преимущественно фетоплацентарным комплексом, эстрогены и прогестерон, являются ключевыми в обеспечении физиологических, морфологических, биофизических и биохимических процессов, как во время беременности, так и при развитии родовой деятельности. По мере развития беременности увеличивается циркуляция эстрогенов в крови, достигая максимума во время родов. Самым важным эстрогеном при беременности у человека является эстриол. Его синтез происходит в плаценте при непосредственном участии плода [9, 15]. Эстрогены определяют комплекс биофизических изменений в клетках миометрия, создавая готовность их к сокращению. Они повышают возбудимость реактивных структур миометрия к действию окситоцина, простагландина, серотонина и катехоламинов. Эстрогены прямо или косвенно возбуждают нейрогипофиз и повышают высвобождение окситоцина [31]. Эст-

Information about authors:

USHAKOVA Galina Aleksandrovna, doctor of medical sciences, professor, head of the chair of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

PETRICH Lubov Nikitichna, candidate of medical sciences, assistente, the chair of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: petrich@mail.ru

рогены способствуют освобождению прогестерона рецепторными белками матки, причем это влияние может быть прямым или опосредованным через гуморальные или нейрогуморальные системы. Накопление и освобождение активных форм серотонина, катехоламинов и простагландина зависят от содержания эстрогенов.

Прогестерон является важным гормоном для сохранения беременности. Одним из биофизических свойств прогестерона в организме человека и животных является гиперполяризация клеток миометрии (до 65 мВ), вследствие чего снижаются их возбудимость, механическая активность и внутриорганный координация [4]. Однако у женщин не обнаружено показательного снижения прогестерона в плазме перед родами, хотя после рождения плаценты имело место достоверное снижение содержания прогестерона [4]. Высказано предположение, что прогестерон освобождается из тканевых структур матки ко времени родов, и его циркуляция в крови, несмотря на повышение экскреции прегнандиола, остается некоторое время стабильной [34]. Тогда в тканях матки изменяется соотношение гормонов в сторону повышения эстрогенов. Биологическая активность прогестерона проявляется в свободном состоянии, как полагает Rayfn. В плазме он может связываться с белками, вследствие чего блокируется его активность. По мнению других авторов, блокирующее действие на матку оказывает только прогестерон, фиксированный миометрием в месте прикрепления плаценты, независимо от концентрации циркулирующего в крови гормона [39]. В этом случае основным звеном «блока» миометрии во время беременности являются плацента и её гормональный «посредник» — прогестерон.

Физиологию и патологию сократительной деятельности матки необходимо рассматривать с позиций законов физики — механики, гидродинамики, акустики и т.д. Впервые в 1913 г. Sellheim в монографии «Роды человека» произвел ряд расчетов на гидродинамической основе. Эти исследования вошли во многие учебники отечественных и зарубежных акушеров. В монографии Reynolds [39] приводятся расчеты, показывающие роль физических факторов в мышечной активности с гидродинамическим обоснованием по законам Лапласа, Гука.

В 1980 г. Alvares и Caldeyro-Barcia [29, 30, 33], используя эти данные и собственные исследования с применением сложной микробаллонной техники, сформулировали и опубликовали понятие о «тройном нисходящем градиенте». Это концепция длительного времени была господствующей в акушерстве, хотя водитель ритма (пейсмейкер) гистологически так и не был найден. В настоящее время эта концепция жестко критикуется и считается, что именно некорректное отношение к ней привело в тупик исследование механизмов развития родовой деятельности [19, 20].

Заслуживает внимания гемодинамическая концепция раскрытия шейки матки, предложенная в 1983 г. Г.А. Савицким и М.Г. Морьяк. В функциональном отношении авторы выделяют два сегмента: моторный

и выходной. Моторный сегмент содержит венозный синус (миометральное сосудистое сплетение), который соответствует телу и дну матки, выходной сегмент — шейке матки. Согласно этой концепции, особенности гемодинамики матки таковы, что во время схваток кровь депонируется в венозном синусе, имеющем емкость около 250 мл. Кровь, как материальное тело, занимая определенный объем, увеличивает толщину стенок матки. Это приводит к уменьшению внутреннего объема моторного сегмента, а значит, и пространства, выполненного плодоамниотическим комплексом.

В 1988 г., независимо друг от друга, С.Л. Воскресенский и Г.А. Савицкий опубликовали ещё одну концепцию раскрытия шейки матки в родах. В основу её положен принцип гидравлического расширения шейки матки в родах, выталкиваемой силой схватки из венозных пространств стенок матки. В последующем концепция была доработана как составляющая общей теории биомеханизма родов. Авторы резко критикуют теорию «тройного нисходящего градиента» на том основании, что не существует никакого электрического импульса, переходящего с миоцита на миоцит и синхронизирующего сокращение миометрии во время схватки. Существует прямая механическая связь миоцитов, их пучков и слоёв в миометрии, что позволяет автоматически мгновенно синхронизировать сократительную деятельность всех мышечных структур миометрии. «Прямая механическая связь» не является синонимом анатомической непрерывности мышечных структур матки. Это видно с появлением контракционного кольца, которое в момент родовой схватки прерывает прямую механическую связь миометрии с нижним сегментом матки.

В развитии и течении родовой деятельности определенное значение имеют механические факторы возбуждения матки. Увеличение объема матки до некоторых оптимальных величин (многоводие, многоплодие, экстраовулярное введение растворов) вызывает родовую деятельность. По мнению Р.С. Орлова [9], растяжение гладкомышечной полосы *in vitro* значительно увеличивает выход потенциалов действия и механическую активность мышечных клеток, хотя механизм этого явления недостаточно изучен. Если растяжение мышечной ткани превышает определенные границы (свыше 30 % исходного состояния), то механическая активность и возбудимость мышечных клеток резко снижается, а затем полностью прекращается. Родовую деятельность усиливают не только повышение растяжения до определенных пределов, но и уменьшение объема, например, при излитии околоплодных вод. На этом основан метод родовозбуждения и усиления схваток вскрытием плодного пузыря [8].

Механическая стимуляция тканей шейки матки и влагалища усиливает сокращения миометрии, что подтверждается клиническими наблюдениями (метрейриз, кольпейриз, кожно-головные щипцы). Механизм возбуждающего действия может объясняться непосредственным (миогенным) действием, когда

волна возбуждения с тканей шейки матки передается на мышечные клетки тела матки или по типу спинального рефлекса. Механорецепторы матки активируют гипоталамус через систему проводящих путей спинного мозга. Это в свою очередь повышает активность нейронов в паравентрикулярных ядрах, контролирующих высвобождение окситоцина из задней доли гипофиза. Однако прерывание спинальных путей передачи информации (разрыв спинного мозга, спинномозговая анестезия) не нарушает течение родов у женщин и тормозит его у кроликов [8]. Есть основание считать, что афферентный путь стимуляции гипоталамо-нейрогипофизарной области может оказывать влияние на ускорение родов при физиологическом их течении путем высвобождения окситоцина, но выключение этого пути не приводит к дезорганизации родов у человека, дублирующие системы организма компенсируют отсутствие этой стимуляции или она достигает гипоталамо-нейрогипофизарной области другими путями.

Очень привлекательной являются концепция инициации родов плодом и принадлежащим ему органом — плацентой. Наличие рефлекторных воздействий плода на организм матери, проявляющихся в условиях эксперимента на животных в изменении сокращений матки при колебаниях кровяного давления в сосудах плода и плаценты, в изменении дыхания и кровяного давления при термических раздражениях кожи плода, является доказательством того, что центральная нервная система матери в течение всей беременности «информируется» о состоянии плода [9, 18].

Особая роль во взаимодействии между вне- и внутриматочными структурами отводится плаценте через вырабатываемые нейrogормоны и нейропептиды [36]. Это послужило доказательством исключительной роли плацентарных нейропептидов на всех стадиях беременности и, вероятно, в процессе родов [34]. Среди большого количества регуляторных нейропептидов особого внимания заслуживают тахикинины, к семейству которых относятся субстанция Р, нейрокинины А и В [8]. Изменение гормональной функции плаценты ко времени родов («старение плаценты») может явиться одним из факторов расторжения клеток миометрия на фоне нарастания эстрогенов, серотонина и катехоламинов, которые создают биофизические и биоэнергетические условия для сократительной деятельности клеток миометрия.

Неуточненной остается роль гипофиза и гипоталамуса плода в продолжительности беременности и развитии родовой деятельности. Как показали экспериментальные исследования Liggins и соавт. [32], разрушение гипофиза или гипоталамуса животных приводит к увеличению сроков беременности. Стимуляция коры надпочечника плода АКТГ, а также введение кортизона или синтетического дексаметазона приводит к преждевременным родам [6]. Однако при удалении плода с оставлением плаценты у крыс, мышей и обезьян не наблюдалось удлинения сроков её рождения [32]. Смерть плода в поздние сроки беременности у женщин, как правило, не вызы-

вает торможения родовой деятельности, роды наступают в обычные сроки. Эти данные свидетельствуют об отсутствии существенной роли АКТГ, надпочечников плода в развязывании родовой деятельности [8].

Ранее и в настоящее время особое внимание привлечено к очевидной функции мелатонина, как регулятора сезонных размножений у животных и человека. Известно, что именно мелатонин, синтезируемый в эпифизе матери, передает информацию о фотопериодике и продолжительности дня плоду. Максимум мелатонина в организме матери обнаружен между 24.00 ч и 05.00 ч, что совпадает с пиками мелатонина в амниотической жидкости и в матке. Этот уровень ещё больше повышается к моменту родов. Продолжительные нарушения могут немедленно прервать беременность.

Мелатонин также синтезируется и в плаценте под контролем его выработки в материнском эпифизе. Разнообразие путей взаимодействия мелатонина с эндокринной и иммунной системами, его антиоксидантная функция и цитопротективное участие на всех уровнях взаимодействия материнского организма, плаценты и плода делает мелатонин необходимым элементом благополучного течения беременности и родов. Изменение синтеза и выделения мелатонина приводит к нарушению течения беременности — самопроизвольным выкидышам, преэклампсии, неврологическим расстройствам у плода и новорожденного. По-видимому, это относится и к родам.

В последние годы внимание исследователей привлекает роль калликреин-кининовой системы во время нормально протекающей беременности и в родах [12]. В экспериментах на крысах Wistar выявил активность кининкиназы в матке, сосудах плаценты, амниотической жидкости и плодных оболочках. Калликреиноподобные ферменты находились как в активной, так и неактивной форме. Lana и соавт. [41] заключают, что калликреиноподобные ферменты могут непосредственно вовлекаться в процессы полипептидных гормонов и косвенно — через высвобождение кининов — в регуляцию кровотока при беременности и в родах.

Сегодня вновь привлечено внимание исследователей к «гормону родов» — релаксину [6]. Релаксин вызывает лизис хряща лонного сочленения, расслабление связок малого таза, раскрытие шейки матки. Однако его динамика в процессе родовой деятельности, особенно при её нарушении, изучена недостаточно и требует дальнейших исследований.

В научной литературе накоплено достаточно данных, свидетельствующих об участии в процессах родовой деятельности различных цитокинов [34, 36]. Повышенная продукция цитокинов является признаком как преждевременных родов, спровоцированных инфекцией, так и причиной срочных и преждевременных родов при отсутствии инфицирования плодного яйца [18].

Новым в механизмах развития родовой деятельности и её нарушений рассматривается роль эндотелиальной сосудистой системы [23]. Эндотелий сосудов — это большой активный нейроэндокринный

орган, диффузно рассеянный по всем тканям. Основными его функциями являются регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, участие в гемостазе, ремоделирование сосудов, контроль реакций неспецифического воспаления, иммунная и ферментативная активность. Одна из главных причин повреждения эндотелия — «оксидантный стресс», возникающий вследствие истощения антиоксидантной системы на фоне ишемии тканей [24]. Системная эндотелиальная дисфункция приводит к генерализованному нарушению микроциркуляции. Многоочаговая тканевая гипоксия, развивающаяся в матке вследствие нарушения микроциркуляции, ещё более усугубляет степень повреждения микрососудов. Морфологические изменения в матке, обусловленные ишемией, приводят к дисфункции и способствуют развитию аномалий родовой деятельности [34].

Новым содержанием наполняется концепция «родовой доминанты». Её формирование связывают с нейропептидом — кортикотропин-рилизинг гормоном, которому принадлежит центральная роль в физиологическом ответе на любой стресс. Установлено, что этот гормон синтезируется плацентой и его концентрация начинает резко возрастать в 3-ем триместре беременности и к началу родов [6]. Это позволило говорить о так называемых «плацентарных часах» —

механизме, определяющем продолжительность беременности и срок родов. Дальнейшие исследования показали некоторые возможные механизмы, за счет которых регулируется продолжительность беременности. Кортикотропин-рилизинг гормон стимулирует продукцию простагландинов и АКТГ, биосинтез эстрогенов в культуре трофобласта [6, 25]. Установлена четкая корреляция между уровнем эстрадиола и кортикотропин-рилизинг гормона у приматов [6].

Трудно предположить, что «родовая доминанта» может быть обусловлена каким-то одним фактором. Целесообразно вернуться к определению «материнской доминанты», предложенной почти сто лет назад Аршавским И.А. [7]. Материнская доминанта включает в себя последовательно сменяющиеся друг друга доминанты беременности, родов и грудного вскармливания. Переход гестационной доминанты в родовую обусловлен совокупностью изменений во всей системе мать — беременная матка — плацента — плод накануне родов. Клиническим показателем готовности к родам является состояние шейки матки. Однако, должны существовать интегрированные маркеры, по которым можно судить о сформировавшейся родовой доминанте.

Сегодня это остается одной из неразгаданных акушерских тайн.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абрамченко, В.В. Адренергические средства в акушерской практике. /Абрамченко В.В., Капленко О.В. — СПб.: Петрополис, 2000. — 272 с.
2. Абрамченко, В.В. Пролонгирование эффекта Р-адреномиметиков (гинипрала) в сочетании с комплексом унитиол-аскорбиновая кислота /Абрамченко В.В., Костюшев Е.В., Данилова Н.Р. //Проблемы репродукции. — 2001. — № 4. — С. 51-52.
3. Абрамченко, В.В. Концепция энергетического дефицита и нарушенной функции митохондрий в патогенезе аномалий родовой деятельности /Абрамченко В.В. //Проблемы репродукции. — 2001. — № 4. — С. 39-43.
4. Айламазян, Э.К. Простагландины в акушерско-гинекологической практике /Айламазян Э.К., Абрамченко В.В. — СПб.: Петрополис, 1992.
5. Анохин, П.К. Очерки по физиологии функциональных систем /Анохин П.К. — М., 1975. — С. 40-45.
6. Арутюнян, Т.Г. Роль кортикотропин-рилизинг гормона в инициации родов /Арутюнян Т.Г., Линде В.А., Эльжорукаева Ж.А. //Медицинский вестник юга России. — Ростов-на-Дону, 2013. — №4. — С. 26-29.
7. Аршавский, И.А. Физиологические механизмы регуляции и особенности индивидуального развития /Аршавский И.А. — М., 1982.
8. Бакшеев, Н.С. Сократительная функция матки /Бакшеев Н.С., Орлов Р.С. — Киев: Здоровья, 1986.
9. Гармашева, Н.Л. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека /Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. — Л.: Медицина, 1985.
10. Гаспарян, Н.Д. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки /Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н. //Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — № 2. — С. 21.
11. Горемыкина, Е.В. Частота и исходы родов у женщин с функционально узким тазом в условиях крупного промышленного центра: Автореф. дис. ... канд. мед. наук /Горемыкина Е.В. — Казань, 2006. — 23 с.
12. Каиров, Г.Т. Функциональное состояние резервных возможностей калликреин-кининовой системы крови в родах МЛПУ родильный дом № 1, МЛПУ родильный дом им. Н. А. Семашко, НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН /Каиров Г.Т., Балановский А.П., Денисова В.С. — Томск: материалы конференции.
13. Кулаков, В.И. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации /Кулаков В.И. — М., 2009.
14. Неотложные состояния в акушерстве /Серов В.Н. и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
15. Персианинов, Л.С. Физиология и патология сократительной деятельности матки /Персианинов Л.С., Железнов Б.И., Богоявленская Н.А. — М.: Медицина, 1975. — 360 с.
16. Подтетнев, А.Д. Прогнозирование, профилактика и лечение слабости и дискоординации родовой деятельности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук /Подтетнев А.Д. — М., 2004. — 44 с.
17. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия /Радзинский В.Е. — М., 2012. — 688 с.
18. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать — плод при физиологической и осложненной беременности /Г.А. Ушакова [и др.]; под ред. Г.А. Ушаковой. — Кемерово: Кузбассвуиздат, 2015.
19. Савицкий, Г.А. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки /Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003.
20. Савицкий, Г.А. Родовая схватка человека: клинко-биомеханические аспекты /Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. — СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2010. — 240 с.
21. Сидорова И.С. Руководство по акушерству /Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. — М.: Медицина, 2006. — 848 с.
22. Статистический отчет МЗ РФ за 2012 год. Здравоохранение Российской Федерации, 2013.
23. Стрижаков, А.Н. Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская практика /Стрижаков А.Н., Мусаев З.М. //Акушерство и гинекология. — 1998. — № 5. — С. 8-13.
24. Супряга, О.М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных /Супряга О.М. //Акушерство и гинекология. — 1995. — № 6. — С. 5-9.
25. Червова, И.А. Гисто-гематические барьеры и нейро-гуморальная регуляция /Червова И.А., Павлович Е.Р. — М.: Наука, 1981.
26. Чернуха, Е.А. Родовой блок. Практическое руководство /Чернуха Е.А. — М.: Триада-Х, 2005.

27. Чернуха, Е.А. Анатомически и клинически узкий таз /Чернуха Е.А., Волобуев А.И., Пучко Т.К. – М.: Триада-Х, 2005. – 256 с.
28. Шалапина, В.Г. Адренергическая иннервация матки /Шалапина В.Г., Ракицкая В.В., Абрамченко В.В. – Л.: Наука, 1988.
29. Alvarez, H. Contractility of the human uterus recorded by new methods /Alvarez H., Caldeyro-Barcia R. //Surg. Gynec. Obstet. – 1950. – V. 91, N 1. – P. 1-3.
30. Alvarez, H. Uterine contractions in labor /Alvarez H., Caldeyro-Barcia R. //Gynecol. Obstet. Mex. – 1951. – V. 6, N 2. – P. 113-134.
31. Alvarez, H. The normal and abnormal contractility of the uterus during labor /Alvarez H., Caldeyro-Barcia R. //Gynaecologiae Basel. – 1954. – Bd. 138. – S. 198-212.
32. Bowers, W.A. Dystocia /Bowers W.A. //Management of Labor and Delivery. – USA: Blackwell Science, 1996. – P. 327-357.
33. Caldeyro-Barcia, R. A letter understanding of uterine contractility through simulations recording with internal and seven channel external method /Caldeyro-Barcia R., Alvarez H., Reynolds S. //Surg. Obstet. Gynaec. – 1950. – V. 91, N 3. – P. 641-652.
34. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine /Furchgott R.F., Zawadzki J.V. //Nature. – 1980. – V. 288. – P. 373-376.
35. Garfield R.E., Yallampalli Ch. //in book «Basic mechanisms controlling term and preterm birth», Eds. Chwalisz K., Garfield R.E., Berlin – New York: Springer-Verlag, 1993.
36. Kvietyts, P.R. Endothelial cell monolayers as a tool for studying microvascular pathophysiology /Kvietyts P.R., Granger D.N. //Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 1997. – V. 273. – P. 1189-1199.
37. Multichannel strain range tokodynamometer as instrument for standing pattern of uterine contractions in pregnant women /Reynolds S., Hearn O., Bruns P., Hellmans L. //Bull. Jone Hopkins hosp. – 1948. – V. 82, N 1.
38. Nakanishi H. and Exton J.H. //The Journal of Biological Chemistry, 267, 16347-16354. Wood, 1971.
39. Reynolds, S. Physiology of the uterus. Clinical correlation /Reynolds S. – New-York, Harber. – 1949. – 186 p.
40. Reynolds, S. Clinical measurement uterine forces in pregnancy and labor /Reynolds S., Harris J., Kanser I. Charles Thomas (ed). – Springfield, USA. – 1954. – P. 118-132.
41. Women's reports of severe (near-miss) obstetric complications in Benin /Filippi V., Ronsmans C., Gandaho T. et al. //Stud. Fam. Plann. – 2000. – V. 31. – N 4.

* * *

Статья поступила в редакцию 29.03.2016 г.

Деев И.А., Куликова К.В., Куликов Е.С., Деева Е.В., Коломеец И.Л., Степанов И.А.
*Сибирский государственный медицинский университет,
ОГАУЗ «Областной перинатальный центр»,
г. Томск*

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Работа посвящена анализу факторов риска рождения детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, согласно данным зарубежных когортных исследований новорожденных с различным сроком гестации и весом, представленных в электронных базах PubMed, Medscape. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что возраст, антропометрические показатели, образование, трудовая деятельность, соматическая патология, курение женщины, а также прием различных лекарственных препаратов и спиртных напитков во время беременности ассоциированы с высокой вероятностью преждевременных родов. Таким образом, помимо использования современных технологий выхаживания новорожденных со сроком гестации менее 37 недель, которые способствуют увеличению выживаемости маловесной когорты пациентов, необходимо осуществлять и более тщательный отбор группы женщин с высокой степенью перинатального риска и угрозой преждевременных родов, и оказывать им полноценную превентивную помощь, что позволит предотвратить развитие тяжелых инвалидизирующих заболеваний в популяции недоношенных детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные; очень низкая масса тела при рождении;
экстремально низкая масса тела при рождении; материнские факторы риска.

Deev I.A., Kulikova K.V., Kulikov E.S., Deeva E.V., Kolomeec I.L., Stepanov I.A.
*Siberian State Medical University,
Regional Perinatal Center, Tomsk*

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR HAVING CHILDREN WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

The article is dedicated to the analysis to risk factors for having children with very low and extremely low birth weight, according to foreign cohort studies of newborns with different gestational age and weight, into electronic databases PubMed, Medscape. Results of the study showed that the maternal age, anthropometric indicators, education, work, somatic pathology, smoking, as well as drugs and alcohol during pregnancy are associated with a high probability of premature birth. Thus, in addition to the use of modern technologies of nursing infants with gestational age less than 37 weeks, which contribute to increasing the survival of low-birth-weight cohort of patients, it is necessary to carry out more thorough selection the group of women with a high degree of perinatal risk and risk of preterm delivery and provide full preventive care that will allow prevent the development of severe disabling diseases in the population of premature infants.

KEY WORDS: premature; very low birth weight; extremely low birth weight;
maternal risk factors.

Ввиду совершенствования методов выхаживания и оказания высокотехнологичной медицинской помощи новорожденным детям в возрасте менее 37 недель или 259 дней срока гестации в настоящее время отмечается стойкая тенденция роста числа недоношенных пациентов. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность преждевременных родов в разных странах составляет порядка 15 % [1, 2]. При этом в структуре недоношенных детей ежегодно регистрируется увеличение доли пациентов с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, которые являются, в свою очередь, основной группой риска по перинатальной и младенческой смертности, а также по развитию в будущем тяжелых инвалидизирующих состояний [3, 4]. Данный факт сопряжен с трудностями диспансеризации и реабилитации таких пациентов в различные возрастные периоды жизни, что обуславливает, помимо прочего, и огромные экономические затраты [5, 6].

В этой связи, большое внимание уделяется не только установлению особенностей развития глубоконедоношенных детей, но и анализу факторов риска рождения пациентов с ОНМТ и ЭНМТ, с целью более тщательного выявления данной угрозы среди беременных женщин. Нами был проведен тщательный анализ современных зарубежных проспективных когортных исследований новорожденных детей со сроком гестации менее 37 недель и весом при рождении менее 2500 г, представленных в электронных базах PubMed и Medscape, для определения основных материнских факторов риска преждевременных родов.

Влияние возраста женщины на исход беременности

Возраст матери является одним из основных прогностических критериев рождения недоношенных детей с различным весом и сроком гестации, что было доказано рядом авторов. Так, исследование, опубликованное в журнале *Saudi Medical Journal* в 2011 г., продемонстрировало, что возраст женщины менее 17 лет ($n = 239$) в наибольшей степени ассоциирован с рождением ребенка с ОНМТ ($p = 0,0091$) [7]. Авторами было установлено, что в изучаемой когорте матерей зарегистрирована более высокая частота анемии во время беременности (17,5 % против 7 %; $p = 0,0008$), преждевременных родов (11,6 % против 7 %; $p < 0,05$), преэклампсии (7,9 % против 5 %) и оперативного родоразрешения (6,3 % против 2 %; $p = 0,0331$) в сравнении с группой контроля. Подобные данные были получены и в 2013 г. испанскими исследователями, согласно результатам которых, жен-

щины в подростковом возрасте имеют наиболее высокий риск рождения глубоконедоношенных детей ($n = 78391$; ОШ (отношение шансов) = 2,4; ДИ 95% (доверительный интервал) 1,5-3,2) [8]. При этом авторы установили ассоциацию преждевременного родоразрешения и с возрастом матери более 40 лет (ОШ = 1,9; ДИ 95% 1,4-2,5). Другое исследование, проведенное в рамках бразильского когортного исследования новорожденных BRISA, и опубликованное Figueredo E.D. et al. в 2014 г., также продемонстрировало увеличение риска рождения недоношенных детей в популяции женщин в возрасте 12-15 лет ($n = 5063$; ОШ = 1,6; $p = 0,04$) и 16-19 лет (ОШ = 1,3; $p = 0,01$) в сравнении с возрастной группой матерей 20-35 лет [9].

Некоторое количество исследований, опубликованных в настоящее время, посвящено анализу исходов беременности в популяции женщин старшего возраста. Так, Yögev Y. et al. в 2010 г. установили, что возрастная группа матерей более 40 лет ($n = 177$) ассоциирована с высоким риском преждевременных родов (ОШ = 2,1; ДИ 95% 1,2-3,6) и частотой оперативного родоразрешения (ОШ = 31,8; ДИ 95% 18,0-56,1) [10]. Подобные данные были продемонстрированы Traisisilp K. et al. (2015) и Dietl A. et al. (2015) в собственных работах [11, 12]. Другое исследование, опубликованное в журнале *American Journal of Perinatology* в 2012 г., продемонстрировало результаты анализа течения беременности после экстракорпорального оплодотворения в группе женщин старше 50 лет ($n = 101$), согласно которым в изучаемой популяции была зарегистрирована наиболее высокая частота таких осложнений, как артериальная гипертензия (ОШ = 1,9; ДИ 95% 0,7-5,4), гестационный сахарный диабет (ОШ = 1,4; ДИ 95% 0,15-113,0) и преждевременные роды (ОШ = 0,6; ДИ 95% 0,2-1,9) [13].

Влияние антропометрических показателей женщины на исход беременности

Одним из важных прогностических индикаторов течения и продолжительности беременности являются антропометрические показатели женщины, включающие в себя преимущественно вес и рост, что доказано большим количеством исследований. Так, журнал *Obesity Reviews* в 2015 г. опубликовал систематический обзор исследований, анализирующих ИМТ женщины во время беременности и основные риски для здоровья матери и ребенка в развивающихся странах [14]. Авторы установили, что в изучаемой популяции низкий вес женщины во время беременности ассоциирован с высоким риском преждевременных родов (ОШ = 1,1; ДИ 95% 1,0-1,3), рождением ребенка с ОНМТ (ОШ = 1,7; ДИ 95% 1,5-1,8) и задержкой внутриутробного развития плода (ОШ = 1,9; ДИ 95% 1,7-2,1). Высокая масса тела и ожирение женщины во время беременности, в свою очередь, были взаимосвязаны с наибольшей частотой гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензией, развитием преэклампсии, оперативным родоразрешением и послеродовым кровотечением в сравнении

Корреспонденцию адресовать:

ДЕЕВ Иван Анатольевич,
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2,
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России
Тел.: +7-905-089-81-97.
E-mail: ivandeyev@yandex.ru

с группой контроля [14]. Подобные данные были продемонстрированы и Shin D. et al. (2015) [15].

Другим антропометрическим прогностическим критерием рождения недоношенного ребенка с различным весом и сроком гестации является рост женщины. Исследование, опубликованное в журнале *Pediatric and Perinatal Epidemiology* в 2013 г. ($n = 6421$), продемонстрировало, что рост матери меньше 155 см и прибавка веса во время беременности менее 9,1 кг были статистически ассоциированы с высоким риском преждевременных родов и задержкой внутриутробного развития [16]. Подобные данные были показаны и в мета-анализе Kozuki N. et al. в 2015 г., согласно которому рост женщины менее 145 см в наибольшей степени коррелирует с недоношенным сроком при рождении ($n = 177000$; ОШ = 1,5; ДИ 95% 1,3-1,7) и задержкой внутриутробного развития (ОШ = 2,1; ДИ 95% 1,4-3,2) [17].

Влияние образования и трудовой деятельности женщины на исход беременности

Такие внешние факторы, как образование и трудовая деятельность матери также оказывают влияние на течение и продолжительность беременности, что было продемонстрировано рядом авторов. Так, работа Mortensen L.H. в 2013 г., проведенная в рамках Датского когортного исследования (1997-2007), продемонстрировала протективный эффект высшего образования матери в отношении преждевременного родоразрешения ($n = 471215$; ОШ = 0,6; ДИ 95% 0,6-0,7) и задержки внутриутробного развития плода (ОШ = 0,5; ДИ 95% 0,5-0,6) в сравнении с женщинами, имевшими только среднее школьное образование [18]. Подобные данные были показаны и Ruiz M. et al. в 2015 г., согласно которым низкий уровень образования матери был ассоциирован с высоким риском рождения недоношенных детей ($n = 75296$; ОШ = 1,5; ДИ 95% 1,3-1,7) и задержки внутриутробного развития плода (ОШ = 3,6; ДИ 95% 1,7-5,5) [19]. Влияние трудовой деятельности матери на исход беременности было продемонстрировано в анализе 13 Европейских когортных исследований, опубликованном в журнале *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* в 2015 г., по результатам которого работающие женщины имели наиболее низкую вероятность преждевременного родоразрешения ($n = 200000$; ОШ = 0,9; ДИ 95% 0,8-0,9) и задержки внут-

риутробного развития плода (ОШ = 0,9; ДИ 95% 0,8-0,9) в сравнении с безработными матерями [20].

Влияние соматической патологии женщины на исход беременности

Различная соматическая патология матери непосредственно оказывает влияние на течение и продолжительность беременности, что было продемонстрировано в большом количестве работ. Так, опубликованный в журнале *BMJ* в 2013 г. систематический обзор исследований, анализирующих влияние анемии и неблагоприятного течения беременности, показал наиболее высокий риск преждевременного родоразрешения (ОШ = 1,2; ДИ 95% 1,1-1,3) и рождения ребенка с ОНМТ (ОШ = 1,3; ДИ 95% 1,1-1,5) при наличии дефицита железа у матери в первый и второй триместр беременности [21]. Авторы установили, что прием препаратов железа во время беременности достоверно снижает вероятность рождения ребенка с ОНМТ при рождении (ОШ = 0,8; ДИ 95% 0,7-0,9). Подобные данные были продемонстрированы и в корейском когортном исследовании, опубликованном в 2013 г., согласно которому уровень гемоглобина менее 100 г/л у женщины до беременности был ассоциирован с высоким риском преждевременного родоразрешения ($n = 70895$; ОШ = 1,5; ДИ 95% 1,1-2,2), рождения ребенка с ОНМТ (ОШ = 1,8; ДИ 95% 1,2-2,6) и задержки внутриутробного развития плода (ОШ = 1,7; ДИ 95% 1,4-2,2) в сравнении с концентрацией гемоглобина 120-149 г/л до зачатия [22].

Среди заболеваний дыхательной системы, оказывающих влияние на течение и продолжительность беременности у женщин, лидирующую роль занимает бронхиальная астма (БА), что было доказано рядом авторов. Работа, опубликованная в *Journal of Pediatrics* в 2015 г., продемонстрировала высокий риск преждевременного родоразрешения ($n = 21944$; ОШ = 1,4; ДИ 95% 1,4-1,5) в группе матерей, имевших БА [23]. При этом авторы установили повышение вероятности развития бронхолегочной дисплазии в изучаемой группе недоношенных детей от матерей с БА, которые не получали базисную кортикостероидную терапию во время беременности (ОШ = 1,5; ДИ 95% 1,2-2,1).

В структуре эндокринных нарушений, оказывающих влияние на исход беременности у матери, основное место занимают гипопункция щитовидной железы и сахарный диабет, что было показано некоторыми

Сведения об авторах:

ДЕЕВ Иван Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета; проректор по развитию – первый проректор, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: ivandeyev@yandex.ru

КУЛИКОВА Кристина Викторовна, ассистент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com

КУЛИКОВ Евгений Сергеевич, доктор мед. наук, доцент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии; начальник научно-управления, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

ДЕЕВА Евгения Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: evgenia.v.deeva@gmail.com

КОЛОМЕЕЦ Иван Леонидович, старший лаборант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: ivan.i.kolomeets@gmail.com

СТЕПАНОВ Игорь Ардалионович, канд. мед. наук, зам. главного врача по организационно-методической работе, ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», г. Томск, Россия. E-mail: stepanovOPC@mail.ru

авторами. Так, в журнале *Gynecological Endocrinology* в 2015 г. был опубликован систематический обзор 9 исследований влияния гипотиреоза во время беременности на здоровье новорожденного, согласно которому изучаемое заболевание у женщины было ассоциировано с высоким риском преждевременных родов (ОШ = 1,2; ДИ 95% 1,0-1,4) и рождения ребенка с ОНМТ (ОШ = 1,3; ДИ 95% 1,0-1,7) [24]. Knight K.M. et al. в 2012 г. по данным собственного исследования установили, что в группе беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, увеличивается вероятность оперативного родоразрешения, развития преэклампсии, рождения ребенка со сроком гестации менее 37 недель и макросомии в сравнении с группой контроля [25]. Авторы отмечают, что сахарный диабет 1 типа имеет более тяжелые неблагоприятные исходы беременности в сравнении со 2 типом диабета.

Влияние приема женщиной сильнодействующих психоактивных лекарственных препаратов на исход беременности

Одной из серьезных медицинских проблем в настоящее время является злоупотребление различными сильнодействующими психоактивными веществами, в том числе и среди беременных женщин, что приводит к более пристальному вниманию к данной проблеме среди исследователей. Так, *American Journal of Obstetrics & Gynecology* в 2011 г. опубликовал систематический обзор работ, анализирующих влияние применения кокаина матерью во время беременности на плод, согласно которому в изучаемой выборке был зарегистрирован высокий риск преждевременных родов (ОШ = 3,4; ДИ 95% 2,7-4,2), рождения ребенка с ОНМТ (ОШ = 3,7; ДИ 95% 2,9-4,6) и задержки внутриутробного развития (ОШ = 3,2; ДИ 95% 2,4-4,3) в сравнении с группой контроля [26]. Работа Norgaard M. et al., проведенная в рамках датского национального когортного исследования и опубликованная в 2015 г., показала эффект приема во время беременности другой группы наркотических препаратов — опиоидов (бупренорфин, метадон, героин), согласно которой в изучаемой группе женщин (n = 557) был повышен риск преждевременных родов (ОШ = 2,8; ДИ 95% 2,3-3,4), рождения ребенка с ОНМТ (ОШ = 4,3; ДИ 95% 3,0-6,1), задержки внутриутробного развития плода (ОШ = 2,7; ДИ 95% 1,9-4,3) и врожденных аномалий развития (ОШ = 2,0; ДИ 95% 1,5-2,6) [27].

Влияние курения женщины на исход беременности

Другой важной медицинской и социальной проблемой на сегодняшний день является широкое распространение курения табачных изделий среди женщин фертильного возраста и беременных в том числе. При этом негативное влияние на плод и дальнейшее развитие ребенка оказывает как активное, так и пассивное курение, что было доказано большим количеством исследований. Так, *American Journal of Epidemiology* в 2001 г. опубликовал работу, согласно которой курение матери во время беременности было ассоциировано с увеличением риска мертворождения (n = 25102; ОШ = 2,0; ДИ 95% 1,4-2,9) и младенческой смертности (ОШ = 1,8; ДИ 95% 1,3-2,6) [28]. При этом авторы установили, что частота изучаемых исходов в группе женщин, отказавшихся от курения в первом триместре, была сопоставима с некурящими матерями. Другое исследование Ko T.J. et al. в 2014 г. продемонстрировало достоверное увеличение риска преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и рождения ребенка с ОНМТ в когорте женщин, куривших во время беременности, главным образом, более 20 сигарет в сутки [29]. Курение отца не было ассоциировано с неблагоприятными неонатальными исходами. Подобные данные были получены и в систематическом обзоре, опубликованном в журнале *Nicotine & Tobacco Research* в 2015 г. [30].

Негативное влияние на течение и исход беременности оказывает, в том числе, и пассивное курение, что было продемонстрировано рядом исследователей. Так, по данным систематического обзора, Leonardi-Bee J. et al. в 2008 г. доказали отрицательное воздействие пассивного курения матери во время беременности в виде увеличения риска рождения ребенка с ОНМТ (ОШ = 1,3; ДИ 95% 1,1-1,6) и задержки внутриутробного развития плода (ОШ = 1,2; ДИ 95% 1,1-1,4) [31]. Подобные данные были продемонстрированы и Ion R.C. et al. в 2015 г. [32].

Влияние употребления алкогольных напитков женщиной на исход беременности

Безусловным фактором риска неблагоприятных материнских и неонатальных исходов является употребление матерью алкогольных напитков во время беременности. Данной проблеме посвящено очень боль-

Information about authors:

DEEV Ivan Anatolievich, doctor of medical sciences, professor, department of faculty pediatrics with the course of childhood diseases medical faculty; first vice-rector, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: ivandeyev@yandex.ru

KULIKOVA Kristina Viktorovna, assistant, department of faculty pediatrics with the course of childhood diseases medical faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com

KULIKOV Evgeny Sergeevich, doctor of medical sciences, docent, department of general medical practice; head of scientific department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

DEEVA Evgenia Viktorovna, candidate of medical sciences, docent, department of faculty pediatrics with the course of childhood diseases medical faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: evgenia.v.deeva@gmail.com

KOLOMEEC Ivan Leonidovich, senior laboratory assistant, department of faculty pediatrics with the course of childhood diseases medical faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: ivan.i.kolomeets@gmail.com

STEPANOV Igor Ardalionovitch, candidate of medical sciences, deputy chief physician for organizational and methodical work, Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia. E-mail: stepanovOPC@mail.ru

шое внимание среди исследователей. Mullally A. et al. в 2011 г., по данным когортного исследования, установили достоверную ассоциацию между антенатальным приемом алкоголя только в высоких дозах (более 20 напитков в неделю) и увеличением риска преждевременных родов на сроке гестации менее 32 недель ($n = 61241$; ОШ = 3,2; ДИ 95% 1,3-7,9) [33]. Другая работа, опубликованная в журнале *Alcohol* в 2011 г., продемонстрировала влияние алкоголя во время беременности на развитие плацентно-ассоциированного синдрома (отслойка и предлежание плаценты, преэклампсия, задержка внутриутробного развития, мертворождение, преждевременные роды), согласно которой в изучаемой популяции матерей было зарегистрировано увеличение риска возникновения вышеуказанных неблагоприятных исходов (ОШ = 1,3; ДИ 95% 1,2-1,3) [34]. При этом стратификация данных в зависимости от дозы алкоголя показала наибольшее 2-кратное повышение вероятности развития исследуемых патологических состояний при употреблении женщиной более 5 напитков в неделю.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ показал наличие достаточного количества информации, харак-

теризующей основные факторы риска рождения недоношенного ребенка, согласно которой в наибольшей степени с преждевременными родами ассоциированы возраст, антропометрические параметры, образование, трудовая деятельность, соматическая патология, курение матери, а также прием различных лекарственных препаратов и спиртных напитков во время беременности.

В этой связи, помимо использования современных технологий выхаживания новорожденных со сроком гестации менее 37 недель, которые способствуют увеличению выживаемости маловесной когорты пациентов, необходимо осуществлять и более тщательный отбор группы женщин с высокой степенью перинатального риска и угрозой преждевременных родов, и оказывать им полноценную превентивную помощь, что позволит предотвратить развитие тяжелых инвалидизирующих заболеваний в популяции недоношенных детей.

Источник финансирования и конфликты интересов

Источники финансирования отсутствуют. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликтов интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА:

- Cheong, J.L. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth /Cheong J.L., Doyle L.W. // *Paediatr. Child Health.* – 2012. – V. 48, N 9. – P. 784-788.
- The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity /Beck S., Wojdyla D., Say L., Betran A.P., Merialdi M., Requejo J.H. // *Bull. World Health Organ.* – 2010. – V. 88. – P. 31-38. Doi: 10.2471/BLT.08.062554. Epub. 2009. Sep. 25.
- Soll, R.F. Progress in the Care of Extremely Preterm Infant /Soll R.F. // *JAMA.* – 2015. – V. 314(10). – P. 1007-1008. Doi: 10.1001/jama.2015.10911.
- Comparison of morbidity and mortality of very low birth weight infants in a Central Hospital in Johannesburg between 2006/2007 and 2013 /Ballot D.E., Chirwa T., Ramdin T., Chirwa L., Mare I., Davies V.A., Cooper P.A. // *BMC Pediatr.* – 2015. – V. 15. – P. 20. Doi: 10.1186/s12887-015-0337-4.
- The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life /Petrou S., Mehta Z., Hockley C., Cook-Mozaffari P., Henderson J., Goldacre M. // *Pediatrics.* – 2003. – V. 112(6 Pt 1). – P. 1290-1297.
- Petrou, S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life /Petrou S. // *BJOG.* – 2005. – V. 112, Suppl. 1. – P. 10-15.
- Pregnancy outcomes of mothers aged 17 years or less /Shuaib A.A., Frass K.A., Al-Harazi A.H., Ghanem N.S. // *Saudi Med. J.* – 2011. – V. 32(2). – P. 166-170.
- Maternal age as risk factor of prematurity in Spain; Mediterranean area /Cortes Castell E., Rizo-Baeza M.M., Aguilar Cordero M.J. et al. // *Nutr. Hosp.* – 2013. – V. 28(5). – P. 1536-1540. Doi: 10.3305/nh.2013.28.5.6500.
- Maternal age and adverse perinatal outcomes in a birth cohort (BRISA) from a Northeastern Brazilian city /Figueredo E.D., Lamy Filho F., Lamy Z.C., da Silva A.A. // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2014. – V. 36(12). – P. 562-568.
- Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age /Yogev Y., Melamed N., Bardin R., Tenenbaum-Gavish K. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – V. 203(6). – P. 558. Doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.039. Epub 2010 Oct 20.
- Traisrisilp, K. Pregnancy outcomes of mothers with very advanced maternal age (40 years or more) /Traisrisilp K., Tongsong T. // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2015. – V. 98(2). – P. 117-122.
- Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age /Dietl A., Cupisti S., Beckmann M.W., Schwab M., Zollner U. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – V. 75(8). – P. 827-832.
- Pregnancy after age 50: defining risks for mother and child /Kort D.H., Gosselin J., Choi J.M., Thornton M.H. // *Am. J. Perinatol.* – 2012. – V. 29(4). – P. 245-250. Doi: 10.1055/s-0031-1285101. Epub 2011 Aug 1.
- Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis /Rahman M.M., Abe S.K., Kanda M., Narita S. // *Obes. Rev.* – 2015. – V. 16(9). – P. 758-770. Doi: 10.1111/obr.12293. Epub 2015 Jun 11.
- Shin, D. Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age infants /Shin D., Song W.O. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2015. – V. 28(14). – P. 1679-1686. Doi: 10.3109/14767058.2014.964675. Epub 2014 Sep 29.
- Risk factors for preterm birth and small-for-gestational-age births among Canadian women /Heaman M., Kingston D., Chalmers B., Sauve R. et al. // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2013. – V. 27(1). – P. 54-61. Doi: 10.1111/ppe.12016.
- Short Maternal Stature Increases Risk of Small-for-Gestational-Age and Preterm Births in Low- and Middle-Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable Fraction /Kozuki N., Katz J., Lee A.C., Vogel J.P., Silveira M.F. // *J. Nutr.* – 2015. – V. 145(11). – P. 2542-2550. Doi: 10.3945/jn.115.216374. Epub 2015 Sep 30.
- Mortensen, L.H. Socioeconomic inequality in birth weight and gestational age in Denmark 1996-2007: using a family-based approach to explore alternative explanations /Mortensen L.H. // *Soc. Sci. Med.* – 2013. – V. 76(1). – P. 1-7. Doi: 10.1016/j.socscimed.2012.08.021. Epub 2012 Sep 11.
- Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts /Ruiz M., Goldblatt P., Morrison J., Kukla L., Svancara J., Riitta-Järvelin M. et al. // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2015. – V. 69(9). – P. 826-833. Doi: 10.1136/jech-2014-205387. Epub 2015 Apr 24.
- Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13 European birth cohorts /Casas M., Corder S., Martinez D., Barros H., Bonde J.P., Burdorf A. et al. // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 2015. – V. 41(4). – P. 384-396. Doi: 10.5271/sjweh.3500. Epub 2015 May 4.

21. Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / Haider B.A., Olofin I., Wang M., Spiegelman D., Ezzati M., Fawzi W.W. // *BMJ*. – 2013. – V. 346. – P. 3443. Doi: 10.1136/bmj.f3443.
22. Yi, S.W. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women / Yi S.W., Han Y.J., Ohrr H. // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2013. – V. 67(4). – P. 337-342. Doi: 10.1038/ejcn.2013.12. Epub 2013 Feb 13.
23. Maternal Asthma, Preterm Birth, and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia / Gage S., Kan P., Lee H.C., Gould J.B., Stevenson D.K., Shaw G.M., O'Brodovich H.M. // *J. Pediatr.* – 2015. – V. 167(4). – P. 875-880. Doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.048. Epub 2015 Aug 5.
24. The impact of maternal hypothyroidism during pregnancy on neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / Hou J., Yu P., Zhu H., Pan H., Li N., Yang H. et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – V. 3. – P. 1-5.
25. Knight, K.M. Pregnancy outcomes in type 2 diabetic patients as compared with type 1 diabetic patients and nondiabetic controls / Knight K.M., Thornburg L.L., Pressman E.K. // *J. Reprod. Med.* – 2012. – V. 57(9-10). – P. 397-404.
26. Gouin, K. Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birth weight and preterm birth: systematic review and meta-analyses / Gouin K., Murphy K., Shah P.S. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – V. 204(4). – P. 340. Doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.013. Epub 2011 Jan 22.
27. Norgaard, M. Birth and Neonatal Outcomes Following Opioid Use in Pregnancy: A Danish Population-Based Study / Norgaard M., Nielsson M.S., Heide-Jurgensen U. // *Subst. Abuse.* – 2015. – V. 9(Suppl 2). – P. 5-11. Doi: 10.4137/SART.S23547. eCollection 2015.
28. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life / Wisborg K., Kesmodel U., Henriksen T.B., Olsen S.F., Secher N.J. // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – V. 154(4). – P. 322-327.
29. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study / Ko T.J., Tsai L.Y., Chu L.C., Yeh S.J., Leung C., Chen C.Y., Chou H.C., Tsao P.N., Chen P.C., Hsieh W.S. // *Pediatr. Neonatol.* – 2014. – V. 55(1). – P. 20-27. Doi: 10.1016/j.pedneo.2013.05.005. Epub 2013 Jul 12.
30. Maternal Smokeless Tobacco Use in Pregnancy and Adverse Health Outcomes in Newborns: A Systematic Review / Inamdar A.S., Croucher R.E., Chokhandre M.K., Mashyakh M.H., Marinho V.C. // *Nicotine Tob. Res.* – 2015. – V. 17(9). – P. 1058-1066. Doi: 10.1093/ntr/ntu255. Epub 2014 Dec 22.
31. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis / Leonardi-Bee J., Smyth A., Britton J., Coleman T. // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2008. – V. 93(5). – P. F351-F361. Doi: 10.1136/adc.2007.133553. Epub 2008 Jan 24.
32. Ion, R.C. Environmental Tobacco Smoke Exposure in Pregnancy is Associated With Earlier Delivery and Reduced Birth Weight / Ion R.C., Wills A.K., Bernal A.L. // *Reprod. Sci.* – 2015. Oct 27. pii: 1933719115612135.
33. Prevalence, predictors and perinatal outcomes of peri-conceptional alcohol exposure – retrospective cohort study in an urban obstetric population in Ireland / Mullally A., Cleary B.J., Barry J., Fahey T.P., Murphy D.J. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2011. – V. 11. – P. 27. Doi: 10.1186/1471-2393-11-27.
34. Impact of prenatal alcohol consumption on placenta-associated syndromes / Salihu H.M., Kornosky J.L., Lynch O., Alio A.P., August E.M., Marty P.J. // *Alcohol.* – 2011. – V. 45(1). – P. 73-79. Doi: 10.1016/j.alcohol.2010.05.010. Epub 2010 Jul 2.



Статья поступила в редакцию 28.01.2016 г.

Шабалдин А.В., Цепочкина А.В., Литвинова Н.А., Шмелевич С.А., Крюков П.М.
*ФГБНУ «НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
 ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»,
 МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»,
 МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 5»,
 г. Кемерово*

АССОЦИАЦИИ МАТЕРИНСКИХ HLA-DRB1* С РИСКОМ ФОРМИРОВАНИЯ У ИХ ДЕТЕЙ СЕПТАЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Лocus HLA-DR включает в себя гены иммунного ответа (Ir), через которые контролируются тимусзависимые иммунные ответы на ксено- и эндобиотик. При беременности Ir гены материнского микроокружения могут детерминировать эффективность защиты зародыша и эмбриона от тератогенов. Исходя из этого, целью настоящего исследования было изучение вклада женских аллелей и генотипов гена HLA-DRB1* в риск развития септальных врожденных пороков сердца. Проведен сравнительный анализ (случай-контроль) частот аллелей и генотипов HLA-DRB1* у женщин, имеющих детей с септальными врожденными пороками сердца (опытная группа, n = 97), и у женщин, имеющих здоровых детей (группа сравнения, n = 54). Выявлено, что у женщин репродуктивного возраста имеются аллели HLA-DRB1*, потенцирующие риск формирования ВПС в последующем поколении: HLA-DRB1*11 (OR = 4,31) и HLA-DRB1*03 (OR = 5,56). Показаны и протективные в отношении данной патологии аллель HLA-DRB1*12 (OR = 0,28) и генотип HLA-DRB1*01,12 (OR = 0,06).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HLA-DRB1*; септальные врожденные пороки сердца; Ir гены.

Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Litvinova N.A., Shmulevich S.A., Krukov P.M.
*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
 Kemerovo State University,
 Kemerovo Cardiology Dispensary,
 Children's City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia.*

THE ASSOCIATION OF MATERNAL HLA-DRB1* WITH RISK OF DEVELOPMENT CONGENITAL SEPTAL HEART DEFECTS AT THEIR CHILDREN

HLA-DR locus includes immune response genes (Ir), which are controlled by thymus-dependent immune responses to endobiotiki and xenon. In pregnancy, maternal microenvironment Ir genes may determine the effectiveness of the protection of the embryo and fetus by teratogens. Accordingly, the purpose of the present study was to investigate the contribution of wo-

men of alleles and genotypes of the gene HLA-DRB1* in the risk of septal congenital heart diseases. The comparative analysis (case-control) allele frequencies and genotype HLA-DRB1* women who have children with septal congenital heart disease (experimental group, n = 97) and women with healthy children (control group, n = 54). HLA-DRB1*03 and HLA-DRB1*11 were associated with a high risk of developing CHD: HLA-DRB1*03 (OR = 5,56) and HLA-DRB1*11 (OR = 4,31). Showing and protective against this disease allele HLA-DRB1*12 (OR = 0,28) and genotype HLA-DRB1*01,12 (OR = 0,06).

KEY WORDS: HLA-DRB1*; septal congenital heart diseases; *Ir* genes.

Эпидемиологические исследования в Российской Федерации показали, что частота врожденных пороков сердца (ВПС) увеличивается из года в год [1]. Аналогичная тенденция наблюдается и в Кемеровской области [2]. На сегодняшний день не существует системы прегравидарного прогнозирования риска формирования ВПС у плода. Широко применяемый в практическом здравоохранении пренатальный скрининг врожденных аномалий/пороков развития и хромосомных болезней плода позволяет лишь выделить группу беременных с повышенным риском рождения детей с этой патологией. Уточнение характера врожденной аномалии по результатам дополнительных исследований позволяет прервать беременность по медицинским показателям или определиться с объемом и качеством постнатальной лечебной тактики [Приказ МЗ РФ № 457 от 2000 г.]. Прерывание беременности может индуцировать дальнейшие репродуктивные потери у женщины. ВПС являются наиболее распространенной причиной инвалидизации и смертности в детском возрасте [3]. Выделяют ВПС с критическим нарушением гемодинамики, при которых хирургическая медицинская помощь должна быть оказана в первые сутки или в первый месяц после рождения ребенка [4]. Тем самым, ограничение числа рождения таких детей (без прерывания беременности) является важным вкладом в уменьшение младенческой смертности. Соответственно, разработка эффективного метода прогнозирования риска формирования ВПС до наступления беременности является перспективной для современной медицины.

ВПС разнообразны по анатомическим нарушениям и особенностям гемодинамики. Поскольку ВПС по этиологии и патогенезу относят к многофакторным заболеваниям, на развитие которых влияют как эндогенные (в том числе и генетические), так и экзогенные факторы, имеются значительные трудности в поиске генетических маркеров.

В то же время, если принять во внимание роль иммунных взаимодействий в системе «мать-эмбрион/плод» в формировании иммунной защиты против ксенобиотиков с тератогенным эффектом, то можно ограничиться исследованиями генов главного комплекса гистосовместимости (у человека HLA). Продукты этих генов появляются на клетках эмбриона на ранних сроках беременности [5]. В локусе HLA, расположенном на коротком плече 6-й хромосомы,

в положении 21.3, выделяют три класса: I класс детерминирует классические антигены, определяющие совместимость тканей (в этом же классе находятся и эмбриональные HLA, экспрессирующиеся исключительно на клетках зародыша, эмбриона и в трофобласте); II класс (HLA-DR, HLA-DQ) содержит гены иммунного ответа (Ig гены), продукты которых участвуют в презентации антигенов иммунорегуляторным Т-лимфоцитам; III класс включает гены цитокинов и комплемента [5, 6]. HLA является компактным генетическим локусом, уровень кроссинговера в нем не высок и это определяет неравновесное сцепление аллелей I, II и III классов. Таким образом, совместимость супругов по классическим и эмбриональным HLA, приводящая к репродуктивным потерям, может быть определена и по HLA-DRB1*. Типирование HLA-DRB1*, относящегося ко II классу локуса HLA, эффективно еще и с той позиции, что полиморфизм в этом гене определяет антигенный полиморфизм молекулы [6]. Более того, принимая во внимание концепцию о генах иммунного ответа, находящихся в этом сублокусе, обсуждается вопрос о значимости каждого аллеля и генотипа HLA-DRB1* в формировании различной иммунопатологии [7, 8]. Термин «функциональные аллели и генотипы» введен для научного направления «HLA и болезни» в целом, для его звена «HLA и репродукция» в частности. Соответственно, типирование женщин по гену HLA-DRB1* дает представление о потенциальной возможности ограничить материнской иммунной системой тератогенное влияние ксенобиотика на зародыш/эмбрион/плод. Имеются данные о взаимосвязи спонтанного прерывания беременности, развития эмбрио- и фетопатий с определенными женскими аллелями и генотипами HLA-DRB1* [9].

Исходя из этого, **целью настоящего исследования** было изучение вклада женских аллелей и генотипов гена HLA-DRB1* в риск развития септальных врожденных пороков сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе Научно-исследовательского института Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все участники эксперимента подписывали информированное согласие о своем участии и участии своих детей в научном исследовании по теме «Разработка перспективных моделей оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения (ОКС, периферический атеросклероз, ВПС, ППС), в том числе разработка медицинских информационных систем прогнозирования и управления рисками сердечно-сосудистых заболе-

Корреспонденцию адресовать:

ЦЕПОКИНА Анна Викторовна,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
ФГБНУ НИИ КПССЗ.
E-mail: annasepokina@mail.ru

ваний на основании эндогенных (генетических и биохимических) и экзогенных (аэрополлютанты) показателей».

В исследуемую группу включены 97 женщин, имеющих детей с врожденными пороками сердца. Контрольную группу составили 54 женщины условно-здоровых доноров без анамнестических данных о сердечно-сосудистых заболеваниях, сопоставимые с опытной группой по возрасту (26 лет (от 18 до 48) и 23 года (от 17 до 35), соответственно).

Распределение детей с ВПС по диагнозам международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) продемонстрировано в таблице 1. Как видно из таблицы, все исследуемые ВПС были с дефектами межжелудочковой и межпредсердной перегородок. Тетрада Фалло, аномалия Эбштейна и комбинированные атрезии клапана легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки относились к ВПС, где формировался сброс венозной крови в артериальную (синие ВПС), что усугубляло течение основного заболевания. Гендерный состав группы детей с ВПС был следующий: 45 мальчиков и 42 девочки.

Определяли частоту встречаемости 14 аллелей гена HLA-DRB1 (HLA-DRB1*01; HLA-DRB1*03; HLA-DRB1*04; HLA-DRB1*07; HLA-DRB1*08; HLA-DRB1*09; HLA-DRB1*10; HLA-DRB1*11; HLA-DRB1*12; HLA-DRB1*13; HLA-DRB1*14; HLA-DRB1*15; HLA-DRB1*16; HLA-DRB1*17).

У женщин опытной и контрольной групп выполняли забор периферической крови в пробирку с 0,1 % ЭДТА в объеме 3 мл. Далее проводили выделение геномной ДНК методом фенол-хлороформной экстракции по протоколу. Генотипирование проводили методом полимеразно-цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени наборами компании «ДНК-технология» при помощи детектирующего амплификатора DT-96 в соответствии с протоколом производителя. Контроль качества генотипирования проводили посредством повторного генотипирования 10 % образцов.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0. Анализ гендерно-возрастных характеристик проводили при помощи описательной статистики (медиана и доверительный интервал для медианы). Равновесие Харди-Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Об ассоциации разных аллелей и генотипов с заболеваниями судили по величине отношения шансов (odds ratio — OR). Рассчитывали его доверительный интервал (CI) при 95%-ном уровне значимости.

Таблица 1
Распределение различных форм ВПС согласно МКБ 10 в основной группе

Диагноз ВПС по МКБ 10	Абсолютное число	Удельный вес, %
Q.21.0	41	42,26
Q.21.1	32	32,99
Q.21.3	17	17,53
Комбинированный Q.22.0 и Q.21.0	4	4,13
Q.22.5	3	3,09
Всего:	97	100

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ наблюдаемых частот генотипов у женщин (контрольной и опытной групп) с расчетными (с учетом уравнения Харди-Вайнберга) показал отсутствие достоверно значимых различий. Эти данные указывают на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга в анализируемой выборке и правомочность сравнения частот аллелей и генотипов между группой женщин с ВПС у их детей и группой женщин, имеющих здоровых детей.

В результате исследования определено, что у женщин, имеющих детей с врожденными пороками сердца, значимо чаще в генотипе встречался HLA-DRB1*03 ($p = 0,0007$) и HLA-DRB1*11 ($p = 0,0036$) гена HLA-DRB1 (табл. 2) по сравнению с женщинами контрольной группы. Показано, что величина отношения шансов (OR) для аллеля HLA-DRB1*11 составила 4,31 (CI 95% 1,67-11,03; $p < 0,01$), а для аллеля HLA-DRB1*03 — 5,56 (CI 95% 2,16-14,24; $p < 0,001$). Таким образом, можно говорить о том, что данные аллели играют предрасполагающую роль в отношении развития ВПС.

Установлено, что женский аллель HLA-DRB1*12, отношение шансов которого равно 0,28 (95% CI 0,67-11,03), обладает протективным эффектом в отношении риска формирования ВПС у потомства.

Следует отметить, что аллели HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*12 кодируют одну антигенную детерминанту, определяемую с помощью серологических методов типирования HLA, как HLA-DR5 [10]. Но дискретное детерминирование аллелями HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*12 риска формирования ВПС у потомства указывает на тонкие иммуногенетические механизмы, по разному влияющие на тератогенез в эмбриональный период онтогенеза.

Известно, что функциональная активность молекул HLA проявляется кодоминантно. С этих пози-

Сведения об авторах:

ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клеточных технологий, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: weit2007@yandex.ru

ЦЕПОКИНА Анна Викторовна, мл. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: an-paseropkina@mail.ru

ЛИТВИНОВА Надежда Алексеевна, доктор биол. наук, профессор, кафедра физиологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВПО «КемГУ», г. Кемерово, Россия.

ШМУЛЕВИЧ Светлана Александровна, зав. детским отделением, МБУЗ «ККД», г. Кемерово, Россия.

КРЮКОВ Павел Михайлович, канд. мед. наук, зав. отделением новорожденных, МАУЗ «ДГКБ №5», г. Кемерово, Россия.

Таблица 2
Сравнительная характеристика частот распределения аллелей HLA-DRB1 у женщин

Аллель	Группа исследования n = 194		Группа сравнения n = 108		Достоверность (P)	OR (CI 95%)
	Абс.	Доля	Абс.	Доля		
HLA-DRB1*01	20	0,10	17	0,16	0,231	0,61(0,24-1,57)
HLA-DRB1*03	22	0,11	2	0,02	0,001	5,56 (2,16-14,24)
HLA-DRB1*04	23	0,12	21	0,19	0,104	0,56 (0,21-1,43)
HLA-DRB1*07	18	0,09	11	0,10	1	0,89 (0,34-2,27)
HLA-DRB1*08	6	0,04	9	0,08	0,083	0,36 (0,13-0,90)
HLA-DRB1*09	2	0,01	1	0,01	0,603	0,93 (0,36-2,38)
HLA-DRB1*10	5	0,03	0	0	0,22	6,30 (2,45-16,14)
HLA-DRB1*11	30	0,15	4	0,04	0,0036	4,31 (1,67-11,03)
HLA-DRB1*12	4	0,02	8	0,07	0,048	0,28 (0,10-0,71)
HLA-DRB1*13	30	0,15	14	0,13	0,671	1,21 (0,47-3,09)
HLA-DRB1*14	3	0,02	0	0	0,488	3,97 (1,54-10,16)
HLA-DRB1*15	26	0,13	18	0,17	0,54	0,77 (0,30-1,97)
HLA-DRB1*16	5	0,03	3	0,03	0,79	0,87 (0,34-2,24)

ций был проведен анализ частоты встречаемости генотипов у женщин, имеющих детей с ВПС, и в группе женщин, имеющих здоровых детей. Показано, что только один женский генотип отрицательно ассоциирован с развитием ВПС у их детей. Так, частота генотипа HLA-DRB1*01,12 в группе женщин, имеющих здоровых детей, была 7,41 %, а в опытной группе этот генотип не встречался (OR = 0,06, CI 95% 0,022-0,148; $p < 0,01$). Как видно из представленных данных, этот генотип включал в себя протективный аллель HLA-DRB1*12.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании данные не имеют аналогов в современной научной литературе. Однако многочисленные исследования в области «HLA и болезни» показали ассоциативные связи аллеля HLA-DRB1*03 с аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз (OR = 2,8; $P_{\text{cor}} = 0,0029$) [11], системная красная волчанка, сахарный диабет (в генотипе HLA-DRB1*03, 04), тиреоидит Хашимото [12], агаммаглобулинемия Брутона (первичный X-сцепленный иммунодефицит). В ранее проведенных исследованиях [12, 13] было показано, что аллель HLA-DRB1*11 также ассоциирован с тиреоидитом Хашимото, ювенильным ревматоидным артритом. По этим многократно полученным в разных популяциях мира ассоциациям аллели HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*11 относят к полиморфным вариантам Ir гена, детерминирующим высокую активность им-

мунной системы индивидуума, что может приводить к нарушению толерантности к аутоантигенам [5].

При беременности, особенно в момент ее формирования и в первые недели гестации (эмбриональный период, закладка органов и систем), иммунная система репродуктивного тракта женщины активно регулируется в отношении аллоантигенов зародыша/эмбриона. Соответственно, у женщин, в геноме которых имеются аллели HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*11, иммунное материнское микроокружение будет активно в отношении аллоантигенов зародыша/эмбриона, в том числе и с иммунопатологическим эффектом.

Особенности детерминирования иммунопатологического влияния на зародыш/эмбрион материнского иммунного микроокружения наглядно видны из полученных данных о положительной ассоциации материнского HLA-DRB1*11 с ВПС у их детей и об отрицательной ассоциации с этой патологией материнского HLA-DRB1*12. Как уже говорилось выше, оба эти аллеля кодируют антигенную детерминанту HLA-DR5. Принимая во внимание известные данные о презентации эпитопов Т-хелперам через молекулы HLA-DR [5], можно предположить, что антиген-презентирующая щель у молекул с аллеля HLA-DRB1*12 более физиологична, чем соответствующая презентующая структура молекулы, кодируемой HLA-DRB1*11. При общей высокой активности Т-хелперов у женщин с HLA-DR5 в геноме специфичность по отношению к презентуемым эпитопам более выражена у HLA-DRB1*12 положительных индивидуумов. Отсутствие перекрестных (мимик-

Information about authors:

SHABALDIN Andrey Vladimirovich, doctor of medical sciences, leading researcher, laboratory of cell technology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

TSEPOKINA Anna Viktorovna, junior researcher, laboratory of genomic medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: annacepokina@mail.ru

LITVINOVA Nadezhda Alekseevna, doctor of biological sciences, professor, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

SHMULEVICH Svetlana Aleksandrovna, chief of children's service, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia.

KRUKOV Pavel Mikhailovich, candidate of medical sciences, chief of unit of the newborn, Children's City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia.

рирующих) иммунных ответов на схожие аллоантигены приводит к нормальной регуляторной функции Т-хелперов материнского микроокружения при формирующейся беременности. Соответственно, через это свойство молекулы HLA-DR происходит ограничение потенциального тератогенеза.

Предполагается, что молекулы, кодируемые HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*03, имеют нарушения в представлении антигена (через укладку эпитопа в антиген-представляющую щель) Т-хелперам, что приводит к индукции дополнительных клонов этих лимфоцитов. Исходя из этой концепции можно предположить, что у женщин с «патологическими» генотипами HLA-DR в период «фертилизация-имплантация» возрастает уровень перекрестных иммунных реакций, уменьшается специфичность иммунного ответа, и в материнском микроокружении увеличивается уровень локального воспаления при одновременном снижении

степени иммунной защиты зародыша/эмбриона от ксенобиотиков с тератогенным эффектом.

Полученные в пилотном исследовании результаты указывают на перспективность поиска генетических маркеров риска формирования ВПС в последующем поколении в системе HLA родителей.

ВЫВОДЫ:

У женщин репродуктивного возраста выявлены аллели HLA-DRB1* потенцирующие риск формирования ВПС в последующем поколении: HLA-DRB1*11 (OR = 4,31) и HLA-DRB1*03 (OR = 5,56). Протективным аллелем был HLA-DRB1*12 (OR = 0,28), а генотипом — HLA-DRB1*01,12 (OR = 0,06). Механизм детерминирования риска формирования ВПС у зародыша/эмбриона связан с функцией материнских Ig-генов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия-2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения /Л.А.Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2015. – 226 с.
2. Шабалдин, А.В. Медико-социальные предикторы врожденных пороков сердца у детей крупного промышленного центра /А.В. Шабалдин, С.А. Шмелевич, А.В. Цепокина //Детские болезни сердца и сосудов. – 2015. – № 1. – С. 36-41.
3. Marcin, M.G. The impact of environmental factors on the occurrence of congenital heart disease in the form of hypoplastic left heart syndrome /M.G. Marcin, T. Skladzien, J.H. Skalski //Kardiologia i Torakochirurgia Polska. – 2015. – V. 12(3). – P. 204-207.
4. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца: учеб. пособие для студентов /М.А. Школьников [и др.] – 2012. – С. 36.
5. Галактионов, В.Г. Эволюционная иммунология: учеб.пособие для ВУЗов /В.Г. Галактионов. – М.: Академия, 2005. – 408 с.
6. Шабалдин, А.В. Иммуногенетические аспекты раннего онтогенеза: Автореф. дис. ... доктора мед. наук /Шабалдин А.В. – Челябинск, 2005. – 38 с.
7. Клиническая значимость определения HLA-DRB1-генотипов, ассоциированных с предрасположенностью или устойчивостью к сахарному диабету 1 типа, в различных этнических группах России /Л.П. Алексеев, И.И. Дедов, Р.М. Хайтов, М.Н. Болдырева, М.В. Шестакова, В.А. Петеркова, С.А. Прокофьев //Сахарный диабет. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 2-5.
8. Особенности полиморфизма генов системы HLA при нарушениях процессов репродукции /А.Н. Киселева, Г.А. Зайцева, Н.В. Исаева, Е.В. Бутина //Вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 3. – С. 16-19.
9. Ассоциация HLA-DRB1 с репродуктивной патологией у женщин /Л.А. Гордеева, А.В. Шабалдин, А.Н. Глушков, О.А. Глушкова, О.С. Макаренченко, Т.А. Симонова, В.И. Минина //Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 643-648.
10. A meta-analysis of HLA-DR polymorphism and genetic susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy /B. Jin, X.P. Luo, H.C. Ni, W. Shen, H.M. Shi, Y. Li //Molecular biology reports. – 2012. – V. 39(1). – P. 221-226.
11. The association of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population /J. Michalik, D. Cierny, E. Kantorova, D. Kantarova, J. Juraj et al. //Neurol. Res. – 2016. – P. 1-8.
12. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review /H.J. Lee, C.W. Li, S.S. Hammerstad, M. Stefan, Y. Tomer //J. Autoimmun. – 2015. – V. 64. – P. 82-90.
13. Singh, S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis /S. Singh, S. Bhattad, D. Danda //Int. J. Rheum. Dis. – 2014. – V. 17(3). – P. 233-236.



Статья поступила в редакцию 24.12.2015 г.

Головкин С.И., Уткин В.А., Кравец Е.М., Шабалдин Н.А.

Кемеровская государственная медицинская академия,
МАУЗ «Детская городская клиническая больница №5»,

г. Кемерово

Северо-Кавказский федеральный университет (Пятигорский филиал),

г. Пятигорск

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОСТИКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНОГО ТЕЧЕНИЯ СИНОВИТА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ НА ЭТАПЕ ПЕРВОНАЧАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы параметры рентгенологического и сонографического обследования у 56 детей с транзитным синовитом тазобедренного сустава. Раздельно оценены наблюдения в 3-х возрастных группах: 2-4 года, 5-7 лет и старше 7 лет. По рентгенограммам вычислялся эпифизарный индекс (ЭИ) и эпифизарный коэффициент. Предложен индекс эпифизарной асимметрии (ЭА). По данным УЗИ определены 3 степени поражения сустава. Первая степень характеризовалась минимальными изменениями в пораженном суставе, вторая степень отражала синовит сустава, третья – с признаками морфологической деструкции. Рекомендовано в случае зримого уменьшения высоты эпифиза головки бедра рассчитывать ЭИ и оценивать ЭА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тазобедренный сустав у детей; рентгенография и сонография сустава;
эпифизарный индекс и эпифизарная асимметрия;
прогнозирование асептического некроза головки бедра.

Golovkin S.I., Utkin V.A., Kravets, Y.M., Shabaldin N.A.

Kemerovo State Medical Academy,

Children City Clinical Hospital N 5, Kemerovo,

Branch of Northern Caucasus Federal University, Pyatigorsk

X-RAY AND ULTRASONOGRAPHICAL CRITERIA OF PREDICTION OF UNFAVOURABLE COURSE OF THE SYNOVITIS OF THE HIP JOINT IN CHILDREN DURING THE INITIAL EXAMINATION

Parameters of Xray and Sonographical examination of 56 children with transitory synovitis of the hip joint have been analyzed. Separately estimated observation in 3 age groups: 2-4 years, 5-7 years and over 7 years. In accordance with the x-ray we have calculated epiphyseal Index (EI) and epiphyseal coefficient. Proposed epiphyseal asymmetry index (EA). In accordance with the ultrasonic examination data, we have defined 3 stages of joint disease. The first stage is characterized with minimal changes in the affected joint, the second stage showed synovitis of joint, the third – with signs of morphological destruction. In case of visible reduction of height of femoral head epiphysis we recommend calculating EI and evaluate EA.

KEY WORDS: hip joint of children; x-ray and sonography of joint; epiphyseal index and epiphyseal asymmetry;
prediction of avascular necrosis of the femoral head.

По своей значимости и непредсказуемости исходов в виде ишемических некрозов (ИН) острые артриты тазобедренного сустава (ТС) у детей занимают особое место.

В самом деле, у одних пациентов течение артрита ТС с яркой и интенсивной клиникой, казалось бы, предопределяет осложнённое течение и неопределённый исход заболевания, но зачастую всё заканчивается полным выздоровлением. У других больных, без каких-либо клинических и параклинических особенностей, происходит, порой трудно объяснимое, абортное течение синовита с исходом в выздоров-

ление. При этих и схожих с ними вариантах течения синовита у исследователей не возникает тревоги в отношении возможного осложнения заболевания в виде ИН головки бедра. Действительно, стандартные рентгенологические исследования, как правило, своевременно не выявляют патологию и, естественно, при этом у врача отсутствуют побудительные мотивы к каким-либо дополнительным обследованиям.

Однако известно, что начальные стадии болезни Пертеса (БП) сопровождаются так называемым хроническим синовитом тазобедренного сустава [1-3], характеризующимся наличием выпота наряду с отсутствием явных признаков деструкции головки бедренной кости. Дифференцировать хронический синовит при манифестации БП с благоприятно текущим идиопатическим транзитным синовитом тазобедренного сустава (ИТСТС) затруднительно в силу отсутствия достаточно патогномоничных диагностических критериев деструктивных артритов. Но все же наб-

Корреспонденцию адресовать:

ГОЛОВКИН Сергей Иванович,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО КеМГМА Минздрава России.
Тел.: +7-905-917-63-58.
E-mail: sorin.serg@mail.ru

людаемые уже на начальном этапе характерные особенности развития острого синовита, как и другие факторы, косвенно указывают на то, что необходим поиск прогностических подходов исходя из объективной оценки рентгенографических и ультразвукографических данных своевременного обследования пациентов с синдромом острой артралгии ТС.

Поисками объективных критериев в диагностике начальных стадий асептического некроза головки бедра обеспокоены многие исследователи [1-4]. И порой визуально обнаруженные по данным УЗИ изменения высоты эпифиза и повышение экссудации в острой фазе воспаления [1] субъективно трактуются как реальное начало морфологических изменений эпифиза.

На наш взгляд, интерпретация феномена снижения высоты эпифиза должна базироваться на надежных обследованиях с использованием качественной техники, с высокой чистотой измерений. Действительно, снижение высоты эпифиза — это патогномоничный рентгенологический симптом серьезных морфологических изменений в головке бедра, при объективном обнаружении которого принципиально меняется идеология лечебного процесса. И визуально определяемое снижение высоты эпифиза всегда требует уточнения и исключения, как минимум, банальных нарушений методики рентгенологического исследования, в частности, не идеальной укладки из-за болевой контрактуры, как, впрочем, и других факторов, способных повлиять на первоначальные реакции эпифиза. Вполне очевидно, что выявление и разграничение соответствующих образу патологии или нормы особенностей, зафиксированных в наблюдаемых параметрах, должны опираться на объективные диагностически значимые критерии.

Некоторые исследователи категоричны и рекомендуют проводить УЗИ и МРТ у всех детей в возрасте от 2 до 7 лет с болями в коленном и тазобедренном суставах [5, 6]. Но доступность МРТ обследования у части пациентов порою ограничена, как из-за возможного отсутствия соответствующей аппаратуры, так и из-за финансовых затруднений. А в показаниях к назначению КТ следует быть предельно осторожным, в первую очередь из-за высоких доз облучения, даже и при однократном исследовании превышающих как минимум в 10 раз таковые при рентгенографии [7].

По мнению многих исследователей [8-10], объективно судить о наличии патологических изменений становится возможным исходя из измерений продольного и поперечного размеров эпифизов в сравнении больного и здорового суставов.

В частности, предложенный еще в 1936 году Eugene-Brook эпифизарный индекс (ЭИ) определяет степень уплощения хряща и выражается отношением его высоты к ширине линии эпифизарного хряща [11, 12]:

$$\text{ЭИ} = \text{высота эпифиза} / \text{ширина эпифиза}$$

Его чаще всего, умножив на 100, выражают в процентах. Однако этот показатель существенно зависит от возраста ребенка.

А в 1942 году Sjoall предложен эпифизарный коэффициент, выражающий соотношение ЭИ больной стороны и здоровой:

$$\text{ЭК} = \text{ЭИ больной стороны} / \text{ЭИ здоровой стороны}$$

Его также нередко, умножив на 100, выражают в процентах.

По нашему мнению, различие ЭИ больной и здоровой сторон, проявляющееся, в первую очередь, функциональной асимметрией, предпочтительнее охарактеризовать величиной (индексом) эпифизарной асимметрии:

$$\text{ЭА} = (\text{ЭИ здоровой стороны} - \text{ЭИ больной стороны}) / \text{ЭИ здоровой стороны}.$$

Заметим, что она может быть представлена и как разность:

$$\text{ЭА} = 1 - \text{ЭК}.$$

Величина эпифизарной асимметрии (ЭА) также может быть выражена в процентах и вполне очевидно, что в норме, когда асимметрия не наблюдается, ее значение равно нулю.

Целью настоящего исследования является обоснование возможности своевременной диагностики угрозы осложнённого течения синовита тазобедренного сустава, опираясь на данные рентгенологического и ультразвукового исследований на этапе первоначального клинического обследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 56 детей с ИТСТС в возрасте от 2,5 до 12 лет. Раздельно проанализированы наблюдения 3-х возрастных групп, где в первую группу в возрасте 2-4 лет вошли 19 пациентов, во второй группе от 5 до 7 лет насчитывалось 27 детей, в третьей группе наблюдались 10 больных старше 7 лет.

Клиника заболевания характеризовалась острым началом при нормальной температуре тела и боле-

Сведения об авторах:

ГОЛОВКИН Сергей Иванович, доктор мед. наук, профессор, кафедра детских хирургических болезней, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: golovkins2@mail.ru

УТКИН Владимир Александрович, доктор мед. наук, профессор, кафедра курортологии и общественного здоровья, ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, г. Москва; кафедра управления в технических и биомедицинских системах; ФГАОУ ВПО СКФУ (Пятигорский филиал), г. Пятигорск, Россия. E-mail: vladuk@mail.ru

КРАВЕЦ Евгений Михайлович, зав. отделением лучевой диагностики, МАУЗ «ДГКБ № 5», г. Кемерово, Россия. E-mail: mdkb5-kdl@mail.ru

ШАБАЛДИН Никита Андреевич, ассистент, кафедра детских хирургических болезней, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: weit2007@yandex.ru

вой контрактуры ТС. У 9 из 56 пациентов (16,1 %) клиника синовита напоминала течение острого гематогенного остеомиелита шейки бедра, а именно, было внезапным и агрессивным, но без фебрильной температуры. У всех детей отмечали усиление боли при внутренней ротации бедра при отсутствии признаков локального воспаления.

Рентгенографию тазобедренного сустава выполняли в двух проекциях — переднезадней без поворота конечности, центрируя при этом срединный луч через центр головки бедра, и в положении Лауэнштейна. По рентгенограммам, выполненным в положении лёжа, оценивали ширину суставной щели, измеряемой от внутреннего края эпифиза головки до «слезы» Kohler в здоровом и поражённом суставах. Оценивали ЭИ здорового и больного ТС в обеих проекциях и вычисляли ЭА.

Выполнено УЗИ пораженного и здорового суставов у всех 56 больных. Настройку на глубину ультразвукового аппарата проводили индивидуально с учетом возраста. Использовали аппараты фирмы Siemens Acuson 300, «GE Logik Book XP» с линейными и конвексными датчиками 5-7, 7-13 МГц. Исследование производилось при поступлении и в динамике после лечения. Дети обследовались лежа на спине. Изменения оценивались в двух плоскостях: фронтальной и сагиттальной. Оценивали состояние головки и шейки бедренной кости, размеры эпифиза, структуру покровного хряща головки, величину суставной щели, а также шеечно-капсулярный карман, толщину капсулы ТС, положение лимба. МРТ проводилась индивидуально у больных с подозрением на осложнённое течение и для отслеживания динамики выявленных первоначально изменений [13]. У 9 пациентов измеряли внутрикостное давление (ВКД). Побудительным мотивом для измерения ВКД послужили случаи с клиническим течением синовита, характерным скорее для остеомиелита шейки бедра. Внутрикостное давление измеряли в шейке бедра, проникая сбоку под большим вертелом.

Первичный статистический анализ наблюдений выполнен с использованием соответствующих функций лицензионного пакета Office Excel 2007; непараметрические сопоставления реализованы большей частью в среде SADQO [14], а также с применением комплекса прикладных программ AtteStat [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в итоге ультразвукового исследования, сообразно выраженности и глубине по-

ражения ТС верифицировали по трём степеням изменений.

С первой степенью изменений насчитывалось 11 пациентов, из них 5 больных из первой возрастной группы, столько же из второй и 1 пациент из третьей возрастной группы. При обследовании оказалось, что головка бедра у всех располагалась правильно, а именно центрирована во впадине. Контур её были чёткие и ровные. Структура покровного хряща головки бедра визуализировалась однородной. Толщина капсулы сустава просматривалась однородной структуры во всех видимых отделах и равнялась в среднем 6-7 мм. Определялось незначительное увеличение количества синовиальной жидкости (шеечно-капсулярный карман был незначительно увеличен, лимб интимно прилегал к капсуле сустава). Эти наблюдения оценивались как незначительные отклонения от нормы.

Со второй степенью изменений наблюдали 19 детей. Описываемые ниже сонографические изменения были отмечены у 4 больных первой возрастной группы, у 10 пациентов второй и у 5 детей третьей возрастной группы. При типичном расположении нормальной по структуре и размерам головки бедра регистрировалось повышение чёткости границы внутреннего слоя суставной капсулы и хрящевой ткани головки бедра. Структура покровного хряща головки бедра была практически однородной. Капсула сустава имела слоистый характер или нечёткую структуру с некоторым увеличением её толщины от 7,2 до 8,6 мм. Отчетливо визуализировалось вертикальное положение гипертрофированного лимба, который отеснялся кзади и вверх. В результате между ним и капсулой сустава определялась тонкая негативная полоска (высококонтрастный слой воспалительного экссудата). Шеечно-капсулярный карман был увеличен в объёме на стороне поражения за счёт гипохогенного содержимого. Подобная эхографическая картина характерна для синовита.

С третьей степенью глубины изменений насчитывали 26 пациентов. В неё вошли 10 заболевших из первой возрастной группы, 12 из второй и 4 из третьей. Поражение суставов проявлялось преимущественно изменением головки бедра: внешний контур покровного хряща был неровный, субхондральный отдел головки характеризовался гипохогенностью и неоднородностью с мелкими негативными включениями. Ядра окостенения головки бедра имели несколько меньшие размеры из-за неровных внешних контуров с глубокими краевыми дефектами, напоминающая некую «изрытость». Положение лимба измени-

Information about authors:

GOLOVKIN Sergey Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, chair of pediatric surgical diseases, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: golovkins2@mail.ru

UTKIN Vladimir Aleksandrovich, doctor of medicine, professor, spa treatment and public healthcare chair, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; control in technical and biomedical systems chair, Pyatigorsk Branch of North Caucasus Federal University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: vladuk@mail.ru

KRAVETS Yevgen Mykhailovich, head of the radiology department, Children's City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia. E-mail: mdkb5-kdl@mail.ru
SHABALDIN Nikita Andreevich, assistant, chair of pediatric surgical diseases, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

лось: в отличие от второй группы отмечены гипертрофия, неровность контуров и относительное прилегание к утолщенной, неоднородной по структуре капсуле сустава. Просматривалось незначительное скопление жидкости в щечно-капсулярном кармане, причём его форма приобретала распластаный вид, а в просвете определялись нежные облаковидные и зернистые позитивные включения. Наблюдался и сонографический феномен расширения суставной щели, который возникал в связи с субхондральными морфологическими изменениями и не был связан с продуктивным синовитом (рис. 1). Декомпрессионная пункция в этих случаях подтверждала отсутствие большого количества воспалительного экссудата.

Измерения ВКД у 7 из 9 обследованных выявили его умеренное повышение от 50 до 250 мм вод. ст., что, в частности, может рассматриваться как свидетельство нарушения венозного оттока в проксимальном сегменте бедра. Анализ значений ВКД косвенно подтверждает возможность морфологических изменений головки бедра у ряда больных с синовитом, что, по сути, нашло своё отражение при изучении изменений структур сустава при третьей степени глубины поражения. Действительно, по мнению [16], ВКД —

это интегральный показатель, характеризующий в первую очередь локальное состояние кровообращения, где высокие цифры ВКД свидетельствуют о нарушении внутрикостной микроциркуляции и венозном стазе.

В итоге анализа рентгенологических параметров с применением вариационного и непараметрического подходов становится очевидным достоверное (табл. 1) расширение суставной щели, как в прямой проекции, так и в положении Лауэнштейна.

При наличии клиники ярко выраженного артрита (вторая группа) данный симптом косвенно свидетельствовал о выраженном продуктивном процессе и о присутствии воспалительного экссудата. Сонографическое исследование при этом выявляло феномен вертикализации лимбуса с визуализацией между лимбусом и капсулой слоя воспалительного экссудата, подтверждая наличие синовита сустава. В то же время, необходимо отметить, что не всегда и не у всех пациентов с первоначальной клиникой синовита расширение суставной щели ассоциировалось с наличием выпота в суставе. Действительно, у пациентов с третьей степенью глубины сонографических реалий видимая на сонографии и на рентгенограмме расширен-

Рисунок 1
Эхограммы больного с третьей степенью изменений структур тазобедренного сустава

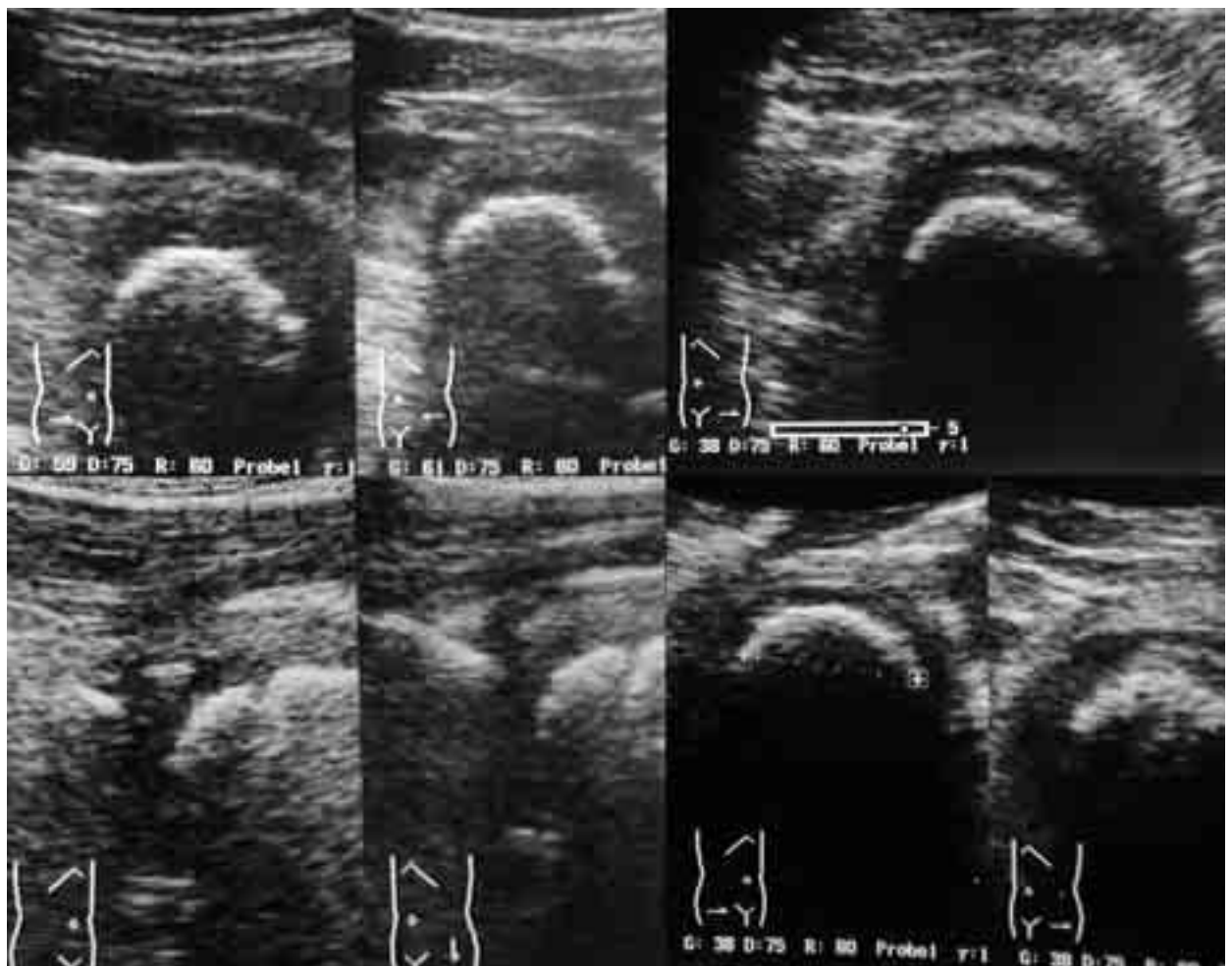


Таблица 1
Отличия ширины суставной щели пораженного и здорового суставов в прямой проекции и в положении Лауэнштейна

Проекция	Критерии отличия			
	знаков	рангов (Вилкоксона)	средних (Стьюдента)	дисперсий (Фишера)
Прямая	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,015$
Лауэнштейна	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	нет

ная суставная щель все же не свидетельствовала о скоплении воспалительного экссудата, что подтверждалось и результатами пункции сустава. Видимо, расширение суставной щели у этих больных было связано не с синовитом, а с начинающимися морфологическими изменениями в субхондральной области головки бедра.

С практической точки зрения, полученные результаты позволяют уточнить показания к лечебной декомпрессии сустава. Манипуляция должна выполняться исходя из комплексной и объективной оценки больного, а именно, при наличии выраженной болевой контрактуры ТС, увеличенной суставной щели, выявленной при рентгенологическом обследовании в двух проекциях, с подтверждением данными сонографии факта увеличения в объеме шеечно-капсулярного кармана на стороне поражения. При этом, объективная оценка визуального «феномена» снижения высоты эпифиза должна опираться на расчеты ЭИ, который, по мнению [17, 18], является объективным критерием морфологических изменений головки бедра.

Зрительная оценка снижения высоты эпифиза по данным рентгенологического обследования служит основанием к проведению ряда последовательных действий, таких как определение ЭИ и ЭА с контролем этих параметров по УЗИ. Последовательность действий подразумевает и правильную технику измерений.

В частности, для объективного суждения об истинных значениях ЭИ важен факт выбора проекции, в которой производятся измерения. Оказалось, что ЭИ в прямой проекции определяется менее четко, чем в положении Лауэнштейна. Действительно, отличия ЭИ на стороне поражения и на здоровом суставе в прямой проекции доказательно не просматриваются, и при этом отмечена дисперсионная неоднородность по Фишеру. Напротив, в положении Лауэнштейна отличие ЭИ пораженного и здорового суставов представлено вполне доказательно (табл. 2) и дисперсионной неоднородности при этом не отмечено.

Таким образом, при первоначальном обследовании детей следует ориентироваться в первую очередь на результаты измерений ЭИ в положении Лауэнштейна.

Анализ полученных данных подтверждает так же отмеченные в первоисточниках [11] и в более поздних работах [17] корреляции

Таблица 2
Отличия величин эпифизарного индекса пораженного и здорового суставов в прямой проекции и в положении Лауэнштейна

Проекция	Критерии отличия			
	знаков	рангов (Вилкоксона)	средних (Стьюдента)	дисперсий (Фишера)
Прямая	нет	нет	нет	$p < 0,05$
Лауэнштейна	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	нет

величины ЭИ с возрастом обследуемого пациента. И в нашем исследовании, с применением вариационного и непараметрического подходов (табл. 3), отчетливо проявляет себя зависимость между ЭИ и возрастом ребенка. При этом в прямой проекции она оказывается значимой в отношении пораженного и здорового суставов, тогда как в положении Лауэнштейна зависимость весьма отчетливо проявляется в отношении здорового сустава, а вот в отношении пораженного сустава значимых корреляций не выявлено.

Последнее можно, видимо, объяснить тем, что в прямой проекции результаты измерений «зашумлены» равномерно распределенной погрешностью, а в проекции Лауэнштейна на здоровой стороне роль фактора роста проявляется более отчетливо, в то время как на пораженном суставе преобладающей оказывается роль фактора патологии. При этом не менее важным нам представляется учесть еще и характерные для детства технические особенности рентгенологического обследования, где качество наблюдений, измерений и диагностики напрямую зависит от правильной укладки пациента.

В частности, при детальном анализе взаимосвязи величин ЭИ и возраста ребенка в положении Лауэнштейна у детей младшей возрастной группы отмечены значительные сложности исследования в силу того, что некоторые из детей были излишне перевозбужденными, эмоционально лабильными, а порою негативными к осмотру. Конечно, психо-физиологическое состояние заболевшего и болевая контрактура сустава не могли не повлиять негативно на качество наблюдений и измерений. Вполне очевидно, что при исследовании здорового сустава в разных про-

Таблица 3
Корреляция величин эпифизарного индекса больного и здорового суставов с возрастом ребенка в прямой проекции и в положении Лауэнштейна

Проекция		Коэффициенты корреляции			
		Фехнера	Спирмэна	Кендэла	Бравайса-Пирсона
На здоровой	прямая	$f = -0,393$	$\rho = -0,460$	$\tau = -0,369$	$r = -0,543$
		$p < 0,005$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Лауэнштейна	$f = -0,429$	$\rho = -0,429$	$\tau = -0,337$	$r = -0,431$
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
На больной	прямая	$f = -0,500$	$\rho = -0,462$	$\tau = -0,379$	$r = -0,497$
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Лауэнштейна	$f = -0,107$	$\rho = -0,097$	$\tau = -0,071$	$r = -0,153$
		нет	нет	нет	нет

екциях, как и большого сустава в прямой проекции, когда у пациента болевых ощущений нет, и измерение проводится корректно, корреляционная зависимость проявляет себя вполне убедительно.

Отметим, что в литературе [19] имеются указания и на обусловленность изучаемой патологии асимметрично проявляющейся неравномерностью интенсивности роста, вероятно, имеющей под собою генетические мотивы. И косвенным подтверждением изложенным аргументам о роли фактора неравномерности роста могло бы быть еще и то, что во взаимосвязи с возрастом ребенка асимметрия, выражаемая индексом асимметрии (табл. 4), не выявляется в прямой проекции, а в проекции Лауэнштейна, как с применением вариационного, так и непараметрического подходов, она наблюдается вполне доказательно.

Возможно, что своеобразным триггерным фактором в проявлении феномена асимметрии роста может быть дисплазия ТС у детей, диагностированная в первые месяцы жизни ребенка, однако данная гипотеза требует дальнейших изысканий.

И все же следует еще раз подчеркнуть, что оценивать состояние суставной щели предпочтительней в прямой проекции, тогда как ЭИ вкупе с ЭА оказываются более чувствительными предикторами осложняющегося синовита по данным рентгенографии, полученным в положении Лауэнштейна.

Характерные для данного контингента величины ЭИ и ЭА в распределении по возрастным группам представлены в таблице 5 средними значениями и их ошибками, а для практических целей объективной диагностики указаны еще и границы их толерантного интервала. Отметим, что отличия показателей ЭИ и ЭА, как в попарных сопоставлениях на больной и здоровой конечностях, так и между собою по возрастам, статистически значимы не хуже $p < 0,05$, чаще достигая $p < 0,001$, и при этом индекс ЭА контрастирует возрастные особенности данной патологии особенно отчетливо (рис. 2)

В самом деле, у больных детей в возрасте от 2-х до 4-х лет расчетная граница угрозы осложнённого течения синовита по ЭИ оказывается примерно на 3,3 % ниже нижней границы нормы для здорового сустава, оставляя в сомнении интервал от 47,3 % до 50,6 %. А предел риска по параметру ЭА при этом достаточно высок — 12,4 %.

И в целом примечательно, что ЭА у больных младшей возрастной группы превышает ЭА других возрастных групп.

Для возрастного интервала от 5-ти до 7-ми лет, напротив, расчетная критическая граница ЭИ оказывается с небольшим, около 1,7 %, перекрытием внутри толерантного интервала нормы здорового сустава, и предел риска по ЭА при этом оказывается чувствительным уже на грани точности измерений, не превышая 5 %. В этом находит свое отражение не только сложность диагностики для данной возрастной категории, но и более высокий риск осложненного синовита у этих детей.

А у детей старше 7 лет граница угрозы осложнённого течения синовита по ЭИ отстоит от нижне-

Таблица 4
Корреляции величин индекса асимметрии эпифизов и возраста ребенка в прямой проекции и в положении Лауэнштейна

Проекция	Коэффициенты корреляции			
	Фехнера	Спирмэна	Кендэла	Браваяса-Пирсона
Прямая	$f = 0,143$	$\rho = 0,069$	$\tau = 0,051$	$r = 0,083$
	нет	нет	нет	нет
Лауэнштейна	$f = -0,286$	$\rho = -0,418$	$\tau = -0,310$	$r = -0,369$
	$p < 0,05$	$p < 0,002$	$p < 0,001$	$p < 0,01$

Таблица 5
Величины индексов ЭИ и ЭА (относительные значения, проценты и диагностически-значимые границы толерантного интервала) в распределении по диапазонам возраста (положение Лауэнштейна)

Возраст (лет)	Показатель		
	ЭИ на здоровой	ЭИ на больной	асимметрия (ЭА)
2-4	$0,532 \pm 0,015$	$0,444 \pm 0,017$	$0,164 \pm 0,023$
	$53,2 \pm 1,5 \%$	$44,4 \pm 1,7 \%$	$16,4 \pm 2,3 \%$
	$N = 50,6-55,8 \%$	$\text{low lim} = 47,3 \%$	$\text{high lim} = 12,4 \%$
5-7	$0,470 \pm 0,017$	$0,429 \pm 0,017$	$0,082 \pm 0,020$
	$47,0 \pm 1,7 \%$	$42,9 \pm 1,7 \%$	$8,2 \pm 2,0 \%$
	$N = 44,1\%-49,9 \%$	$\text{low lim} = 45,8 \%$	$\text{high lim} = 4,8 \%$
8-12	$0,494 \pm 0,019$	$0,414 \pm 0,017$	$0,159 \pm 0,033$
	$49,4 \pm 1,9 \%$	$41,4 \pm 1,7 \%$	$15,9 \pm 3,3 \%$
	$N = 46,0\%-52,8 \%$	$\text{low lim} = 44,5 \%$	$\text{high lim} = 9,9 \%$

го предела нормы для здорового сустава уже не так далеко, как у младшей группы, оставляя в сомнении интервал примерно 1,5 %, и предел риска по ЭА составляет 9,9 %.

В целом, проведенные исследования показывают, что особенно настороженным должно быть внимание в отношении возможного риска развития ИТСТС в направлении асептического некроза головки бедра у детей в возрасте 5-7 лет. Даже оставаясь в границах нормы ЭИ здорового сустава (44,1-49,9 %), настороженного отношения требует уже преодоление ЭИ пораженного сустава границы 45,8 % и когда ЭИ оказывается выше 5 %.

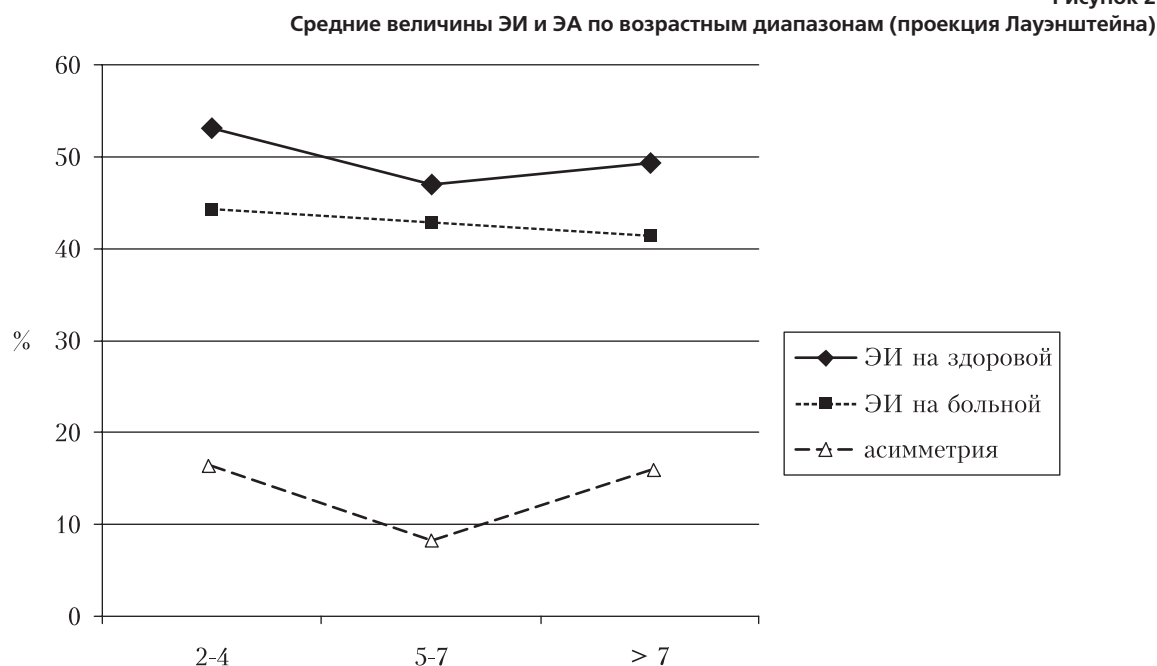
В то же время, у детей в возрасте от 2-х до 4-х лет, видимо в силу более лабильной реакции на неравномерности роста и на возможные влияния других факторов, снижение ЭИ на стороне поражения ниже границы 50,6 % нормы здорового сустава еще не столь рискованно, пока не преодолена граница 47,3 %, а критичным оказывается преодоление границы асимметрии, где ЭИ становится выше 12,4 %.

Отметим, что сказанное выше вовсе не исключает угрозу осложнений и у детей старше 7-ми лет, где нижняя граница нормы ЭИ составляет 46,0 %, диагностически-значимый порог — 44,5 %, а граница риска по ЭА — 9,9 %.

В качестве примера приводим следующее наблюдение:

Клинический случай: больной М, 6 лет, заболел остро 18.11.15 г. На фоне полного здоровья появи-

Рисунок 2



лись боли, ограничение движений в правом тазобедренном суставе. Никуда не обращались, суставной синдром прогрессировал, появилась хромота на правую ногу. 20.11.15 г. обратились в МАУЗ ДГКБ № 5, проведен осмотр, выполнена рентгенография тазобедренных суставов в прямой проекции и положении Лауэнштейна. По данным исследования выявлено достоверное снижение высоты эпифиза на стороне поражения на 2 мм в обеих проекциях. Проведена оценка ЭИ и ЭА (рис 3). Госпитализирован в отделение травматологии-ортопедии. Проведено УЗИ исследование, где выявлены структурные изменения. На основании интегральной оценки данных сонографии и рентгенографии ребёнок направлен на МРТ исследование. Обнаружено изменение интенсивности сигнала в субхондральном слое наружно-верхней части головки правой бедренной кости (рис. 4) и данные МРТ расценены как ранние признаки остеохондропатии головки бедренной кос-

ти в стадии латентной ишемии. Проведена декомпрессионная пункция правого тазобедренного сустава, УВЧ на область правого тазобедренного сустава, назначен постельный режим на 7 суток. Назначен на месяц строгий охранительный режим в положении вертикализации, а именно — ходить с помощью костылей без опоры на правую конечность. Ребенок осмотрен через месяц. По УЗИ и МРТ патологии нет. Клинически болей нет, объём движений в суставе полный. Выздоровление. Ребёнок взят под диспансерное наблюдение.

Таким образом, проведенные исследования позволяют предложить диагностический алгоритм действий при первоначальном осмотре больного с острым синовитом ТС. Так, диагностика включает проведение рентгенологического обследования сустава в двух проекциях и УЗИ тазобедренных суставов. В случае зримого уменьшения высоты эпифиза головки бедра необходимо рассчитать ЭИ и оценить ЭА.

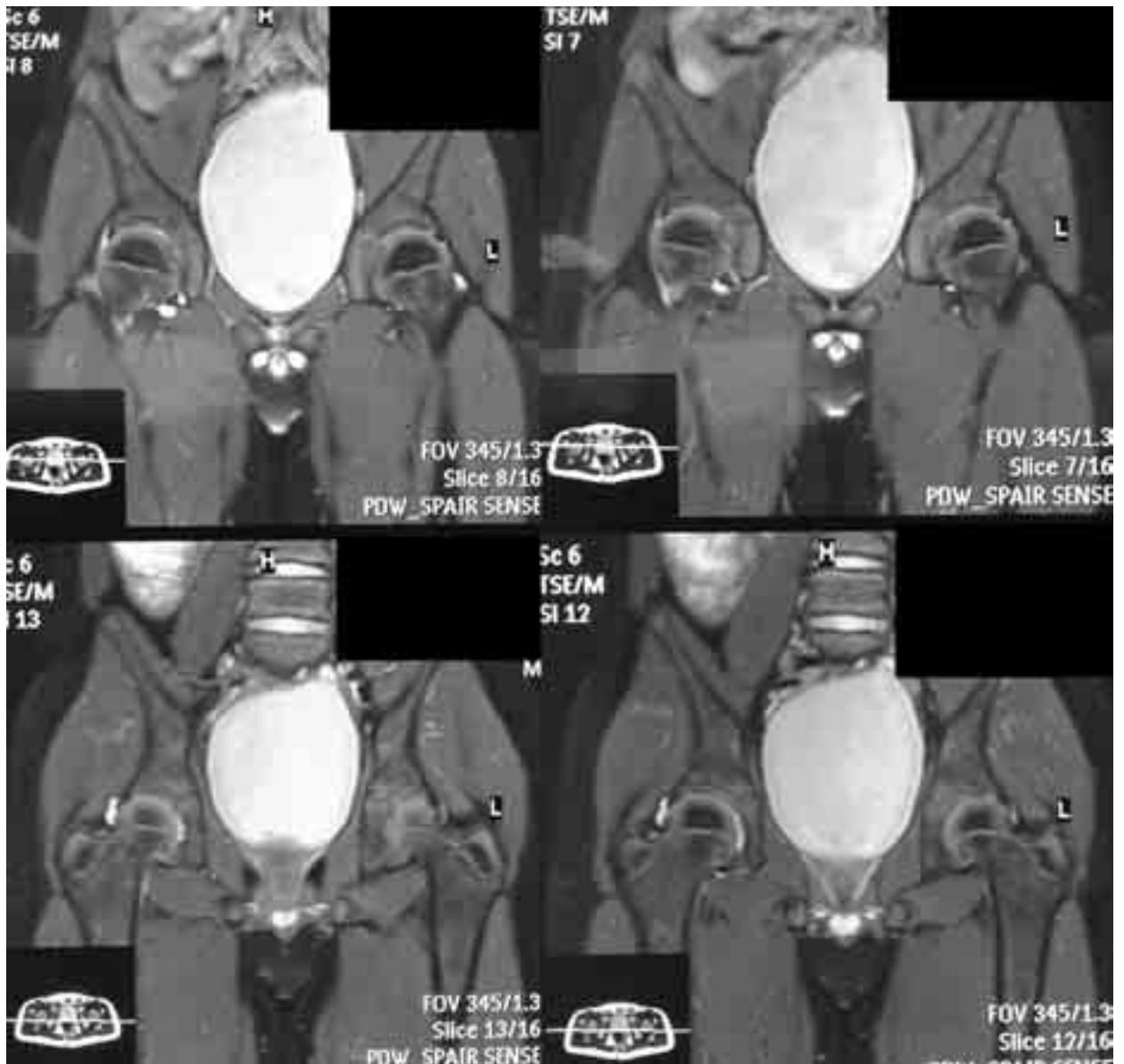
Рисунок 3

Рентгенография больного М. в прямой проекции и в положении Лауэнштейна. Снижение эпифиза головки бедренной кости справа в прямой проекции и в положении Лауэнштейна



Рисунок 4

Данные МРТ исследования больного М., ранние признаки асептического некроза головки правого бедра



Ориентируясь на приведенные в таблице 5 предельные величины ЭИ и ЭА и при обнаружении по данным сонографии третьей степени глубины поражения сустава следует предполагать возможное развитие стадии латентной ишемии, как нулевой или превентивной стадии БП. Такие пациенты должны рассматриваться как абсолютно нуждающиеся в срочном МРТ исследовании и изменении протокола лечения. Особое внимание при этом, на наш взгляд, должно быть уделено контингенту детей в возрасте 5-7 лет.

Полученные в ходе настоящего исследования критерии осложнённого течения синовита, конечно же, не претендуют на истину в последней инстанции и не вполне свободны от субъективности трактовки полученных результатов. Но несомненно, что при первоначальном обследовании необходимо придерживаться предложенного порядка действий и анализировать, соответственно, УЗИ с учётом глубины поражения и данные рентгенографии с расчётом ширины суставной щели, ЭИ и ЭА.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Шевцов, В.И. Возможности ранней диагностики остеохондропатии тазобедренного сустава с помощью метода ультрасонографии /Шевцов В.И., Куртов В.М., Менщикова Т.И. //Гений Ортопедии – 1999. – № 3. – С. 9-12.
2. Менщикова, Т.И. Особенности ультразвуковой диагностики начальных проявлений болезни Легг-Кальве-Пертеса у детей /Менщикова Т.И., Мальцева Л.В. //INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED AND FUNDAMENTAL RESEARCH – 2015. – № 2. – С. 54-58.

3. Щекин, О.В. Причины возникновения и ранняя диагностика болезни Легг-Кальве-Пертеса /Щекин О.В., Коломийчук Н.В. /Запорожский медицинский журнал. – 2011. – № 5(13). – С. 86-89.
4. Диагностика остеохондропатии тазобедренного сустава методом двуфотонной абсорбциометрии /Свешников А.А., Макушин В.Д., Тропин В.И., Ральникова С.В. //Гений Ортопедии. – 2002. – № 2. – С. 69-73.
5. Диваков, М.Г. Ранняя ультразвуковая диагностика остеохондропатии головки бедра /Диваков М.Г., Болобошко К.Б. //Новости лучевой диагностики. – 1999. – № 2. – С. 12-13.
6. Юмагузин, У.У. Диагностика и лечение детей с болезнью Пертеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Юмагузин У.У. – Уфа, 2009. – 24 с.
7. Стрэнг, Д.Г. Секреты компьютерной томографии. Грудная клетка, живот, таз: пер. с англ. /Стрэнг Д.Г., Догра В. – М.; СПб.: Изд-во «Бином»-Изд-во «Диалог», 2012. – 448 с.
8. Тёпленький, М.П. Хирургическое лечение детей с тяжелыми формами болезни Пертеса /М.П. Тёпленький, Э.М. Парфёнов //Гений Ортопедии. – 2013. – № 1. – С. 32-35.
9. Terjesen, Terje Ultrasound in the Diagnosis and Follow-Up of Transient Synovitis of the Hip /Terjesen Terje, Osthus Petter //J. of Pediatr. Orthop. – 1991. – V. 11. – P. 666-681.
10. Modified epiphyseal index for MRI in Legg-Calve-Perthes disease (LCPD) /Y. Kumasaka, K. Harada, H. Watanabe, T. Higashihara, H. Kishimoto, K. Sakurai, T. Kozuka //Pediatr. Radiol. – 1991. – V. 21, Issue 3. – P. 208-210.
11. Маркс, В.О. Ортопедическая диагностика: руководство-справочник /В.О. Маркс. – М.: «Наука и техника», 1978. – С. 512.
12. Чеченова, Ф.В. Эпифизарная дисплазия головок бедер – дисплазия Майера: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Ф.В. Чеченова. – М., 2009. – 24 с.
13. Quantitative assessment of synovitis in Legg-Calve-Perthes disease using gadolinium-enhanced MRI /Neal, David C.a,b; O'Brien, Jack C.a,b; Burgess, Jamiea; Jo, Chanheea; Kim, Harry K.W.a,b //Pediatr. Orthop B: March. – 2015. – V. 24, Issue 2. – P. 89-94.
14. Уткин, В.А. Статистические технологии в медицинских исследованиях: монография, 2-е изд., испр., доп. /Уткин В.А. – Пятигорск: ГНИИ ФМБА РФ, 2012. – 212 с.
15. Гайдышев, И.П. Анализ и обработка данных: спец. справочник /Гайдышев И.П. – СПб.: Питер, 2001. – 752 с.
16. Макушин, В.Д. Динамика внутрикостного давления после высокой остеотомии большеберцовой кости у больных с гонартрозом /Макушин В.Д., Чегуров О.К., Гордиевских Н.И. //Гений Ортопедии. – 2003. – № 4. – С. 101-103.
17. Митина, Ю.Л. Томографическое исследование тазобедренных суставов у детей с врожденным вывихом бедра /Митина Ю.Л., Тёпленький М.П. //Гений Ортопедии. – 2003. – № 3. – С. 62-65.
18. The Height-to-Width Index for the Assessment of Femoral Head Deformity Following Osteonecrosis in the Treatment of Developmental Dysplasia /John A. Casaletto, Daniel C. Perry, Anne Foster, Colin E. Bruce //J. Bone Joint Surg. Am. – 2009. – V. 91(12). – P. 2915-2921.
19. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today? A Ten-Year Update /Michael A. Mont, Jeffrey J. Chierian, Rafael J. Sierra, Lynne C. Jones, Jay R. Lieberman //J. Bone Joint Surg. Am. – 2015. – V. 97(19). – P. 1604-1627.



Статья поступила в редакцию 5.02.2016 г.

Шикунова Я.В., Гудков А.В., Слизовский Г.В., Геренг Е.А., Балаганский Д.А.
*Сибирский государственный медицинский университет,
ОГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи № 2»,
г. Томск*

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦИСТИТА У ДЕТЕЙ

Цистит является одной из самых распространенных патологий в практике детского уролога.

Цель исследования – выявить особенности этиопатогенеза, морфологии стенки мочевого пузыря при остром бактериальном цистите и оценить эффективность лечения хронического буллезного цистита у детей.

Материал и методы. Проведено исследование на 40 белых крысах. Крысам моделировали острый бактериальный цистит. В группе исследования лечение осуществляли цефтриаксоном. В группе сравнения лечение не проводили. В клиническое исследование вошли 30 детей с хроническим буллезным циститом. Выполнены ИФА крови и ПЦР мочи на инфекции, цистоскопия с биопсией.

Результаты и обсуждение. При развитии острого бактериального цистита у животных в патологический процесс вовлечены все слои мочевого пузыря. При антибиотикотерапии на 10-е сутки произошла эрадикация микроба, но в стенке мочевого пузыря остались проявления воспаления. У 12 девочек (40 %) был подъем уровня IgM к *Ureaplasma urealyticum*, у 9 девочек (30 %) – к *Chlamydia trachomatis*, у 9 (30 %) – к *Mycoplasma hominis*, у 100 % – к ВПГ и ЦМВ. ПЦР мочи выявил в 6 случаях (20 %) наличие *Mycoplasma hominis*, в 6 (20 %) – *Ureaplasma urealyticum*. *Escherichia coli* в биоптатах была обнаружена у 6 девочек (20 %). В 5 случаях (16,7 %) выявлен *Streptococcus viridians*, в 4-х (13,3 %) – *Staphylococcus saprophyticus*, в 2-х (6,7 %) – *Enterococcus faecalis*, у 3-х девочек (10 %) выявлена микст-инфекция (*Escherichia coli* + *Staphylococcus saprophyticus*). В лечение добавлены антибиотики по чувствительности микробов, выявленных при посеве биоптатов, с учётом выявленных инфекций и иммуномодулирующая терапия. За 6 месяцев у 2-х детей (6,7 %) возникли обострения хронического цистита.

Заключение. Подход к диагностике и лечению детей с циститом должен быть комплексным и углубленным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бактериальный цистит у детей; этиология цистита; экспериментальная модель цистита.

Shikunova Y.V., Gudkov A.V., Slizovskiy G.V., Gereng E.A., Balaganskiy D.A.

*Siberian State Medical University,
Emergency Care Hospital N 2, Tomsk*

PECULIARITIES OF ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CYSTITIS IN PAEDIATRIC PATIENTS

Cystitis is one of the most widely spread pathologies in the practice of any paediatric urologist.

The objective of the research is to identify peculiarities of etiopathogenesis, morphology of the bladder wall in acute bacterial cystitis and to evaluate efficacy of treatment of the chronic bullous cystitis in children.

Material and methods. The study was conducted on 40 albino rats. Acute bacterial cystitis was simulated in rats. Ceftriaxone was used in the treatment group. No treatment was performed in the control group. The clinical study enrolled 30 children with chronic bullous cystitis. ELISA blood test and PCR urine test for infections, cystoscopy with biopsy were performed.

Results and discussions. In case of acute bacterial cystitis development in animals, the pathological process involves all layers of the bladder. Microbe eradication took place on the 10th day of antibiotic treatment; however, the bladder wall still had signs of inflammation. In 12 girls (40 %) elevation of IgM to *Ureaplasma urealyticum* was observed, in 9 girls (30 %) to *Chlamydia trachomatis*, in 9 (30 %) to *Mycoplasma hominis*, in 100 % to HSV and CMV. PCR urine test in 6 cases (20 %) demonstrated presence of *Mycoplasma hominis*, in 6 (20 %) of *Ureaplasma urealyticum*. *Escherichia coli* in biopsy samples was found in 6 girls (20 %). In 5 cases (16,7 %) *Streptococcus viridians* was found, in 4 (13,3 %) – *Staphylococcus saprophyticus*, in 2 (6,7 %) – *Enterococcus faecalis*, in 3 girls (10 %) – mixed infection (*Escherichia coli* + *Staphylococcus saprophyticus*) was found. Antibiotics were added to the therapy based on the susceptibility of microbes found in the process of biopsy samples inoculation taking into account infections identified and immunomodulatory therapy. For the period of 6 months, 2 children (6,7 %) had exacerbation of chronic cystitis.

Conclusion. Approach to diagnosis and treatment of children with cystitis should be complex and comprehensive.

KEY WORDS: bacterial cystitis in children; aetiology of cystitis; experimental model of cystitis.

Согласно данным эпидемиологических исследований, самой частой локализацией всех инфекций мочевыводящих путей является мочевого пузыря. По литературным данным, в России у 20-25 % женщин в течение жизни возникал острый цистит [1]. Установлено, что около 19-20 % госпитализированных в урологический стационар детей составляют пациенты, страдающие хроническим циститом [2]. Под циститом понимают инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря с нарушением функциональной морфологии этого органа. Большинство авторов акцентируют, что при неосложнённой форме цистита в процесс вовлекается лишь слизистая и подслизистая оболочки мочевого пузыря [3, 4].

Согласно современным исследованиям, ведущим этиологическим фактором в развитии бактериального цистита является обсеменение мочевого пузыря микроорганизмами, преимущественно, грамотрицательной флорой. Самым распространенным агентом, который высевается из отделяемого слизистой оболочки мочевого пузыря, является кишечная палочка (*Escherichia coli*) [5-9]. В этой связи, приоритетной таргетной терапией при остром бактериальном цистите является лечение антибиотиками. Многие пациенты, ошибочно предполагая о мнимой «лёгкости» острого цистита, занимаются самолечением короткими курсами антибиотиков, что приводит к развитию резистентной формы микробов и реинфекциям заболевания. Важно отметить, что у 50 % больных первые эпизоды цистита рецидивировали, а переход в хроническую форму возникает в 10-25 % случаев [1]. В этой связи целесообразно изучить этиопатогенез острого цистита, а также изменения структуры мочевого пузыря для разработки комплексных способов лечения данного заболевания.

Цель исследования — выявить особенности этиопатогенеза, функциональной морфологии стенки мочевого пузыря при остром бактериальном цистите и

оценить эффективность лечения хронического буллёзного цистита у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы проведена на 40 беспородных белых половозрелых крысах самках массой 200-250 г. Экспериментальным животным моделировали острое бактериальное воспаление мочевого пузыря путём трёхкратного ежедневного трансуретрального введения в мочевой пузырь 0,3 мл штамма *Escherichia coli* в концентрации 10^6 КОЕ/мл [10]. В группе исследования (20 крысам) проводили лечение острого цистита путём ежедневных внутримышечных введений антибиотика — цефтриаксона в дозировке 50 мг/кг/сут. Группе сравнения (20 крыс) терапия не проводилась. Выводили из эксперимента животных на 5-е, 7-е и 10-е сутки посредством CO_2 -асфиксии в специальной камере. Из анатомического препарата мочевого пузыря вырезали кусочки с сохранением всех слоев исследуемого органа. Гистологические препараты фиксировали, обезжировали, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Проводили обзорную световую микроскопию.

Манипуляции с животными проводились в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755) и Федеральным законом РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г.

Клиническая часть исследования. Под нашим наблюдением находились 30 детей, поступившие в плановом порядке в отделение урологии ОГАУЗ «БСМП № 2» с диагнозом хронический цистит. Учитывая сложности в постановке диагноза хронического цистита как основного заболевания, дети из группы нашего наблюдения отвечали следующим параметрам включения: давность заболевания более 1 года, не менее 4-х предшествующих курсов консервативной терапии, наличие периодических обострений заболевания (более 3-х раз в анамнезе), сопровождающихся паллакиурией, пиурией, бактериурией. Для исследования только первичных форм хронического цисти-

Корреспонденцию адресовать:

ШИКУНОВА Яна Владимировна,
634033, г. Томск, пер. Ботанический, д. 7а, кв. 49.
Тел.: +7-923-426-90-44.
E-mail: yana-z@mail.ru

та мы сформулировали следующие параметры исключения: наличие врождённых аномалий развития наружных половых органов и мочевыводящей системы, открытые операции на мочевом пузыре в анамнезе, «спинальный» мочевой пузырь и другие нейрогенные расстройства мочевого пузыря, острый или хронический вульвовагинит.

Таким образом, в группу исследования вошли 30 девочек в возрасте от 6 до 13 лет, с давностью заболевания от 1 года до 10 лет.

Всем детям проведен следующий объём диагностических мероприятий: общеклинические анализы крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, микробиологическое исследование мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря, мазок из вульвы/уретры на микрофлору, ИФА крови на инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), ПЦР мочи на инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, ВПЧ 16/18 тип, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *hominis*), ритм спонтанных мочеиспусканий, урофлоуметрия, цистоскопия с биопсией слизистой оболочки мочевого пузыря для гистологического, цитологического и микробиологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В гистологических препаратах мочевых пузырей крыс из группы сравнения, которым лечение острого бактериального цистита не осуществляли, на всех контрольных точках эксперимента выявлены выраженные воспалительные изменения, проявляющиеся в процессах альтерации и дистрофии эпителиального пласта, наличие диффузного полиморфноклеточного инфильтрата, большого количества сосудов микроциркуляторного русла с нарушением реологических свойств (стаз, сладж, тромбоз, парез) в собственной пластинке слизистой и подслизистой оболочке, выраженном отёке мышечной оболочки. Данные изменения в оболочках мочевого пузыря оставались без какой-либо значительной динамики к 10-м суткам исследования. Присутствие *Escherichia coli* мы обнаруживали на всех сутках эксперимента (рис. 1, 2, 3).

В гистологических препаратах мочевых пузырей крыс из группы исследования, которые получали антибиотикотерапию, на 5-е сутки в клетках промежуточного и поверхностного слоёв переходного эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря определялись

Рисунок 1

Гистологический препарат мочевого пузыря крысы на 5 сутки после моделирования воспаления. Дистрофические изменения эпителия (1) и альтерация поверхностных клеток переходного эпителия мочевого пузыря (2). Окр. гематоксилином-эозином.

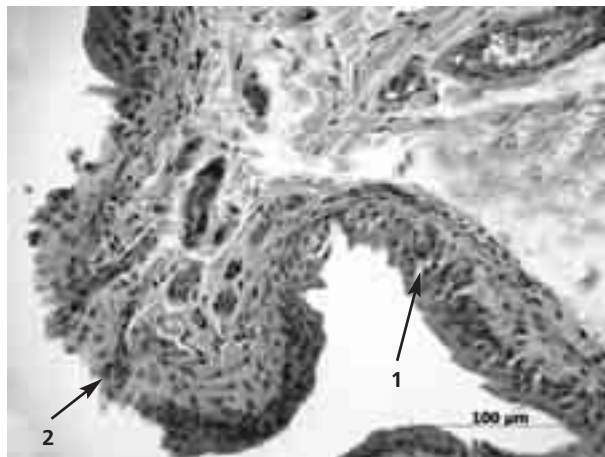
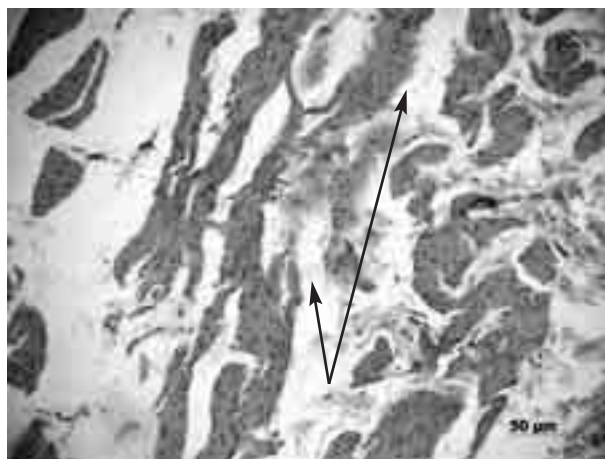


Рисунок 2

Гистологический препарат мочевого пузыря крысы на 7 сутки после моделирования воспаления. Отек мышечной оболочки мочевого пузыря (указаны стрелкой). Окр. гематоксилином-эозином.



выраженные дистрофические изменения в эпителиоцитах, визуализировались явные признаки альтерации. В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе обнаруживалось множество сосудов с реологическими расстройствами, определялся

Сведения об авторах:

ШИКУНОВА Яна Владимировна, аспирант, кафедра детских хирургических болезней, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: yana-z@mail.ru

ГУДКОВ Александр Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой урологии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

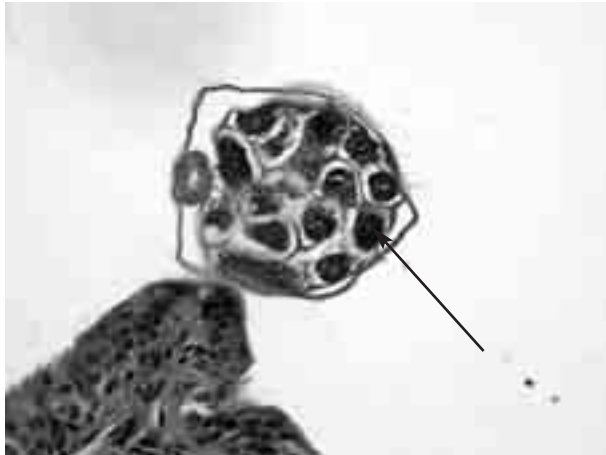
СЛИЗОВСКИЙ Григорий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой детских хирургических болезней, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

ГЕРЕНГ Елена Андреевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра морфологии и общей патологии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

БАЛАГАНСКИЙ Дмитрий Анатольевич, зав. отделением урологии, ОГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи № 2», г. Томск, Россия.

Рисунок 3

Гистологический препарат мочевого пузыря крысы на 10 сутки после моделирования воспаления. Колонии микроорганизмов кишечной палочки на поверхности переходного эпителия мочевого пузыря (указаны стрелкой). Окр. гематоксилином-эозином.



периваскулярный полиморфноклеточный инфильтрат. Нами выявлены выраженные признаки отека в мышечной оболочке мочевого пузыря. Адвентициальная оболочка была обильно инъецирована расширенными кровеносными сосудами. В просвете мочевого пузыря обнаруживались множественные скопления кишечной палочки (рис. 4).

На 7-е сутки лечения воспалительные изменения в стенке мочевого пузыря незначительно уменьшены. Мы визуализировали уже умеренные признаки дистрофии эпителиоцитов без альтерации, плотность клеточного инфильтрата снизилась, но он всё ещё носил характер диффузного полиморфноклеточного. В мышечной оболочке мочевого пузыря сохранялись признаки отёка с умеренной тенденцией к уменьшению. Адвентициальная оболочка была с незначительной гиперемией сосудов. Важным моментом исследования явилось обнаружение персистенции адгезированных к слизистой мочевого пузыря колоний *Escherichia coli*, несмотря на проводимую антибиотикотерапию (рис. 5).

На 10-е сутки лечения антибиотиком воспалительные изменения в стенке мочевого пузыря в виде умеренной дистрофии эпителиоцитов, очагового периваскулярного лимфогистиоцитарного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе, присутствовал умеренный отёк в

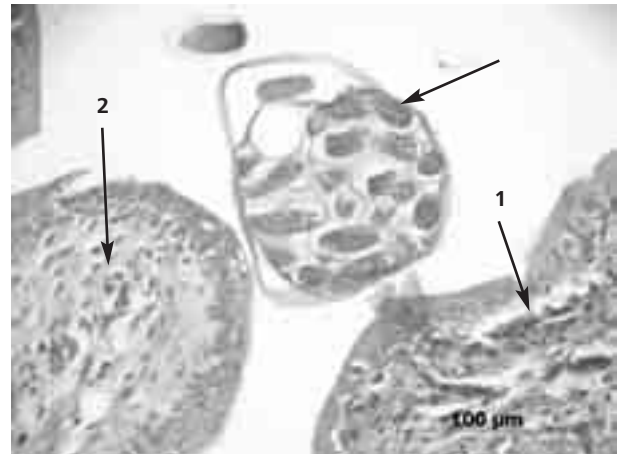
Рисунок 4

Гистологический препарат мочевого пузыря крысы с моделью острого бактериального цистита на 5 сутки лечения антибиотиком. Колонии кишечной палочки в слизистой оболочке мочевого пузыря (указаны стрелкой). Отек (1), единичный полиморфноклеточный инфильтрат собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря (2). Окр. гематоксилином-эозином.



Рисунок 5

Гистологический препарат мочевого пузыря крысы с моделью острого бактериального цистита на 7 сутки лечения антибиотиком. Адгезия колоний кишечной палочки на переходном эпителии слизистой оболочки мочевого пузыря (указаны стрелкой). Умеренный отек (1), диффузный полиморфноклеточный инфильтрат собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря (2). Окр. гематоксилином-эозином.



Information about authors:

SHIKUNOVA Yana Vladimirovna, post-graduate student, chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: yana-z@mail.ru

GUDKOV Aleksandr Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the chair of urology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

SLIZOVSKIY Grigoriy Vladimirovich, candidate of medical sciences, docent, head of the chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

GERENG Elena Andreyevna, doctor of medical sciences, professor, chair of morphology and general pathology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

BALAGANSKIY Dmitriy Anatolyevich, head of the department of urology, Emergency Care Hospital N 2, Tomsk, Russia.

мышечной оболочке. Важно отметить, что на 10-е сутки после проведения антибиотикотерапии в гистологических препаратах мочевого пузыря кишечной палочки не выявлено (рис. 6).

Таким образом, при развитии острого бактериального цистита у экспериментальных животных в патологический процесс вовлечены все слои мочевого пузыря. Следует отметить, что даже через 10 дней самоэлиминации возбудителя не происходит. При антибиотикотерапии только на 10-е сутки лечения можно говорить об эрадикации микробного агента, до этого времени *Escherichia coli* адгезирована к слизистой мочевого пузыря. Однако на этом сроке исследования в стенке мочевого пузыря остаются клеточные и сосудистые проявления воспаления, с тенденцией к купированию, полного выздоровления животных не происходит.

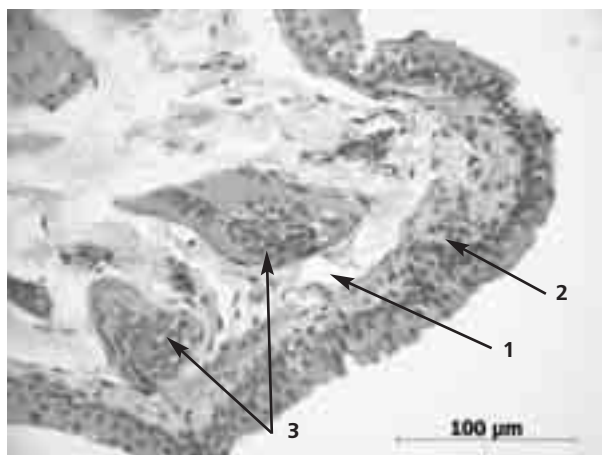
По результатам обследования, у 100 % детей в ОАМ выявлена пиурия и бактериурия. В то же время, субъективно жалоб больные не предъявляли, дизурии, болей при пальпации надлобковой области, гипертермии не выявлено. Воспалительных изменений и других отклонений со стороны общего анализа крови не выявлено. Посев мочи на стерильность в 80 % случаев (24 девочки) выявил наличие патогенного штамма *Escherichia coli* с ОМЧ от 100 тыс до 5 млн. Мазок из вульвы/уретры на микрофлору был без патологии у всех девочек в группе. Урофлоуметрия, ритм спонтанных мочеиспусканий нарушений уродинамики нижних мочевых путей не выявили. По данным УЗИ почек и мочевого пузыря, у всех больных обнаружены признаки хронического цистита (утолщение слизистой мочевого пузыря, мелкодисперсная взвесь в полости мочевого пузыря). По результатам ИФА крови у 12 девочек (40 %) мы обнаружили положительный и резко положительный подъём IgM к *Ureaplasma urealyticum*, у 9 девочек (30 %) — на *Chlamydia trachomatis*, ещё у 9 (30 %) — на *Mycoplasma hominis*. Во всех случаях был значительно повышен титр антител G и M к ВПГ и ЦМВ. В 6 случаях (20 %) ПЦР мочи выявил наличие *Mycoplasma hominis*, в 6 (20 %) — *Ureaplasma urealyticum*.

По данным цистоскопии, у всех девочек группы исследования выявлена картина хронического буллёзного цистита, в трёх случаях (10 %) с элементами белесоватого налёта в пределах треугольника Льюто (очаги лейкоплакии). Всем детям была проведена биопсия изменённой слизистой мочевого пузыря с захватом подслизистой основы. По результатам гистологического исследования в 73 % случаев (22 девочки) верифицирована картина фолликулярного цистита: умеренный отёк, гиперемия и распространённая лимфо-плазмочитарная инфильтрация, у 8 детей (26,7 %) биопсия для гистологического исследования оказалась неинформативна, но цитологическое исследование выявило признаки хронического цистита — дегенеративный переходный эпителий с элементами воспаления с преобладанием лимфоцитов.

Микробиологическое исследование биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря в 20 случаях (66,7 %)

Рисунок 6

Гистологический препарат мочевого пузыря крысы с моделью острого бактериального цистита на 10 сутки лечения антибиотиком. Субэпителиальный отек (1) и полиморфноклеточный инфильтрат (2). Расширение сосудов микроциркуляторного русла с признаками стаза и сладжа эритроцитов в собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря (3). Окр. гематоксилином-эозином.



выявил наличие микроорганизмов, причём в двух случаях при отрицательном первичном посеве мочи на стерильность. Патогенный моноштамм *Escherichia coli* был выявлен у 6 девочек (20 %), что соответствовало результату первичного посева мочи на стерильность у этих же детей, но с более узким спектром чувствительности к антибиотикам. В 5 случаях (16,7 %) выявлен *Streptococcus viridians*, в 4-х биоптатах (13,3 %) обнаружен *Staphylococcus saprophyticus*, в 2-х (6,7%) — *Enterococcus faecalis*, у 3-х девочек (10 %) выявлена микст-инфекция (*Escherichia coli* + *Staphylococcus saprophyticus*).

Перед проведением цистоскопии с биопсией все больные получали стандартную десятидневную моно-антибиотикотерапию по чувствительности микроорганизма, обнаруженного при микробиологическом исследовании мочи, ежедневные трансуретральные инстилляций колларгола в течение 10 дней, лазеротерапию внутривульварно № 10. Контрольные посевы мочи (перед проведением эндоскопического исследования) роста микрофлоры не выявили.

Согласно полученным результатам исследований, стандартное лечение было дополнено курсом антибиотика с учётом чувствительности микроорганизмов, выявленных при посеве биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря, специфической антибиотикотерапией с учётом редких инфекций (азитромицин) и иммуномодулирующей терапией (Генферон Лайт 250 тыс МЕ ректально 2 раза в день 10 дней, затем 1 раз в два дня 3 месяца). Кроме того, трём девочкам с выявленной при цистоскопии лейкоплакией слизистой мочевого пузыря проведена аргон-плазменная абляция изменённых участков слизистой оболочки.

Контрольное обследование было проведено через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения. За обозначенный период у 2-х детей (6,7 %) возникли обострения хронического цистита (от 1-го до 3-х эпизодов). У остальных девочек из группы исследования жалоб, изменений со стороны общеклинических анализов крови, мочи не было, посевы мочи на стерильность роста микрофлоры не выявили. Повторных цистоскопий в группе исследования не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное экспериментальное и клиническое исследование указывает на то, что подход к диагностике и лечению детей с циститом должен быть комплексным и углубленным, учитывая глубину поражения стенки мочевого пузыря, длительное сохранение воспалительных изменений слизистой после эрадикации возбудителя и мультифакториальность этиологии данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Урология: национ. руководство /под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
2. Пугачёв, А.Г. Детская урология /Пугачёв А.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 832 с.
3. Инфекция мочевой системы у детей /под ред. В.В. Длинна, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой, А.А. Корсунского. – М.: ООО «М-Арт», 2011. – 384 с.
4. Рафальский, В.В. Острый неосложненный цистит: новые тенденции в антимикробной терапии /В.В. Рафальский //Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 7. – С. 28-33.
5. Лоран, О.Б. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин /Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. //Урология и нефрология. – 1997. – № 6. – С. 7-14.
6. Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients /E. Denes, J. Prouzergue, S. Ducroix-Roubertou et al. //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – V. 31, N 11. – P. 3079-3083.
7. Kranjcec, B. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial /B. Kranjcec, D. Papas, S. Altarac //World J. Urol. – 2014. – V. 32, N 1. – P. 79-84.
8. Foxman, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden /B. Foxman //Inf. Dis. Clin. North Am. – 2014. – V. 28, N 1. – P. 1-13.
9. Триамцинолон в лечении неосложнённого бактериального цистита (экспериментальное исследование) /Шикинова Я.В., Слизовский Г.В., Гудков А.В., Иванов В.В., Геренг Е.А., Красножонов Е.П., Муштоватова Л.С. //Бюл. сиб. мед. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 88-94.
10. Применение стабилизатора гликозаминогликанов – гиалуроната цинка, при экспериментальном моделировании острого бактериального и интерстициального цистита /Кудрявцев Ю.В., Кирпатовский В.И., Перепанова Т.С., Хазан П.Л. //Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 1. – С. 39-44.

* * *

Статья поступила в редакцию 30.12.2015 г.

Власенко А.Е., Жилина Н.М., Чеченин Г.И., Чеченина А.А.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
МЛПУ «Зональный перинатальный центр»,
г. Новокузнецк

МОДЕЛЬ ЗАВИСИМОСТИ ВЕРОЯТНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ОТ ФАКТОРОВ РИСКА

Выявлены и проанализированы факторы риска, увеличивающие вероятность того, что роды завершатся операцией кесарева сечения (КС), и построена модель зависимости вероятности операции от тех из факторов, влияние которых статистически значимо. Построенная модель помогает обосновать необходимость операции кесарева сечения, как на этапах ведения беременности, так и на этапах ее планирования. Это позволит либо избежать КС, либо снизить ее негативные последствия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: моделирование; логистическая регрессия; ROC-анализ; беременность; операция кесарева сечения.

Vlasenko A.E., Zhilina N.M., Chechenin G.I., Chechenina A.A.
Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine,
Regional Perinatal Centre, Novokuznetsk

MODEL DEPENDENCE OF PROBABILITY OF HAVING A CAESAREAN SECTION FROM RISK FACTORS

Identified and analyzed the risk factors that increase the likelihood that labor will end with a cesarean section and constructed the model of dependence probability operations from those of the factors whose influence was statistically significant. The constructed model helps to justify the need for cesarean section as on the stages of pregnancy, and the stages of its planning. This will either allow you to avoid CS, or to reduce its negative effects.

KEY WORDS: modeling; logistic regression; ROC-analysis; pregnancy; cesarean section.

Извлечение плода путем операции кесарева сечения (КС) и ряд сопутствующих ему последствий, таких как обезболивание, раздель-

ное пребывание матери и младенца на раннем этапе, отсроченное прикладывание к груди и более частый перевод на искусственное вскармливание и др.,

оказывают заметное влияние на здоровье и развитие ребенка, процессы адаптации. Кроме того, доказано, что операция кесарева сечения является одной из причин более позднего и длительного становления лактации [1].

Родоразрешение путем кесарева сечения привело к увеличению числа женщин репродуктивного возраста с оперированной маткой. Ведение последующих беременностей и родов у данного контингента женщин представляет серьезную проблему. Проведение повторного кесарева сечения требует не только больших материальных затрат, но и увеличивает риск развития интра- и послеоперационных осложнений, а материнская заболеваемость и смертность значительно превышают таковые после самопроизвольных родов и первого кесарева сечения. Высокой остается частота послеоперационных осложнений, в структуре которых на первое место выходят гнойно-септические заболевания, что определяет важность проблемы абдоминального родоразрешения и в настоящее время [2].

Всё это говорит о том, что операция кесарева сечения не является абсолютно безопасной для здоровья матери и ребенка [3], а в ряде случаев представляет существенную угрозу для него. Поэтому в каждом конкретном случае надо тщательно оценивать необходимость операции кесарева сечения.

Цель исследования — проанализировать влияние факторов риска на вероятность родоразрешения путем кесарева сечения и выявить те факторы, чье влияние значимо; построить модель, характеризующую зависимость вероятности операции кесарева сечения от факторов риска здоровья роженицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования является персонифицированная база данных Кустового медицинского информационно-аналитического центра о рождаемости в г. Новокузнецке, которая зарегистрирована в Научно-техническом центре «Информрегистр» Федерального агентства по информационным технологиям. Государственная регистрация № 0220711708 от 19 июля 2007 г., регистрационное свидетельство № 11050. Период исследования 9 лет, с 2002 по 2010 гг.

Для определения значимости влияния факторов применялись коэффициент корреляции Спирмена (r) и критерий χ^2 . Различия значимы (связи закономерны) при уровне значимости $p < 0,05$. Для изучения каждого исследуемого фактора риска было выделено по две группы рожениц: группа опыта, роженицы с исследуемым фактором риска, и группа контроля, роженицы без исследуемого фактора риска, выбранные из общей совокупности по квотному принципу, с соответствием квот (разбивка по возрасту и паритету родов) группе опыта.

Корреспонденцию адресовать:

ЖИЛИНА Наталья Михайловна,
Тел.: +7-913-323-31-49.
E-mail: zhilina.ngiuv@yandex.ru

Для построения модели применяется логистическая регрессия. Качество модели определяется с помощью ROC-кривой.

Для случая, когда исследуется эффект при воздействии на объект множества факторов $x_1, x_2, \dots, x_n$ уравнение логистической регрессии принимает вид [4]:

$$\hat{Y} = \frac{1}{1 + e^{(b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n)}} \times 100 \%, (1)$$

где $\hat{Y}$ — вероятность положительного эффекта (от 0 % до 100 %),

b_0 — константа,

$b_1, b_2, \dots, b_n$ — коэффициенты $x_1, x_2, \dots, x_n$ факторов,

$x_1, x_2, \dots, x_n$ — текущее значение факторов.

Для оценки значимости коэффициента при независимой переменной модели применяется критерий (тест) Вальда. Если коэффициент перед переменной равен 0, то данная переменная не учитывается, она «бесполезна». Тест Вальда позволяет определить, достаточно ли велико это отличие значения коэффициента от нулевого значения, чтобы быть значимым. Если значение статистики, полученное на основе выборочных данных, с достаточной вероятностью позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, то переменная считается «полезной» [5]. Рассчитано отношение шансов (ОШ), для оценки влияния факторов риска на вероятность проведения кесарева сечения.

Инструмент компьютерного анализа — лицензионный статистический пакет IBM SPSS Statistics 19.

Научная новизна исследования заключается в выявлении факторов риска беременности, влияние которых статистически значимо для операции КС, и построении модели, которая помогает обосновать необходимость операции кесарева сечения как на этапах планирования беременности, так и на этапах ее ведения с учётом динамики развития осложнений у женщины и позволяющей на различных сроках беременности рассчитывать вероятность КС.

Практическая значимость. Модель может быть интегрирована в медицинскую информационную систему, действующую в любом лечебно-профилактическом учреждении. Разработанная модель может применяться в здравоохранении и службе родовспоможения непосредственно в работе с отдельным пациентом для определения вероятности наступления события (КС) и разработки управленческих решений для его предотвращения. Кроме того, модель может применяться к группе пациентов (на уровне отделения, ЛПУ, города) для расчета потребности в медицинской помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение факторов, влияющих на вероятность того, что беременность закончится абдоминальными родами

Чтобы избежать лишней угрозы здоровью матери и новорожденного, в каждом конкретном случае следует тщательно оценивать необходимость проведения операции кесарева сечения. В ряде случаев операцию КС можно предотвратить, если снизить влияние фак-

торов риска. Если же на факторы риска невозможно повлиять, то необходимо заранее подготовить роженицу к КС, чтобы максимально снизить вредное влияние операции на саму роженицу и на новорожденного.

Поэтому определение факторов риска и расчет их влияния на вероятность операции КС является одной из важнейших задач сохранения здоровья матери и ребенка.

Первый рассматриваемый фактор риска — это возраст роженицы. Минимальный процент кесаревых сечений в общем числе родов наблюдается для женщин, возраст которых лежит в интервале 15-19 лет — $9,0 \pm 2,49\%$. С увеличением возраста доля рожениц, родоразрешенных абдоминальным путем, увеличивается, в среднем на 4% . В возрастной группе рожениц 40 лет и старше доля кесаревых сечений увеличивается до $29,5 \pm 3,35\%$. Таким образом, чем старше возрастная группа, тем большему количеству рожениц в ней проводится операция кесарева сечения. Это подтверждается и значением коэффициента корреляции Спирмена, показывающего зависимость доли родов путем кесарева сечения от возраста женщины ($r = 0,99$; $p < 0,001$).

Следующий рассматриваемый фактор риска, который может влиять на частоту КС, — это паритет родов, то есть первые это роды у женщины, либо она уже рожала. Доля рожениц, чья беременность закончилась кесаревым сечением в зависимости от паритета родов, в среднем за год в исследуемом периоде: при первых родах $16,5 \pm 4,3$, при повторных родах

$16,7 \pm 2,4$. Различия незначимы, но очень часто факторы риска, не оказывающие влияние сами по себе, в сочетании с другими факторами оказывают значимое влияние на исследуемый параметр.

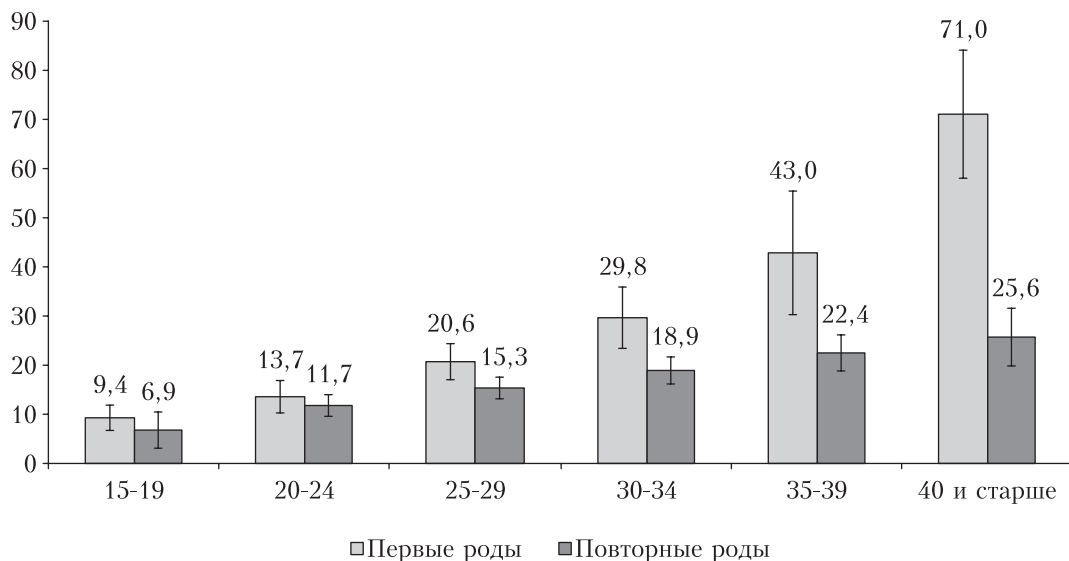
Несмотря на то, что паритет родов не оказывает значимого влияния на частоту КС, необходимо проанализировать этот признак в сочетании с таким фактором риска, как возраст роженицы. На рисунке показано, какому проценту рожениц по возрастным группам была проведена операция кесарева сечения с учетом паритета родов.

Из рисунка видно, что паритет родов в сочетании с возрастом оказывает значимое влияние на частоту ОКС: начиная с возрастной группы 25-29 лет, частота КС среди первородящих женщин статистически значимо выше частоты КС среди женщин, рожавших повторно: в данной возрастной группе показатели отличаются в 1,3 раза ($\chi^2 = 8,9$; $p = 0,003$). Среди рожениц в возрасте 30-34 года показатели частоты КС в группе первородящих и рожавших повторно отличаются в 1,6 раза ($\chi^2 = 13,4$; $p < 0,001$), среди рожениц в возрасте 35-39 лет — в 1,9 раза ($\chi^2 = 9,8$; $p = 0,002$), а среди рожениц в возрасте 40 лет и старше — в 2,8 раза ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,022$). Поэтому при построении модели необходимо учитывать фактор паритета родов.

Выяснено, что район проживания роженицы не влияет на вероятность родоразрешения абдоминальным путем, и нет необходимости учитывать данный параметр при построении модели.

Рисунок

Доля рожениц с ОКС в общем числе родов в зависимости от возраста женщины и паритета родов



Сведения об авторах:

ВЛАСЕНКО Анна Егоровна, аспирант, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

ЖИЛИНА Наталья Михайловна, доктор техн. наук, профессор, кафедра медицинской кибернетики и информатики, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: zhilina.ngiuv@yandex.ru

ЧЕЧЕНИН Геннадий Ионович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой медицинской кибернетики и информатики, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: postmastergiduv@rambler.ru

ЧЕЧЕНИНА Антонина Андреевна, врач акушер-гинеколог высшей категории, МЛПУ «ЗПЦ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: zpc_nvz@mail.ru

Большое влияние на вероятность операции КС оказывают заболевания женщины и осложнения беременности. В таблице 1 представлены количество рожениц в группе контроля и в опытной группе и указано, скольким из них была проведена операция кесарева сечения в абсолютных и относительных показателях (доля от всех рожениц в данной группе и ошибка доли). Для каждого фактора риска рассчитана статистика χ^2 и указан уровень значимости различия p . В таблице представлены только те факторы риска, для которых доля кесаревых сечений в группе опыта и группе контроля различаются статистически значимо ($p \leq 0,05$).

Таким образом, выяснено, что ряд медицинских факторов риска (заболеваний) влияют на вероятность родоразрешения абдоминальным путем. И их необходимо учитывать при построении модели прогнозирования вероятности проведения операции кесарева сечения.

Построение модели

Для построения модели зависимости вероятности кесарева сечения от факторов риска воспользуемся логистической регрессией. В нашем случае зависимая переменная — это наличие операции кесарева сечения (может принимать только два значения: 1 — была проведена операция кесарева сечения, 0 — роды прошли без КС), а в качестве независимых переменных выступают факторы риска, проанализированные ранее: возраст роженицы, паритет родов, ряд заболеваний и осложнений, представленных в таблице 1. Параметры модели представлены в таблице 2. Также в таблице приведено отношение шансов (ОШ), чем оно больше, тем сильнее данный фактор риска влияет на вероятность проведения кесарева сечения.

При подстановке полученных коэффициентов в уравнение (1) мы получаем модель, характеризующую зависимость вероятности операции кесарева сечения от факторов риска:

$$\hat{Y} = \frac{1}{1 + e^{-Y_{\text{рег}}}} \times 100 \%, \quad (2)$$

$$Y_{\text{рег.}} = 3,13 - 0,08 \times \text{VOZ} + 0,78 \times \text{PAR} - 6,02 \times \text{O33.9} - 4,34 \times \text{O34.2} - 3,82 \times \text{O32.0} - 2,64 \times \text{N97} - 3,20 \times \text{O32.1} - 2,12 \times \text{O33.0} - 2,69 \times \text{O33.5} - 1,7 \times \text{O34.0} - 1,69 \times \text{O30.0} - 1,83 \times \text{O24} - 0,82 \times \text{O26.0} - 0,74 \times \text{O35.2} - 0,95 \times \text{O48} - 0,89 \times \text{O99.3} - 0,47 \times \text{O26.1} - 1,16 \times \text{O14} - 4,97 \times \text{K66.0} - 1,09 \times \text{H52.1} - 0,77 \times \text{O34.1},$$

где $\hat{Y}$ — вероятность проведения ОКС для конкретной роженицы;

$Y_{\text{рег.}}$ — промежуточная переменная, введенная для представления информации в более наглядном виде, представляет собой выходную переменную простой линейной регрессии без логит-преобразования.

Проверка качества построенной модели

Качество модели определяется по площади под ROC-кривой, которая называется AUC (Area Under Curve). Можно считать, что чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель: [0,91-1] — отличное, [0,81-0,9] — очень хорошее, [0,71-0,8] — хорошее, [0,61-0,7] — среднее, меньше 0,6 — неудовлетворительное.

Для ROC-кривой, построенной для модели, характеризующей зависимость вероятности КС от факторов риска, площадь под кривой **AUC = 0,731**. Это говорит о хорошей прогностической силе модели.

Применение разработанной модели на практике

Анализ построенной модели показал, что такие факторы риска, как диспропорция неутонченная (О33.9), брюшинные спайки (К66.0) и послеоперационный рубец матки (О34.2), являются обязательными показаниями к проведению операции кесарева сечения. Выявление любого из этих факторов во время беременности, независимо от возраста женщины и паритета родов, предполагает обязательное абдоминальное родоразрешение.

Если у женщины выявлено неустойчивое положение плода (О32.0), то при оценке вероятности проведения КС необходимо учитывать паритет родов: если женщина рожает в первый раз, то вероятность абдоминального родоразрешения высокая (выше порога в 50 %), если роды повторные, то необходимо учитывать наличие других факторов риска.

Влияние остальных факторов риска на вероятность проведения КС проявляется при их определенных комбинациях. Можно проанализировать все возможные комбинации и оставить перечень наиболее «опасных» из них. Но на практике такой подход является неудобным, так как число комбинаций очень большое, и пользоваться составленным перечнем будет практически невозможно.

Целесообразно использовать другой подход: параметры конкретной женщины подставляются в уравнение 2, и рассчитывается вероятность проведения КС именно для данной конкретной беременной. Расчеты вручную достаточно затруднительны, но модель мо-

Information about authors:

VLASENKO Anna Yegorovna, postgraduate student, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: vlasenko-anna@inbox.ru

ZHILINA Nataliya Mikhailovna, doctor of technical sciences, professor, department of medical cybernetics and informatics, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: zhilina.ngiuv@yandex.ru

CHECHENIN Gennady Ionovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of medical cybernetics and informatics Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: postmastergiduv@rambler.ru

CHECHENINA Antonina Andreevna, doctor obstetrician-gynecologist of the highest category, Regional Perinatal Centre, Novokuznetsk, Russia. E-mail: zpc_nvz@mail.ru

Таблица 1

Сравнение долей ОКС по факторам риска беременности в опытных и контрольных группах

Факторы риска беременности	Опыт			Контроль			Статистика	
	Всего	Кесар.	Доля	Всего	Кесар.	Доля	χ^2	p
Диспропорция неуточненная (O33.9)	119	113	95,0 ± 3,93	119	18	15,1 ± 6,44	150,03	< 0,001
Послеоперационный рубец матки (34.2)	1321	1131	85,7 ± 1,89	1321	188	14,2 ± 1,88	1343,48	< 0,001
Неустойчивое положение плода (32.0)	52	40	76,9 ± 11,45	52	8	15,4 ± 9,81	37,18	< 0,001
Ягодичное предлежание плода (O32.1)	511	415	81,2 ± 3,39	511	90	17,6 ± 3,3	410,92	< 0,001
Крупные размеры плода, приводящие к диспропорции (O33.5)	26	18	69,2 ± 17,74	26	4	15,4 ± 13,87	13,32	< 0,001
Беременность двойней (O30.0)	80	49	61,3 ± 10,68	80	11	13,8 ± 7,55	36,51	< 0,001
Врожденные аномалии матки (O34.0)	93	60	64,5 ± 9,72	93	16	17,2 ± 7,67	41,14	< 0,001
Сахарный диабет при беременности (O24)	88	51	58,0 ± 10,31	88	14	15,9 ± 7,64	31,61	< 0,001
Женское бесплодие (N97)	33	27	81,8 ± 13,16	33	9	27,3 ± 15,2	17,66	< 0,001
Деформация костей таза, приводящая к диспропорции (O33.0)	35	25	71,4 ± 14,97	35	8	22,9 ± 13,91	14,68	< 0,001
Наследственные болезни (предполагаемые) у плода (O35.2)	1902	966	50,8 ± 2,25	1902	335	17,6 ± 1,71	463,64	< 0,001
Психические расстройства и болезни нервной системы (O99.3)	589	233	39,6 ± 3,95	589	98	16,6 ± 3,01	75,45	< 0,001
Чрезмерное увеличение массы тела во время беременности (O26.0)	512	279	54,5 ± 4,31	512	120	23,4 ± 3,67	102,51	< 0,001
Переношенная беременность (O48)	455	195	42,9 ± 4,55	455	84	18,5 ± 3,57	62,55	< 0,001
Недостаточное увеличение массы тела во время беременности (O26.1)	1765	621	35,2 ± 2,23	1765	273	15,5 ± 1,69	180,36	< 0,001
Тяжелый гестоз (O14)	1824	623	34,2 ± 2,18	1824	276	15,1 ± 1,64	176,71	< 0,001
Опухоль тела матки (O34.1)	224	208	51,9 ± 4,71	345	87	20,1 ± 3,78	74,12	< 0,001
Брюшинные спайки (K66.0)	21	20	95,2 ± 9,11	16	5	23,8 ± 18,22	19,37	< 0,001
Миопия (H52.1)	236	134	63,8 ± 4,90	286	84	22,7 ± 4,27	15,61	< 0,001

Таблица 2

Параметры модели зависимости вероятности кесарева сечения от факторов риска беременности

Переменные	B	W	P	ОШ
Диспропорция неуточненная (O33.9)	6,02	35,7	< 0,001	411,6
Брюшинные спайки (K66.0)	4,97	23,3	< 0,001	144,0
Послеоперационный рубец матки (O34.2)	4,34	1760,6	< 0,001	76,7
Неустойчивое положение плода (O32.0)	3,82	84,4	< 0,001	45,6
Ягодичное предлежание плода (O32.1)	3,2	621,9	< 0,001	24,5
Крупные размеры плода (O33.5)	2,69	38,1	< 0,001	14,7
Женское бесплодие (N97)	2,64	33,2	< 0,001	14,0
Деформация костей таза (O33.0)	2,12	22,5	< 0,001	8,3
Сахарный диабет при беременности (O24)	1,83	56,2	< 0,001	6,2
Врожденные аномалии матки (O34.0)	1,7	43,7	< 0,001	5,5
Беременность двойней (O30.0)	1,69	38,4	< 0,001	5,4
Тяжелый гестоз (O14)	1,16	460,6	< 0,001	3,2
Миопия (H52.1)	1,09	89,8	< 0,001	3,0
Переношенная беременность (O48)	0,95	75,1	< 0,001	2,6
Психические расстройства (O99.3)	0,89	83,3	< 0,001	2,4
Чрезмерное увеличение массы тела (O26.0)	0,82	50,6	< 0,001	2,3
Опухоль тела матки (O34.1)	0,77	44,4	< 0,001	2,2
Наследственные болезни у плода (O35.2)	0,74	126,3	< 0,001	2,1
Недостаточное увеличение массы тела (O26.1)	0,47	50,2	< 0,001	1,6
Возрастная группа (VOZ)	0,08	887,9	< 0,001	1,1
Паритет родов (1 - первые роды, 2 - повторные) PAR	-0,78	575,7	< 0,001	0,5
Константа	-3,13	2287,3	< 0,001	-

Примечание: B - рассчитанные значения коэффициентов; W - полученное для данной независимой переменной значение критерия Вальда, который рассчитывается для оценки значимости этой переменной; p - достигнутый уровень значимости; ОШ - отношение шансов.

жет быть интегрирована в медицинскую информационную систему, действующую в данном лечебно-профилактическом учреждении. На основе информации, хранящейся в базе данных, и информации, вносимой в течение всего срока беременности, в ходе каждого планового посещения женщиной женской консультации рассчитывается вероятность абдоминального родоразрешения. Если данная величина превышает 50 %, то вероятность проведения КС высокая.

Например, в женской консультации наблюдается женщина 27 лет (возрастная группа 25-29 лет), беременная двойней, у которой предполагаются первые роды и в анамнезе у неё миопия. В этом случае рассматриваются 4 фактора риска: возраст (переменная VOZ), паритет родов (переменная PAR), беременность двойней (O30.0), миопия (H52.1), значение остальных факторов риска равно нулю. Уравнение логистической регрессии примет вид:

$$\hat{Y} = \frac{1}{1 + e^{-Y_{\text{пер}}}} \times 100 \%, \quad (3)$$

$$Y_{\text{пер}} = 3,13 - 0,08 \times 3 + 0,78 \times 1 - 1,69 \times 1 - 1,09 \times 1,$$

где $\hat{Y}$ — вероятность проведения КС для конкретной роженицы;

$Y_{\text{перг}}$ — промежуточная переменная;
 VOZ — возраст роженицы;
 PAR — паритет родов, 1 — если роды первые, 2 — если повторные;
 $O30.0$ — беременность двойней (если есть, то переменная равна 1);
 $H52.1$ — миопия (если есть, то переменная равна 1).

Вероятность абдоминального родоразрешения в данном случае равна 29 %. Это ниже 50 %, то есть вероятность проведения КС для конкретной женщины с данными факторами риска оценивается как низкая. Далее, в последнем триместре у этой же беременной развивается тяжелый гестоз ($O14$). В этом случае к уравнению логистической регрессии добавляется ещё одно слагаемое, соответствующее данному фактору риска, а именно 1,16, где 1,16 — это коэффициент логистической регрессии для тяжелого гестоза. В этом случае вероятность КС вырастает до 57 %, то есть вероятность абдоминального родоразрешения в данном случае оценивается как высокая.

Лечащий врач анализирует факторы риска женщины и составляет план ведения беременности, направленный на их устранение. Если на факторы риска невозможно повлиять, то назначается дата планового кесарева сечения исходя из предполагаемой даты родов.

Данная информация сообщается самой роженице, а также отправляется в родильные дома. Подобное планирование КС позволяет заранее подготовить роженицу к операции, в том числе провести все необходимые анализы и исследования. Для медицинских учреждений польза заблаговременного прогноза КС заключается в возможности планирования ресурсов, необходимых для проведения операции, а именно, медицинского оборудования, персонала, медикаментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Был проведен анализ влияния факторов риска на вероятность операции кесарева сечения. В результате выяснено, что на вероятность того, что беременной понадобится операция кесарева сечения, влияют возраст женщины, паритет родов, и ряд заболеваний и осложнений (19 нозологий). Была построена модель, включающая на входе выделенные факторы, а на выходе — вероятность кесарева сечения, которая позволяет для конкретной роженицы на стадии планирования и ведения беременности заранее определить риск операции кесарева сечения, и либо снизить его, либо, если это невозможно, заранее подготовиться к операции.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абрамченко, В.В. Кесарево сечение в перинатальной медицине /В.В. Абрамченко, И.А. Шамхалова, Е.А. Ланцев. — СПб.: ЭЛБИ, 2005. — 226 с.
2. Ботоева, Е.А. Кесарево сечение в современном акушерстве /Е.А. Ботоева, И.В. Иванова, А.Р. Дамбаева //Вестник бурятского государственного университета. — 2009. — № 12. — С. 72-74.
3. Власенко, А.Е. Алгоритм прогнозирования состояния ребенка на момент рождения /А.Е. Власенко, Н.М. Жилина, Г.И. Чеченин //Информатика и системы управления. — 2015. — № 1(43). — С. 63-71.
4. Плавинский, С.Л. Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS /С.Л. Плавинский — СПб.: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 2005. — 560 с.
5. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований /В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВМедА, 2002. — 266 с.

* * *

Статья поступила в редакцию 25.04.2016 г.

Бельницкая О.А., Кравцова Е.С., Фильчакова О.Н., Горбачева Т.И.
 Алтайский государственный медицинский университет,
 г. Барнаул

ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ДЛЯ ПЛОДА ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ В СРОКЕ 41 И БОЛЕЕ НЕДЕЛЬ ПАЦИЕНТОК ВЫСОКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА

С целью выявления параклинических факторов риска неблагоприятных исходов для плода при родоразрешении при сроке 41 и более недель пациенток высокого перинатального риска проведена оценка информативности STV показателя у 240 рожениц. У 75 из них определено содержание уровня лактата и у 61 — матриксной металлопротеиназы-1 в околоплодных водах и оценена их информативность в прогнозировании исхода родов. Исследованные маркеры позволяют оценивать риск гипоксического страдания плода в первом периоде родов (лактат в амниотической жидкости + STV), а также прогнозировать патологический исход родов (матриксная металлопротеиназа-1 в амниотической жидкости) в форме церебральной ишемии у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокий перинатальный риск; новорожденный; перинатальные поражения центральной нервной системы; кардиотокография; лактат; матриксная металлопротеиназа-1.

Belnitskaya O.A., Kravtsova E.S., Filchakova O.N., Gorbacheva T.I.

Altai State Medical University, Barnaul

PARACLINICAL PREDICTORS OF UNFAVORABLE OUTCOMES FOR THE FETUS DURING DELIVERY AT 41 OR MORE WEEKS IN PATIENTS WITH HIGH PERINATAL RISK

In order to identify paraclinical risk factors for adverse outcomes for the fetus during delivery at term of 41 or more weeks of high perinatal risk patients, the STV index informativeness was evaluated in 240 pregnant women, 75 of them were determined with the content of lactate and 61 – with the matrix metalloproteinase-1 in the amniotic fluid waters and their informative value in predicting the outcome of childbirth was assessed. Studied markers allow assessing the risk of suffering hypoxia in fetal first stage of labor (amniotic fluid lactate + STV), and predict pathological outcome of birth (matrix metalloproteinase-1 in the amniotic fluid) in the form of cerebral ischemia in neonatal early neonatal period.

KEY WORDS: high perinatal risk; newborn; perinatal lesions of the central nervous system; cardiotocography; lactate; matrix metalloproteinase-1.

В настоящее время наиболее общепринятым и информативным методом оценки состояния плода в родах и его адаптационных возможностей считается кардиотокография (КТГ) [1-3]. В последнее время большое внимание уделяется показателю STV, который соединяет информацию КТГ и результаты кардиоинтервалографии [1], и позволяет более точно судить об адаптационных возможностях плода.

Для оценки состояния плода и прогноза родов для новорожденного давно изучается состав амниотической жидкости – основной среды обитания плода [4, 5]. В ситуации индукции родов при сроке 41 и более недель у пациенток с клиническими и параклиническими маркерами плацентарной недостаточности высока вероятность гипоксии миометрия и нарушений плацентарного кровотока. Ранее было уже показано, что чрезмерная продукция матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) у новорожденных в крови ассоциирована с гипоксическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) [6-8].

Гипоксия миометрия ассоциирована с нарушением сократительной деятельности матки, снижением плацентарного кровотока и риском гипоксии плода, что сопровождается диффузией лактата в амниотическую жидкость [9]. Таким образом, уровень лактата может быть маркером внутриутробной гипоксии плода и неблагоприятного исхода родов.

Цель исследования – выявить параклинические факторы риска неблагоприятных исходов для плода при родоразрешении при сроке 41 и более недель пациенток высокого перинатального риска путем оценки информативности STV показателя и определения содержания уровня лактата и матриксной металлопротеиназы-1 в околоплодных водах, и оценить их информативность в прогнозировании исхода родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ результатов КТГ с оценкой STV показателя [9-12] в начале первого периода родов у группы пациенток высокого перинатального риска при родоразрешении в сроке 41 и более

недель: 140 пациенток, родоразрешенных при индукции родов амниотомией на «зрелой» шейке матки, и 100 пациенток со спонтанным началом родовой деятельности. Критерии включения: высокий перинатальный риск (25 баллов перинатального риска и выше по шкале Радзинского В.Е., 2009). Критерии исключения: экстрагенитальные заболевания в стадии суб- и декомпенсации, преэклампсия тяжелой степени, суб- и декомпенсированное состояние плода по результатам КТГ и ДПП.

У 75 пациенток высокого перинатального риска, находившихся на дородовой госпитализации до сроков 41 и более недель, определены уровни лактата в амниотической жидкости, полученной во время амниотомии при проведении индукции родов или в начале первого периода.

У 61 роженицы высокого перинатального риска на этапе амниотомии или излития в родах были забраны околоплодные воды для определения в них содержания матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1).

Регистрация КТГ проводилась с помощью прибора «Sonicaid TEAM».

Образцы амниотической жидкости забирали во время проведения оперативного родоразрешения или в первом периоде родов вагинальной амниотомией при раскрытии шейки матки 3-4 см. Амниотомию осуществляли при помощи иглы для проведения спинальной пункции. В образцах амниотической жидкости биохимическими методами определяли концентрации лактата и креатинина методом иммуноферментного анализа. Материалом для оценки кислотно-основного баланса и лактат-ацидоза являлась амниотическая жидкость, забор образцов которой проводился в первом периоде срочных родов в объеме не менее 5 мл с помощью амниотомии или при спонтанном излитии околоплодных вод.

Концентрацию лактата в образце амниотической жидкости определяли биохимическим методом набором Fluitest® LA на биохимическом анализаторе кинетическом АБхФк-02 на длине волны 550 нм. Принцип метода основан на ферментативной реакции превращения лактата в пируват. Получившаяся в результате перекись водорода использовалась в следующей ферментативной реакции, дающей цветное окрашивание. Лактатоксидаза расщепляла лактат на пируват и перекись водорода, которая реагировала в присутствии пероксидазы с 4-аминоантипирином, образуя красный хинониминный краситель. Возрастание интенсивнос-

Корреспонденцию адресовать:

БЕЛЬНИЦКАЯ Ольга Александровна,
656002, г. Барнаул, ул. Профинтерна, д. 40а, кв. 4.
E-mail: belnickaya@yandex.ru

ти окраски было пропорционально концентрации лактата. Поскольку количество амниотической жидкости может значительно отличаться у разных женщин, а гипоксия плода может как повышать ее содержание, так и снижать [Brace R.A., Cheung C.Y., 2011], а также принимая во внимание, что основным источником амниотической жидкости является моча плода [Brace R.A., 1997], то для компенсации эффекта разведения производился перерасчет содержания лактата на креатинин — основной компонент мочи плода.

Креатинин определялся биохимическим набором «Креатинин ФС» с разведением амниотической жидкости дистиллированной водой в соотношении 1 : 49. Принцип метода основан на том, что в щелочном растворе пикрата креатинин образует красно-оранжевый окрашенный комплекс. Изменение окраски за фиксированное время было пропорционально концентрации креатинина в образце. Креатинин + Пикриновая кислота > Креатинин пикратный комплекс. Для определения концентрации ММП-1 в амниотической жидкости, состоящей преимущественно из мочи плода, использовался набор для иммуноферментного анализа RayBio® ELN-MMP1-001, предназначенный для количественного определения концентрации активных и неактивных форм ММП-1 в сыворотке, плазме, супернатанте культуры клеток и моче.

Статистический анализ результатов включал методы описательной статистики и проверки статистических гипотез с использованием программ Statplus 2006 Professional Сборка 3.9.0.0, StatisticaV6.1 (BXXR006B092218FAN11) и пакета анализа программы MS Excel 2010. Для выявления диагностических порогов лабораторных маркеров, а также для их сравнения между собой, применялся графический метод построения характеристических кривых (ROC-анализ, receiver operating characteristic) с оценкой площади под кривой и ее достоверности. Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% ДИ относительных частот. Эффект воздействия каждого конкретного клинического фактора риска гипоксического поражения ЦНС плода оценивался по величине отношения шансов (ОШ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен анализ результатов КТГ на основе STV показателя [11, 12], как наиболее объективного параклинического метода оценки состояния плода, в начале первого периода родов у 240 пациенток высокого перинатального риска при родоразрешении в сроке 41 и более недель (табл. 1).

Сведения об авторах:

БЕЛЬНИЦКАЯ Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: belnickaya@yandex.ru

КРАВЦОВА Елена Станиславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: es.kravcova@yandex.ru

ФИЛЬЧАКОВА Оксана Николаевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: oksanfl@yandex.ru

ГОРБАЧЕВА Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: tg72@bk.ru

Таблица 1
Сравнительная характеристика результатов КТГ плодов у пациенток высокого перинатального риска при сроке 41 и более недель в начале родов по результатам STV в родах в зависимости от наличия перинатальных поражений ЦНС у новорожденных

Значение STV (м/с)	Новорожденные с ПП ЦНС n = 65		Новорожденные без ПП ЦНС n = 175	
	абс.	%	абс.	%
Пограничное (4 м/с и менее) и неудовлетворительное (2,6-3,0 м/с) состояние плода	50	76,9	112	64,0
Удовлетворительное состояние плода (более 4 м/с)	15	23,1	63	36,0

Таким образом, чувствительность показателя STV по результату КТГ в начале родов в оценке риска перинатальных поражений ЦНС у новорожденного при родоразрешении в сроке 41 и более недель пациенток высокого перинатального риска не превышает 76,9 %, а специфичность даёт много ложноположительных результатов (36,0 %).

Недостаточная специфичность STV теста, проводимого перед родоразрешением в сроке 41 и более недель для прогнозирования перинатальных поражений ЦНС у новорожденных рожениц высокого перинатального риска, вызывает необходимость поиска дополнительных методов для более объективной стандартизированной оценки состояния плода.

Для этого мы оценили значение в прогнозе состояния новорожденных уровней лактата и ММП-1 в околоплодных водах, полученных при амниотомии и/или их излитии в начале родов.

Нами определены уровни лактата в амниотической жидкости, полученной во время амниотомии при проведении индукции родов или в начале первого периода, у 75 пациенток высокого перинатального риска, находившихся на дородовой госпитализации до сроков 41 и более недель. Мы оценили связь концентрации лактата в амниотической жидкости, как возможного маркера гипоксии миометрия и, соответственно, плода в течение родов с результатами определения показателей STV при проведении КТГ.

В таблице 2 представлены результаты описательной статистики исследования концентрации лактата в амниотической жидкости: средняя концентрация лактата при наличии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных была в два раза выше, чем у здоровых детей. Это позволило нам определить пороговые значения концентрации лактата в амниотической

жидкости, как фактора риска поражений ЦНС у новорожденных ($> 0,05$ ммоль/л лактата на 1 ммоль/л креатинина).

Полученные результаты мы объединили с результатами определения показателей STV у тех же плодов (табл. 1) для вычисления чувствительности и специфичности комбинации этих двух тестов (табл. 3).

Чувствительность и специфичность показателя STV, рассчитанные на 75 наблюдений, оказались идентичными таковым при расчете на всю группу пациентов высокого перинатального риска (табл. 1). Как видно из представленной таблицы 3, независимое проведение этих тестов обладает низкой чувствительностью для лактата и хорошей чувствительностью для КТГ. Однако специфичность обоих тестов незначительная.

Оказалось, что повышенные концентрации лактата в амниотической жидкости при родоразрешении в сроке 41 и более недель пациенток высокого перинатального риска в комбинации с неудовлетворительными показателями STV при кардиотокографии плодов существенно повышают как чувствительность, так и специфичность прогноза гипоксических поражений ЦНС у их новорожденных. Использование комбинации «STV более 4м/с + уровень лактата более 0,05 ммоль/л на 1 ммоль/л креатинина» позволяет повысить чувствительность этих тестов в 1,14 раза, а специфичность — в 1,73 раза (табл. 4).

Сочетание STV показателя по результату кардиотокографии и концентрации лактата в амниотической жидкости является комбинированным методом прогнозирования перинатальной гипоксии плода, доступным, имеющим чувствительность 88,9 % и специфичность 86,4 %, а также безопасен как для матери, так и для плода.

У 61 роженицы высокого перинатального риска на этапе амниотомии или излития в родах были забраны околоплодные воды для определения в них содержания матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1). Мы обнаружили, что повышенные уровни ММП-1 (более 160 фг/мл на 1 ммоль/л креатинина) в ам-

Таблица 2
Средние концентрации лактата в амниотической жидкости рожениц в зависимости от наличия поражений ЦНС у их новорожденных

Группа	n	Среднее, ммоль/л на 1 ммоль/л креатинина	Стандартное отклонение
Гипоксия плода в родах	9	0,04*	0,003
Норма	66	0,02	0,003

Примечание: * $p < 0,001$.

Таблица 3
Чувствительность и специфичность прогноза поражений ЦНС новорожденных на основе определения концентрации лактата в амниотической жидкости и показателей STV при кардиотокографии

Показатель	Перинатальная гипоксия (n = 9)	Здоровые новорожденные (n = 66)	Чувствительность	Специфичность
Концентрация лактата $< 0,05$ ммоль/л на 1 ммоль/л креатинина	3 (33,3 %)	34 (51,5 %)	66,7 %	50 %
STV более 4	2 (22,2 %)	23 (35,4 %)	77,8 %	35,4 %

Таблица 4
Чувствительность и специфичность прогноза поражений ЦНС новорожденных при использовании сочетания показателей STV при кардиотокографии плода и определения концентрации лактата в амниотической жидкости

Показатель	Перинатальная гипоксия (n = 9)	Здоровые новорожденные (n = 66)	Чувствительность	Специфичность
STV менее 4 + концентрация лактата $\geq 0,05$ ммоль/л на 1 ммоль/л креатинина	8 (89,1 %)	15 (22,7 %)	88,9 %	86,4 %

ниотической жидкости были ассоциированы с церебральной ишемией у новорожденных ($p = 0,004$; $n = 61$) (рис.).

Возможно, что источником избыточного накопления ММП-1 в амниотической жидкости является сам плод. Поскольку молекулярный вес ММП-1 составляет 54 кДа [11], это позволяет ферменту проходить почечный фильтр плода и попадать в амниотическую жидкость вместе с его мочой. Этот факт, в свою очередь, позволяет использовать ММП-1 в амниотической жидкости в качестве биомаркера для прогноза поражения центральной нервной системы у новорожденных в раннем неонатальном периоде. При этом площадь под ROC-кривой составила 0,98, чувствительность — 92 %, специфичность — 96 %.

Information about authors:

BELNITSKAYA Olga Alexandrovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: belnickaya@yandex.ru

KRAVTSOVA Elena Stanislavovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: es.kravcova@yandex.ru

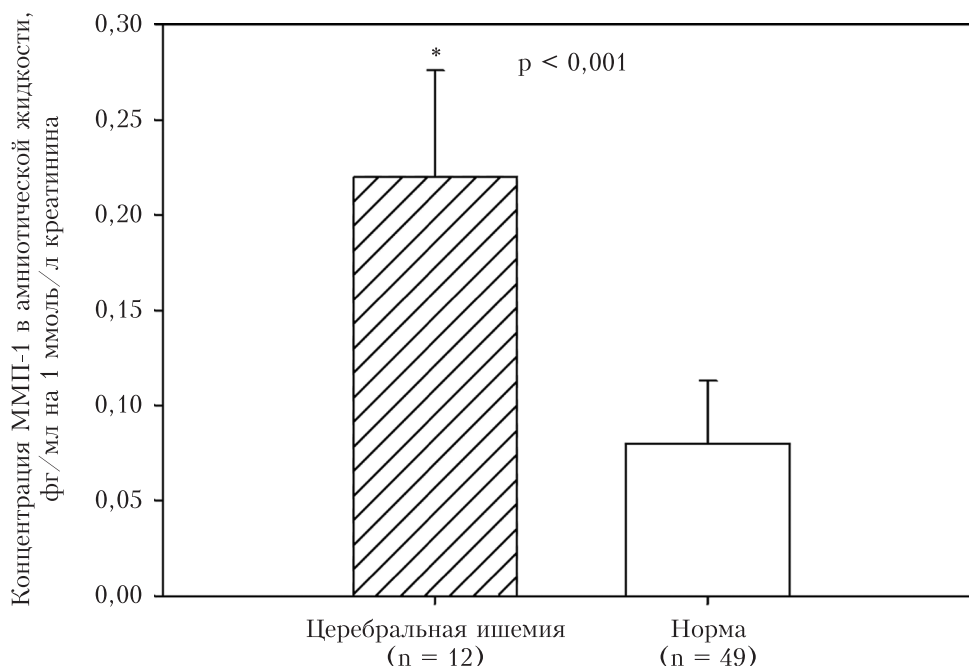
FILCHAKOVA Oksana Nikolaevna, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: oksanfl@yandex.ru

GORBACHEVA Tatjana Ivanovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: tg72@bk.ru

Рисунок

Уровень ММП-1 в амниотической жидкости рожениц в зависимости от наличия церебральной ишемии у их новорожденных

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ (средняя арифметическая $\pm$ стандартное отклонение).



Таким образом, исследованные маркеры позволяют оценивать риск гипоксического страдания плода в первом периоде родов (лактат в амниотической жидкости + STV), а также прогнозировать патологический исход родов (матриксная металлопротеиназа-1 в амниотической жидкости) в форме церебральной ишемии у новорожденных в раннем неонатальном периоде. При уровне лактата более 0,05 ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина в амниотической жидкости

в сочетании с показателем STV по данным КТГ менее 4 м/с, целесообразно закончить роды оперативным путём. Определение уровня матриксной металлопротеиназы-1 более 160 фг/мл на 1 мкмоль/л креатинина в амниотической жидкости, как фактора прогноза церебральной ишемии, может расцениваться как показание к углубленному обследованию новорожденного и своевременному лечению выявленной патологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Воскресенский, С.Л. Кардиотокография в антенатальном периоде: уч.-метод. пособие /С.Л. Воскресенский, Е.Н. Зеленко. – Минск: БелМАПО, 2011. – 59 с.
2. Гагарина, А.В. Неинвазивные методы оценки внутриплацентарного кровотока в диагностике плацентарной недостаточности /А.В. Гагарина, А.Н. Старорусская, Н.Г. Павлова //Мать и дитя: материалы 9-го Российского форума, 2-5 октября 2007 г. – М., 2007. – С. 44.
3. Тришкин, А.Г. Функциональная диагностика фетоплацентарной недостаточности /А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук, Л.Б. Николаева //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 83-86.
4. Brace, R.A. Amniotic fluid volume and composition after fetal membrane resection in late-gestation sheep /R.A. Brace, C.Y. Cheung //J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. – 2011. – V. 50, N 6. – P. 939-942.
5. Brace, R.A. Physiology of amniotic fluid volume regulation /R.A. Brace //Clin. Obstet. Gynecol. – 1997. – V. 40, N 2. – P. 280-289.
6. Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей /И.В. Давыдова, Г.В. Яцук, Т.В. Бершова, М.А. Басаргина, М.И. Баканов //Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 80-84.
7. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and in human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy /N. Bednarek, P. Svedin, R. Garnotel, G. Favrais, G. Loron, L. Schwendiman, H. Hagberg, P. Morville, C. Mallard, P. Gressens //Pediatr. Res. – 2012. – V. 71, N 1. – P. 63-70.
8. Yang, Y. Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders /Y. Yang, J.W. Hill, G.A. Rosenberg //Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. – 2011. – V. 99. – P. 241-263.
9. Akerud, H. Lactate distribution in culture medium of human myometrial biopsies incubated under different conditions /H. Akerud, G. Ronquist, E. Wiberg-Itzel //Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – V. 297. – P. 1414-1419.
10. Computerised intrapartum diagnosis of fetal hypoxia based on fetal heart rate monitoring and fetal pulse oximetry recordings utilizing wavelet analysis and neural networks /E. Salamalekis, P. Thomopoulos, D. Giannaris et al. //Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2002. – V. 109, N 10. – P. 1137-1142.
11. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia /G. Turker et al. //Biol. Neonate. – 2004. – V. 86, N 2. – P. 131-137.
12. Vu, T.H. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology /T.H. Vu, Z. Werb //Genes & Development. – 2000. – V. 14. – P. 2123-2133.

* * *

Статья поступила в редакцию 5.10.2015 г.

Тышкевич О.С., Кравченко Е.Н.

Омский государственный медицинский университет,
Городской клинический перинатальный центр,
г. Омск

НАБЛЮДЕНИЕ СИНДРОМА АЛЬПОРТА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Актуальность синдрома Альпорта как проявления дифференцированных форм дисплазии соединительной ткани обусловлена трудностью диагностики, тяжестью клинических проявлений и высоким риском осложнений как основного заболевания, так беременности и родов.

Представлено наблюдение беременной с дифференцированной формой дисплазии соединительной ткани – синдромом Альпорта. Показано взаимовлияние двух состояний – беременности и синдрома Альпорта.

Заключение. Практикующему врачу любой специальности необходимо владеть полной информацией о клинической картине и принципах диагностики форм ДСТ, об особенностях влияния диспластикозависимых изменений на процесс гестации, поскольку недооценка значимости диспластикозависимых изменений соединительной ткани ведет к несвоевременной верификации диагноза, неполноценности своевременно эффективных профилактических мероприятий, неверному выбору тактики ведения пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисплазия соединительной ткани (ДСТ); синдром Альпорта; акушерские осложнения.

Tyshkevich O.S., Kravchenko E.N.

Omsk State Medical University,
City Clinical Perinatal Centr, Omsk

OBSERVATION OF ALPORT SYNDROME IN OBSTETRIC PRACTICE

The relevance of Alport syndrome as a manifestation of differentiated forms of connective tissue dysplasia is caused by the difficulty of diagnosis, the severity of clinical manifestations and high risk of complications as the underlying disease, since pregnancy and childbirth.

Supervision of the pregnant woman with the differentiated form of a displaziya of connecting tissue – Alport's syndrome is presented in original article. Interference of two states – pregnancy and Alport's syndrome is shown.

Conclusion. The practicing doctor of any specialty needs to possess full information on a clinical picture and the principles of diagnostics of the DCT forms, on features of influence on the process of a gestation. As importance underestimation the changes of connecting fabric conducts to untimely verification of the diagnosis, inferiority of in due time effective preventive actions, an incorrect choice of tactics of maintaining patients.

KEY WORDS: displaziya of connecting tissue (DCT); Alport syndrome; obstetric complications.

В последние годы имеется настораживающая тенденция нарастания отклонений в состоянии здоровья беременных женщин, новорожденных, что актуализирует проблему ведения беременности у женщин с экстрагенитальной патологией. О назревающей необходимости обратить внимание специалистов на пациенток с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) свидетельствуют: широкое популяционное распространение данного заболевания; трудность диагностики, поскольку проблема является междисциплинарной; тяжесть клинических проявлений и высокий риск осложнений. Трудность диагностики и тяжесть клинических проявлений чаще характерны для дифференцированных форм ДСТ. Под дифференцированными формами ДСТ (наследственными, моногенными, монофакторными, синдромными заболеваниями) понимаются клинически четко очерченные заболевания с установленным генетическим дефектом и типом наследования [1]. В свою очередь, патология системная, наследственно обусловленная, не может не влиять на течение процесса гестации, ро-

дов, послеродового и раннего неонатального периодов.

Дисплазия соединительной ткани — генетически детерминированное состояние, обусловленное нарушениями метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся аномалиями структуры компонентов экстрацеллюлярного матрикса (волокон и основного вещества) с прогрессивным течением морфофункциональных изменений различных органов и систем [2].

Проблема ДСТ получила бурное развитие в последние десятилетия ввиду достижений в области цитологии и генетики. Эпоха изучения ДСТ началась с описания дифференцированных форм, таких как синдром Марфана, синдром Стиклера, синдром Элерса-Данлоса. На сегодняшний день известно и описано более 250 монофакторных заболеваний [1]. Практикующему врачу не всегда доступны молекулярно-генетические методы верификации диагноза, в то же время основа диагностики — комплексный подход с использованием клинико-генеалогического метода, данных анамнеза, объективных, лабораторных, инструментальных данных [3-6]. Неприемлемо, когда в эпоху большой информационной доступности остаются не распознанными многие, даже монофакторные, наследственные ДСТ.

Корреспонденцию адресовать:

ТЫШКЕВИЧ Ольга Сергеевна,
Тел.: +7-913-625-15-38.
E-mail: zest85@list.ru

Наше внимание привлёк случай синдрома Альпорта в акушерской практике, поскольку вызвал серьезные затруднения в его верификации.

Семейная гематурия описана такими авторами, как F. Samelsohn, W.H. Dickinson ещё в 1873-1875 гг., Guthrie — в 1902 г. Alport A. описал синдром в 1927 г. как сочетание наследственного нефрита с глухотой. Синдром Альпорта в современном представлении — это неиммунная гломерулопатия, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, своеобразным строением гломерулярных базальных мембран, нередко — патологией слуха и зрения, а в ряде случаев — хронической почечной недостаточностью [1, 7]. Распространенность указанного синдрома составляет 1 случай на 5000 населения [8, 9]. Диагноз синдрома Альпорта верифицируют при сопоставлении генеалогического анамнеза и анамнеза заболевания [10].

Пациентка С., 26 лет, регулярно наблюдалась в женской консультации как первобеременная низкой группы риска и привлекла внимание, поскольку имела ряд признаков ДСТ. Широкое распространение соединительной ткани (её доля в организме составляет более половины массы тела) и, как следствие, генерализованный характер её поражения находят отражение во множестве локомоторных и висцеральных проявлений заболевания [2]. Из локомоторных признаков пациентка имела: астенический тип конституции (умеренное снижение массы тела в соответствии с индексом Варги, который составил 1,5, плоская грудная клетка), гипотрофию мышц, плоскостопие, общеравномерносуженный таз 1 степени. Из висцеральных проявлений пациентка имела: ВСД по гипотоническому типу, миопию слабой степени, варикозную болезнь вен нижних конечностей. Из анамнеза жизни обращали на себя внимание частые простудные заболевания (около 7 раз в год) и привычный вывих голеностопного сустава с детства. Пациентку отнесли бы в группу недифференцированных форм ДСТ, однако отмечался один примечательный симптом — стойкая гематурия на протяжении всей беременности. Из анамнеза выяснено, что отклонения при лабораторном исследовании мочи наблюдались и ранее, при диспансерном обследовании в школьном возрасте. Пациентка во время беременности была осмотрена терапевтом и урологом, урологическая патология была исключена и пациентка велась с диагнозом: «Мочевой синдром неясной этиологии». Из анамнеза стало известно, что мать с 45-летнего возраста имела почечную недостаточность и поражение органа зрения (миопический астигматизм).

В 32 недели у пациентки выявили протеинурию и отёки, вызванные беременностью. Артериальное давление за время наблюдения не повышалось, общая прибавка массы тела не выходила за пределы допустимой и составила 10 кг. Ретроспективно оценили, что такие симптомы, как отеки и незначительная протеинурия (в 2-3 раза), явились проявлениями синдрома Альпорта, а не осложнениями гестации. Такова правильная интерпретация клинической картины, поскольку в отдельности отечный синдром не является проявлением преэклампсии, а гипертензии у пациентки не наблюдалось. Появление данных симптомов не случайно, поскольку беременность — идеальная модель прогрессивного течения заболевания [10-12]. В целом для заболевания характерно прогрессирование течения: при рождении фенотипические признаки имеют незначительную выраженность, но с годами их количество и выраженность нарастают, от совсем легких в состоянии здоровья до весьма серьезных и прогностически значимых болезней, обуславливающих прогноз и качество жизни пациентки [2, 3, 13]. При ультразвуковом исследовании почек беременной наблюдалась односторонняя пиелоктазия. Функция почек, в соответствии с анализом мочи по Зимницкому, у пациентки не страдала.

Женщины с ДСТ относятся к группе высокого риска в отношении развития акушерских осложнений, что, в свою очередь, приводит к увеличению числа оперативных родоразрешений. Пациентка была родоразрешена в 38 недель беременности в экстренном порядке путем операции кесарева сечения ввиду косого положения плода и дородового излития околоплодных вод. По мнению многих авторов, данные осложнения гестации являются характерными для ДСТ [14-17].

В основе развития дифференцированных форм ДСТ лежат генные мутации или полиморфизмы, ведущие к дефектам строения компонентов соединительной ткани или системы деградации и реструктуризации соединительной ткани [1]. Часто наличие заболевания можно проследить у членов одной семьи, однако возможно развитие мутации *de novo*. В послеродовом периоде, амбулаторно, пациентке было предложено дообследование. Точный диагноз был установлен благодаря молекулярной диагностике. У пациентки идентифицирована мутация в X-хромосоме с помощью метода ПЦР (разновидность — мультиплексная амплификация) в COL4A5. Таким образом, диагноз «Синдром Альпорта» стал очевидным без привлечения инвазивных процедур (нефробиоп-

Сведения об авторах:

ТЫШКЕВИЧ Ольга Сергеевна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ПДО, ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: zest85@list.ru

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ПДО, ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Information about authors:

TYSHKEVICH Olga Sergeevna, assistant, chair of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: zest85@list.ru

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, professor, doctor of medical sciences, head of chair of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

тического исследования). Также пациентка обследована на предмет снижения слуха, поскольку в 50 % случаев синдрома Альпорта наблюдается тугоухость [1, 7-10, 18]. Отоларингологом патология слуха не выявлена, однако есть риск появления этого симптома в более позднем возрасте, при прогрессировании болезни.

Итак, клиническая диагностика монофакторного синдрома ДСТ — синдрома Альпорта — включала клинико-генеалогическое обследование, анализ жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания и молекуляр-

но-генетическое исследование. Результаты исследования позволили с большой точностью установить диагноз, определиться с возможными профилактическими мероприятиями, направленными на предупреждение развития инфекций мочевыводящих путей и снижение риска развития почечной недостаточности. Своевременная верификация диагноза и профилактические мероприятия крайне важны, поскольку обеспечивают лучший прогноз жизни, а также улучшают генетический и профессиональный прогноз у женщины.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани /Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — СПб.: Элби, 2009. — 722 с.
2. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение /Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев, И.В. Друк, С.Л. Морозов //Лечащий врач. — 2008. — № 1. — С. 24-34.
3. Яковлев, В.М. Основы клинической диагностики дисплазии соединительной ткани /В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, Е.Г. Бакулина. — Ставрополь: Агрус, 2011. — 406 с.
4. Серов, В.Н. Акушерство и гинекология /В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. — М.: Геотар-Медиа, 2014. — С. 332-350.
5. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце /Э.В. Земцовский. — СПб.: Ольга, 2007. — 80 с.
6. Грачева, О.Н. Диагностические маркеры дисплазии соединительной ткани /О.Н. Грачева //Мать и дитя: матер. XI Всерос. науч. форума. — М., 2010. — С. 348-349.
7. Kashtan, C.E. Familial hematuria /C.E. Kashtan //Pediatr. Nephrol. — 2009. — P. 115-123.
8. Kruegel, J. Alport syndrome insights from basic and clinical research /Kruegel J., Rubel D., Gross O. //Nat. Rev. Nephrol. — 2013. — P. 170-178.
9. Синдром Альпорта (клинический случай) /Н.А. Адылова [и др.] //Академический журнал Западной Сибири. — 2012. — № 6. — С. 14.
10. Игнатова, М.С. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией /С. Игнатова, В.В. Длин //Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2014. — Т. 59, № 3. — С. 82-90.
11. Мравян, С.Р. Особенности течения беременности и родоразрешения у больных с некоторыми дисплазиями соединительной ткани /С.Р. Мравян, В.А. Петрухин //Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — Т. 12, № 4. — С. 111-119.
12. Комиссарова, А.М. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани /А.М. Комиссарова, А.Н. Карачаева, М.И. Кесова //Акушерство и гинекология. — 2012. — № 3. — С. 4-8.
13. Каратыш, О.М. Качество жизни беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани /О.М. Каратыш, Т.Д. Тябут //Здравоохранение. — 2008. — № 1. — С. 17-21.
14. Грачева, О.Н. Дисплазия соединительной ткани — профилактика гестационных осложнений /О.Н. Грачева //Научн. практ. журнал. — Самара, 2010. — Т. 9, № 3. — С. 7.
15. Жарская, О.М. Метод определения группы риска неблагоприятного течения беременности и родов у женщин с наследственными нарушениями соединительной ткани: инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 28.11.2012 г., рег. № 128-1012 /О.М. Жарская, Т.Д. Тябут, О.В. Чанова. — Минск: БелМАПО, 2012. — С. 15.
16. Макацария, А.Д. Ведение беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями /А.Д. Макацария. — М.: Триада, 2005. — 128 с.
17. Течение беременности и исходы родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани /Н.М. Шибельгут, В.Г. Мозес, И.С. Захаров, Н.Б. Колесникова //Медицина в Кузбассе. — 2009. — № 4. — С. 28-31.
18. Abreu-Velez, A.M. Collagen IV in Normal Skin and in Pathological Processes /A.M. Abreu-Velez, M.S. Howard //N. Am. J. Med. Sci. — 2012. — P. 1-8.



Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В., Цой Е.Г.
МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 5»,
ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»,
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово

НИЗКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ ОБЩАЯ ЛЕЧЕБНАЯ ГИПОТЕРМИЯ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НА ЭТАПАХ РОДДОМА, ТРАНСПОРТИРОВКИ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Тяжелая неонатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия является одной из самых актуальных медико-социальных проблем, ввиду высокой инвалидизации и летальности этой группы детей. Единственной методикой, способной снизить риск неблагоприятных исходов, является умеренная общая лечебная гипотермия (ОЛГ), достигаемая применением либо специализированного охлаждающего оборудования (высокотехнологичная), либо применением простых средств охлаждения, таких как температуры окружающей среды или водных пакетов (низкотехнологичная). Эффективность данной методики имеется лишь при условии ее раннего начала (не позднее 6 часов жизни), длительности не менее 72 часов, соблюдении строгого температурного диапазона 33,0-34,0°C, а также выполнения всего комплекса реанимационных мероприятий и интенсивной терапии новорожденного. При рождении ребенка, требующего ОЛГ, вне учреждения третьего уровня, необходимо ее начать на этапе роддома, с последующей транспортировкой в кратчайшие сроки в специализированное учреждение. Данные методические рекомендации описывают порядок выявления пациентов, нуждающихся в ОЛГ, последовательность его проведения на этапах роддома, транспортировки и специализированного учреждения, а также вопросы проведения интенсивной терапии, лабораторной диагностики этой группы пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоксически-ишемическая энцефалопатия; нейропротекция; терапевтическая гипотермия; методические рекомендации.

Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigor'ev E.V., Tsoj E.G.

City Children's Clinical Hospital N 5,
Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

LOW-TECH TOTAL THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NEWBORN WITH SEVERE HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY AT STAGES REFERRAL HOSPITAL, TRANSPORT AND COOLING CENTER. GUIDELINE

Severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy is one of the most important health and social problems due to the high morbidity and mortality in this group of children. The only method that can reduce the risk of adverse outcomes, a moderate total therapeutic hypothermia (TTG) is achieved by using a specialized cooling equipment (high-tech), or the use of simple means of cooling, such as ambient temperature and water packets (low-tech). The effectiveness of this technique has only provided it is an early start (within 6 hours of birth), duration of not less than 72 hours, subject to strict temperature range 33,0-34,0°C, as well as the full volume of resuscitation and intensive care of the newborn. If newborn requiring TTG born outside third-level hospital, it is necessary to start at the stage of the referral hospital, with subsequent transport as soon as possible at the cooling center. These guidelines describe how to identify patients in need of TTG, the sequence of TTG on stages of the referral hospital, transport and cooling center, as well as issues of intensive care and laboratory examination of this group of patients.

KEY WORDS: hypoxic-ischemic encephalopathy; neuroprotection; therapeutic hypothermia; guideline.

Асфиксия новорожденных в структуре причин заболеваемости и смертности новорожденных детей занимает одно из ведущих мест. Развивающаяся вслед за асфиксией, гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) обуславливает 20-

25 % случаев смерти новорожденных, 30-60 % случаев детской инвалидности, что делает ее одной из самых актуальных медико-социальных проблем [1-3]. Патогенез ГИЭ включает в себя комплекс факторов, приводящих к первичной (гипоксия, ишемия) и вторичной, отсроченной нейрональной гибели. Вторичное повреждение развивается спустя 6 часов после воздействия гипоксии и возникает в результате реперфузионного повреждения, активизирующего глутаматно-кальциевый, пероксидазный стрессы, активацию микроглии, протекающей с активацией апоптоза [2, 3].

Корреспонденцию адресовать:

ЗАДВОРНОВ Алексей Анатольевич,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21,
МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 5».
Тел.: +7-904-575-96-92.
E-mail: zaa81@mail.ru

Главной целью и задачей терапии тяжелой ГИЭ является нейропротекция — предотвращение вторичного (отсроченного) повреждения центральной нервной системы (ЦНС). Имеющиеся данные говорят, что ни один из потенциальных медикаментозных нейропротекторов не имеет клинически доказанной эффективности у новорожденных [3]. Единственным нейропротектором с высокой степенью доказательности является контролируемая лечебная гипотермия [4, 5]. Уникальность гипотермии заключается в многоуровневом воздействии, таком как снижение энергетических потребностей нейрональной ткани, блокировка глутаматно-кальциевого стресса, перекисного окисления, активации микроглии, активации апоптоза. Имеются 2 методики терапевтической гипотермии: селективная (краниocereбральная) и неселективная (общая), не имеющие отличия по своей эффективности [5].

В Российской Федерации имеется ряд протоколов общей и краниocereбральной лечебной гипотермии [6-8], требующих использования специальной аппаратуры. Вместе с явными преимуществами аппаратного охлаждения (лучшая управляемость, термомониторинг, температурный сервоконтроль), он имеет существенный минус в виде сложности одномоментного приобретения оборудования для всех роддомов, транспортных бригад и специализированных учреждений, на этапе которых должна осуществляться лечебная гипотермия. Это существенно ограничивает внедрение последней в широкую практическую деятельность. При недоступности специальной аппаратуры для проведения гипотермии использование низкотехнологичной общей лечебной гипотермии (ОЛГ) с использованием пассивного охлаждения или простых охлаждающих агентов (гелевые или водяные пакеты) является доступной и дешевой альтернативой для проведения церебропротекции у детей с тяжелой ГИЭ [9-12].

Главным условием эффективности и безопасности лечебной гипотермии является раннее применение данной методики (не более 6 часов после гипоксического воздействия), использование оптимальной температуры 33,0-34,0°C, длительность гипотермии не менее 72 часов, а также применение гипотермии на фоне полного объема интенсивной терапии [5]. Для более раннего начала гипотермии при рождении новорожденного вне специализированного учреждения необходимо начать терапевтическую гипотермию на этапе роддома с продолжением на этапе транспортировки. Дальнейшие действия по пассивной лечебной гипотермии могут быть выполнены только в случае возможности перевода ребенка в кратчайшие сроки

в региональное отделение интенсивной терапии новорожденных третьего уровня. Средства или устройства, используемые при лечебной гипотермии новорожденного, не должны мешать интенсивному лечению тяжелого больного.

Предложенная методика не требует специализированного охлаждающего оборудования. Существенным ее минусом, по сравнению с методикой, требующей использования специального охлаждающего оборудования, является более низкая управляемость гипотермии с риском выхода за пределы целевого термокоридора. С целью ликвидации этого предлагается проведение термомониторинга — постоянного измерения температуры тела с помощью термодатчика прикроватного монитора. В отличие от дискретной термометрии, термомониторинг позволит своевременно выявить выход температуры тела за пределы целевой температуры и принять меры для ее коррекции. Именно термомониторинг является краеугольным камнем данного протокола, его применение является обязательным условием проведения ОЛГ, независимо от методики проведения.

Данный протокол описывает принципы отбора контингента больных, технические аспекты проведения ОЛГ на этапах роддома, транспортировки новорожденного и специализированного учреждения. Кроме того, описываются принципы лабораторной диагностики и интенсивной терапии, а также встречающиеся осложнения и меры по их коррекции. При составлении данного пособия использовались данные исследований, системных обзоров, а также опыт зарубежных стран в проведении терапевтической гипотермии.

Протокол утвержден Правлением Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Кемеровской области, Правлением Ассоциации врачей педиатрической практики Кемеровской области, на заседании Ученого совета Кемеровской государственной медицинской академии 26 января 2016 года был рекомендован к утверждению Департаментом охраны здоровья Кемеровской области и одобрен Департаментом в феврале 2016 года.

ОТБОР КОНТИНГЕНТА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОЛГ

Любые острые интранатальные события, вызывающие асфиксию: ущемление пуповины, отслойку плаценты, разрыв матки, разрыв *vasa praevia*, острую кровопотерю матери и прочее, могут привести к рождению ребенка, которому потребуются проведение лечебной гипотермии. Целевой группой для проведе-

Сведения об авторах:

ЗАДВОРНОВ Алексей Анатольевич, врач анестезиолог-реаниматолог, МАУЗ «ДГКБ № 5», г. Кемерово, Россия. E-mail: zaa81@mail.ru

ГОЛОМИДОВ Александр Владимирович, канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, МАУЗ «ДГКБ № 5», г. Кемерово, Россия. E-mail: Alex_oritn@mail.ru

ГРИГОРЬЕВ Евгений Валерьевич, доктор мед. наук, профессор, зав. курсом анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России; зам. директора по научной и лечебной работе, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: grigoriev@hotmail.com

ЦОЙ Елена Глебовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: egtsoy@ya.ru

ния ОЛГ являются новорожденные с массой выше 1800 г, гестационным возрастом 35 недель и выше, возрастом 0-6 часов жизни, потребовавшие проведения первичной реанимации в родильном зале. Такого пациента следует последовательно оценить по критериям А, В и, по возможности, С для выявления показаний для лечебной гипотермии. При выявлении хотя бы одного критерия из группы следует переходить к оценке по критериям следующей группы. Наличие хотя бы одного критерия в каждой из трех групп является показанием для проведения лечебной гипотермии.

Использование ОЛГ у поздних недоношенных новорожденных (с гестацией 35-36 недель) является безопасным и эффективным [12].

1. Одно или несколько указаний на перенесенную асфиксию (**критерии группы А**): оценка по шкале Апгар 5 баллов и ниже на 10-й минуте жизни (нет дыхания, нет тонуса, нет рефлексов); необходимость проведения в родильном зале частичного или полного комплекса реанимационных мероприятий и необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на 10-й минуте жизни; при возможности оценки кислотно-основного состояния (КОС): уровень рН крови (пуповинной капиллярной или венозной) ниже 7,0 или уровень избытка оснований (ВЕ) ниже 16 ммоль в первые 60 минут жизни.
2. Клиника тяжелого поражения ЦНС (оценку следует проводить не позднее первого часа жизни, желательно до применения седативных и вазодилаторных препаратов) (**критерии группы В**): наличие среднетяжелой или тяжелой постгипоксической энцефалопатии, проявляющейся угнетением ЦНС (сопор, летаргия, кома) и снижением или отсутствием мышечного тонуса и рефлексов (в т.ч. примитивных); клинически выраженные судороги.
3. Данные амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) (**критерии группы С**): патологические паттерны в виде низковольтных паттернов, паттерна вспышки-угнетения или прерывистого паттерна, регистрируемые в течение 20 минут, сочетающегося или нет с аЭЭГ-картиной эпистатуса в виде зубчатого или арочного судорожного паттерна. Недоступность проведения аЭЭГ не является противопоказанием для проведения ОЛГ, критерии группы А и В достаточно для отбора целевого контингента больных [12-14]. Вместе с тем, необходимо помнить, что аЭЭГ является ценным инструментом, позволяющим вы-

явить функциональное состояние кортикальной активности, что дополняет оценку клинической картины, особенно у седатированного ребенка.

Вопрос применения у новорожденного ОЛГ решается совместно с родителями ребенка при условии их полного информирования с последующим оформлением информированного согласия. В случае невозможности проведения разговора с родителями ребенка (тяжелое состояние матери, отсутствие родителей) решение о начале ОЛГ принимается врачебной комиссией по жизненным показаниям с учетом интересов ребенка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЛПГ:

- гестационный возраст менее 35 недель;
- вес ≤ 1800 г;
- массивные внутричерепные кровоизлияния, в т.ч. желудочковые кровоизлияния 3-4 степени;
- пороки развития, не совместимые с жизнью или требующие срочного/экстренного хирургического лечения в ближайшие 72 часа;
- отказ родителей;
- отсутствие аппаратуры для непрерывного измерения центральной температуры тела (термомониторинга);
- агональное состояние.

При отсутствии критериев исключения, целесообразно оценить ребенка по схеме оценки состояния новорожденного для включения в группу охлаждения, сделать соответствующую запись в истории болезни. Если ребенок отвечает критериям для включения в группу охлаждения, необходимо проконсультироваться с врачом отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) специализированного учреждения (врачом выездной неонатальной реанимационно-консультативной бригады – ВНРКБ) до начала охлаждения. Если в результате обсуждения принято решение о необходимости гипотермии и ребенок в ближайшее время будет перегоспитализирован в ОРИТН учреждения третьего уровня, необходимо следовать положениями нижеследующего руководства.

ОСНАЩЕНИЕ

Список необходимого оснащения включает в себя:

1. На этапе роддома:
 - прикроватный монитор, оборудованный термодатчиком;

Information about authors:

ZADVORNOV Alexey Anatol'evich, anesthesiologist-resuscitator, Children's City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia. E-mail: zaa81@mail.ru

GOLOMIDOV Alexander Vladimirovich, candidate of medical sciences, head of the intensive care unit newborns, Children's City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia. E-mail: Alex_oritn@mail.ru

GRIGORYEV Evgeny Valer'evich, doctor of medical sciences, professor, head of the course of anesthesiology and intensive care, Kemerovo State Medical Academy; deputy director for research and clinical work, Research Institute of complex problems of cardiovascular disease, Kemerovo, Russia. E-mail: grigoriev@hotmail.com

TSOI Elena Glebovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: egtsoy@ya.ru

- неонатальное реанимационное место;
 - пополняемый запас термоэлементов, охлажденных до 4-8°C. Оптимальное количество — не менее 4 штук.
2. На этапе транспортировки:
- прикроватный монитор, оборудованный термодатчиком;
 - термосумка с помещенными внутрь двумя замороженными аккумуляторами холода (-18°C) и четырьмя охлажденными термоэлементами (4-8°C). Оснащается выездной бригадой при вызове к пациенту, требующему лечебную гипотермию; в противоположном случае охлажденные термоэлементы хранятся в холодильнике, а замороженные аккумуляторы холода — в морозильнике;
 - хлопчатобумажные пеленки или чехлы.
3. На этапе стационара:
- прикроватный монитор, оборудованный термодатчиком;
 - запас термоэлементов, охлажденных до 4-8°C. Оптимальное количество — не менее 4 штук;
 - неонатальное реанимационное место.

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ОЛГ

Данный протокол предусматривает три этапа проведения гипотермии:

- индукция гипотермии до целевого значения 33-34°C, осуществляемая неонатологом районного/городского роддома или транспортной бригадой;
- поддержание гипотермии на протяжении 72 часов, осуществляемое неонатологом районного/городского роддома, выездной неонатальной реанимационно-консультативной бригадой (ВНРКБ) и врачом специализированного учреждения;
- согревание, проводимое на этапе специализированного отделения.

Охлаждение ребенка осуществляется за счет активации и поддержания механизмов теплоотдачи: излучения (передача тепла холодным предметам, расположенным около ребенка), конвекции (передача тепла окружающему воздуху), испарения (потеря тепла с испарением), теплопроводности (контакт с охлажденными предметами).

Методика выполнения гипотермии предполагает комбинацию пассивного и активного охлаждения. Пассивное охлаждение — это охлаждение ребенка без использования охлаждающих элементов, за счет испарения, конвекции и испарения; активное охлаждение — с использованием контакта ребенка с охлаждающим элементом за счет теплопроводности.

СТАДИЯ ОХЛАЖДЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ ГИПОТЕРМИИ

Этап роддома

Охлаждение ребенка

При рождении ребенка, требующего проведения ОЛГ, после оказания первичной помощи и стабилизации состояния, неонатолог, в срок не позднее 6 ча-

сов, начинает охлаждение ребенка по следующему алгоритму:

- необходимо убедиться в адекватно оказанной помощи ребенку: сатурация кислорода (SatO₂) не ниже 90 %, среднее артериальное давление не ниже 40 мм рт. ст., уровень глюкозы не ниже 2,6 ммоль/л;
- проводится врачебная комиссия (консилиум) с документальным подтверждением решения о необходимости проведения ОЛГ (приложение 2);
- проводится разговор с родителями для разъяснения сути данной процедуры, преимуществ и рисках ее проведения и оформляется информированное согласие (приложение 1). При невозможности общения с родителями (тяжелое состояние матери и отсутствие отца), проводится врачебная комиссия (консилиум) с документальным подтверждением решения о необходимости проведения ОЛГ (приложение 3);
- начните пассивное охлаждение: положите ребенка на реанимационный столик с выключенным источником лучистого тепла. Не используйте инкубаторы. Дети, перенесшие тяжелую сочетанную и интранатальную асфиксию, имеют слабый температурный контроль и склонны к развитию гипертермии. Надо обратить особое внимание на то, чтобы избежать повышения температуры тела > 37,0°C, что может увеличить существующее повреждение головного мозга. Кожные покровы ребенка оставляются открытыми, подгузник подкладывается, но не застегивается;
- проводится седация ребенка: диазепам 0,5 мг/кг, при неэффективности — повторное введение до достижения эффекта; при необходимости — использование анальгезии и/или медикаментозной синхронизации с ИВЛ;
- оформляется протокол проведения гипотермии, в котором регистрируются все этапы ее проведения (приложение 4). Вносятся данные о ребенке, время и дата начала гипотермии, начальная температура. Данные о температуре на этапах охлаждения, транспортировки и нагревания вносятся каждые 15 минут, на этапе поддержания — каждый час;
- на этапе введения в гипотермию начинается температурный мониторинг с использованием прикроватного монитора с термодатчиком, введенным в прямую кишку на глубину 3-5 см и фиксированным пластырем, с регистрацией в протоколе каждые 15 минут. **Важно: с целью лучшего контроля температуры необходимо проводить именно термомониторинг (постоянное измерение температуры с помощью термодатчика прикроватного монитора), а не прерывистое измерение температуры (с помощью бытового термометра). Термомониторинг должен осуществляться в течение всей процедуры терапевтической гипотермии.** В момент введения в гипотермию на прикроватном мониторе необходимо установить нижнюю границу тревоги — температуру на уровне 32,9°C. Использование аксиллярной термометрии

для термомониторинга, ввиду незначительной ректо-аксиальной разницы у новорожденных также возможно, но технически сложнее ввиду необходимости постоянного строгого приведения руки к туловищу. Также возможно использование трахеальной, назофарингеальной и пищеводной термометрии [13], однако, ввиду необходимости наличия специальных датчиков, данные методики широко использоваться не могут;

- в случае, если температура тела ребенка не снижается до целевой температуры (33,0-34,0°C) в течение 1 часа, пассивная гипотермия дополняется активным охлаждением путем применения термоэлементов, расположенных по флангам ребенка (табл.). В качестве термоэлементов могут выступать емкости (водяные или гелевые пакеты, перчатки, наполненные водой) с холодной водой (4-8°C). Прямой контакт термоэлемента с кожей ребенка запрещается, в качестве изолирующего материала необходимо использовать пеленку. **Запрещается использование замороженных термоэлементов**, так как при контакте с кожными покровами они могут вызвать локальное обморожение, даже при изоляции их пеленками. При недоступности термоэлементов охлаждать ребенка можно пеленкой, увлажненной холодной водой.

Поддержание гипотермии

- при достижении целевой температуры на прикроватном мониторе устанавливается верхняя граница температурной тревоги на уровне 34,0°C. Если использовалось активное охлаждение, термоэлементы необходимо убрать;
- при перегревании ребенка выше 34°C необходимо использовать активное охлаждение — охлажденные (4-8°C) термоэлементы (водяные или гелевые пакеты, перчатки, наполненные водой), расположенные по флангам ребенка. **Важно: в холодильнике необходимо иметь возобновляемый запас охлажденных термоэлементов!** При достижении целевой температуры (33-34°C) активное охлаждение прекращается (за исключением наличия температуры окружающей среды выше 30°C, необходимости накрывания ребенка пеленкой при выполнении манипуляций);
- при охлаждении ребенка ниже 33°C, необходимо убедиться в правильном расположении термодатчика. При выпадении термодатчика необходимо его установить на глубину 3-5 см и надежно зафиксировать. При его корректном расположении — укрыть ребенка одеялом и убрать активное охлаждение (если таковое имелось). Если данная мера в течение 1 часа не привела к возврату к целевому температурному коридору (33-34°C), необходимо обнажить ребенка и включить обогрев на минимальной мощности. При достижении целевого температурного коридора необходимо отключить обогрев, ребенка оставить обнаженным;
- в протокол гипотермии продолжают вноситься данные об уровне температуры (каждый час) до момента передачи ребенка на этап транспортировки;

Таблица
Рекомендуемый режим проведения ОЛГ

Фактическая температура тела ребенка, °C	Количество охлаждающих пакетов	Области размещения на расстоянии 3-5 см от кожи
> 37,0	4	Голова, плечи, шея, туловище
36,0-37,0	3	Плечи, шея, туловище
35,0-36,0	2	Плечи, туловище
34,0-35,0	1	Туловище
< 34,0	0	-

- осуществляется кардиопульмональный и лабораторный мониторинг (раздел «Общая терапия и лабораторный мониторинг при проведении ОЛГ»);
- обеспечивается адекватная симптоматическая терапия (раздел «Общая терапия и лабораторный мониторинг при проведении ОЛГ»);
- вся документация, уход и лечение должны быть такими, как у любого ребенка, перенесшего тяжелую сочетанную и интранатальную асфиксию, ожидающего транспортировки в ОРИТН;
- ребенок переводится в ОРИТН как можно раньше.

Этап выездной неонатальной реанимационно-консультативной бригады:

При прибытии ВНРКБ осуществляется оценка оказания интенсивной терапии ребенку, при необходимости проводится ее коррекция, а также регистрируется температура ребенка. Данные о температуре ребенка на момент прибытия вносятся в протокол.

Если на момент прибытия температура тела ребенка находится в целевом температурном коридоре, ВНРКБ начинает транспортировку с поддержанием гипотермии. Если температура тела ребенка ниже 33°C или выше 34°C, борт-реаниматолог должен провести коррекцию температуры тела до 33-34°C, после чего начинать транспортировку:

- ребенок транспортируется в транспортном кузове с выключенным обогревом, обнаженным, с застегнутым подгузником;
- во время транспортировки проводится термомониторинг с использованием ректального термодатчика прикроватного монитора. Необходимо установить тревоги на уровне температур: нижней 32,9°C и верхней 34,1°C;
- при перегревании ребенка выше 34°C необходимо использовать активное охлаждение — охлажденные (4-8°C) термоэлементы (водяные или гелевые пакеты, перчатки, наполненные водой), расположенные по флангам ребенка. **Важно: в транспортной термосумке необходимо иметь запас охлажденных термоэлементов!** При достижении целевой температуры (33-34°C) активное охлаждение прекращается (за исключением наличия температуры окружающей среды выше 30°C, необходимости накрывания ребенка пеленкой при выполнении манипуляций);
- при охлаждении ребенка ниже 33°C, необходимо убедиться в корректном положении термодатчи-

ка. При выпадении термодатчика необходимо его установить на глубину 3-5 см. При его корректном расположении — ребенка необходимо укрыть одеялом и убрать активное охлаждение (если таковое имелося). Если данная мера в течение 1 часа не привела к возврату к целевому термокоридору (33-34°C), необходимо обнажить ребенка и включить обогрев на минимальной мощности. При достижении целевого термокоридора необходимо отключить обогрев, ребенка оставить обнаженным;

- осуществляется кардиопульмональный и лабораторный мониторинг (раздел «Общая терапия и лабораторный мониторинг при проведении ОЛГ»);
- обеспечивается адекватная симптоматическая терапия (раздел «Общая терапия и лабораторный мониторинг при проведении ОЛГ»);
- если врач решает прекратить охлаждение раньше, то причина должна быть зарегистрирована в медицинской документации;
- вся остальная документация, уход и лечение должны соответствовать обычной практике интенсивной терапии и транспортировки новорожденных детей.

Этап специализированного учреждения:

Ребенок, требующий проведения гипотермии, госпитализируется в отделение реанимации новорожденных специализированного учреждения для дальнейшего проведения гипотермии и оказания специализированной медицинской помощи:

- проводится полный комплекс интенсивной терапии в соответствии со всеми современными стандартами (раздел «Общая терапия и лабораторный мониторинг при проведении ОЛГ»);
- во время поддержания гипотермии проводится термомониторинг с использованием ректального термодатчика прикроватного монитора. Необходимо установить тревоги на уровне температур: нижней 32,9°C и верхней 34,1°C;
- гипотермия осуществляется пассивным методом: ребенок охлажден, подгузник расстегнут, подогрев выключен;
- при перегревании ребенка выше 34°C необходимо использовать активное охлаждение — охлажденные (4-8°C) термоэлементы (водяные или гелевые пакеты, перчатки, наполненные водой), расположенные по флангам ребенка. **Важно: в холодильнике необходимо иметь возобновляемый запас охлажденных термоэлементов!** При достижении целевой температуры (33-34°C) активное охлаждение прекращается (за исключением наличия температуры окружающей среды выше 30°C, необходимости накрывания ребенка пеленкой при выполнении манипуляций). Запрещается использование замороженных термоэлементов ввиду высокого риска локального обморожения даже при изоляции пеленкой;
- при охлаждении ребенка ниже 33°C, необходимо убедиться в корректном положении термодатчика. При выпадении термодатчика необходимо его установить на глубину 3-5 см. При его кор-

ректном расположении — ребенка необходимо укрыть одеялом и убрать активное охлаждение (если таковое имелося). Если данная мера в течение 1 часа не привела к возврату к целевому термокоридору (33-34°C), необходимо обнажить ребенка и включить обогрев на минимальной мощности. При достижении целевого термокоридора необходимо отключить обогрев, ребенка оставить обнаженным;

- в протоколе гипотермии врачом делается запись о планируемом времени и дате прекращения ОЛГ, протокол передается на пост, где медицинская сестра делает записи о температуре тела ребенка с интервалом каждый час.

СТАДИЯ СОГРЕВАНИЯ

Согревание ребенка начинается спустя 72 часа от момента фактического достижения ребенком температуры 34,0°C и ниже:

- во время проведения нагревания проводится термомониторинг с регистрацией температуры в протоколе гипотермии каждые 15 минут;
- рекомендуемый темп нагревания должен составлять 0,3°C в час, то есть протекать в течение не менее 10 часов;
- предпочтительный вид нагревания — пассивный, путем накрывания одеялом. Если при проведении пассивного нагревания темп обогрева не превышает 0,1°C/час, необходимо его дополнить активным нагреванием. Активное нагревание осуществляется включением подогрева реанимационного места на минимальной мощности;
- при проведении нагревания возможно развитие (или рецидив) судорожного синдрома и/или развитие (нарастание) гемодинамических нарушений, особенно в случае превышения темпа нагревания. В этом случае необходимо прервать нагревание до купирования данных осложнений, и дальнейший темп нагревания снизить до 0,1-0,2°C/час. При достижении температуры тела 36,5°C необходимо прекратить термомониторинг, перейти на прерывистое измерение температуры тела в соответствии с алгоритмами, принятыми в клинике.

ПОКАЗАНИЯ К ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМУ ПРЕКРАЩЕНИЮ ПРОЦЕДУРЫ:

1. Отказ родителей от процедуры.
2. Развитие стойких, некорректируемых жизнеугрожающих состояний.
3. Необходимость срочного хирургического вмешательства.
4. Выявление массивных внутричерепных кровоизлияний.

ОБЩАЯ ТЕРАПИЯ И ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОЛГ

Стоит помнить, что важнейшим «нейропротектором» является вовремя начатая и адекватно прово-

димая интенсивная терапия, направленная на восстановление перфузии, оксигенации и трофики головного мозга. Терапевтическая гипотермия является адъювантной, дополнительной терапией, усиливающей эффект основной.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

Абсолютное большинство новорожденных, перенесших ГИЭ, требует проведение ИВЛ вследствие неврологических нарушений, седации, легочной патологии или прочих проблем. Искусственную вентиляцию легких необходимо проводить в обычном режиме, обязательно с нагревом и увлажнением кислородо-воздушной смеси. Имеющиеся данные говорят об отсутствии либо незначительном влиянии гипотермии на легочную механику и требуемые параметры ИВЛ. Но возможно развитие дискринии, требующей более частой санации трахеобронхиального дерева.

Параметры ИВЛ подбираются под контролем экскурсии грудной клетки, SatO_2 (или парциального давления кислорода в артериальной крови, при возможности) и кислотно-основного состояния (КОС). Контроль кислородного статуса достаточно проводить пульсоксиметрическим методом, он остается точным при температуре ядра выше 31°C . Умеренное снижение температуры тела влияет на показатели КОС, что необходимо учитывать при проведении гипотермии. Так, известно, что уровень pH повышается на 0,016 ед. при понижении температуры на каждый градус. Уровень парциального давления углекислого газа (pCO_2) снижается вследствие снижения его продукции и повышения его растворимости в крови. Кроме того, газы крови, измеренные без коррекции температуры крови (37°C), будут показывать респираторный алкалоз. Это требует либо коррекции настроек аппарата КОС (до 33°C), либо, при невозможности последнего, удерживания уровня pCO_2 в пределах 40-50 мм рт. ст. Кривая диссоциации гемоглобина в условиях гипотермии смещается влево с повышением сродства кислорода к гемоглобину. Это приводит к снижению его отдачи в ткани, что нивелируется снижением потребности тканей в кислороде.

Несмотря на имеющиеся экспериментальные и клинические данные небольших исследований о повышении легочного сосудистого сопротивления, имеющиеся системные обзоры не выявляют более широкого распространения персистирующей легочной гипертензии в группе гипотермии [12, 15].

Тактика респираторной поддержки при гипотермии:

- эмпирические установки параметров вентиляции: уровень положительного давления в конце выдоха составляет 5 мбар, уровень пикового давления устанавливается по экскурсии грудной клетки и оксигенации, частота дыхания — 40-60/мин., уровень фракции кислорода во вдыхаемой воздушно-кислородной смеси устанавливается по уровню оксигенации;
- для коррекции параметров ИВЛ необходимо ориентироваться на показатели пульсоксиметрии, уровень газов крови;

- при неэффективности традиционной ИВЛ, возможен перевод ребенка на осцилляторную высокочастотную ИВЛ;
- неконтролируемая гипоксемия расценивается как некорректируемое жизнеугрожающее состояние, ОЛГ прекращается.

Гемодинамическая поддержка

Новорожденные дети, перенесшие гипоксию-ишемию, зачастую имеют гемодинамические нарушения вследствие перенесенной ишемии миокарда и/или имеющихся сопутствующих проблем. Для своевременного выявления гемодинамических нарушений и адекватной их коррекции необходимо проводить клинический (частота сердечных сокращений, артериальное давление, темп диуреза) и параклинический (уровень pH, BE, контроль гемодинамического профиля) мониторинг.

Единственным достоверно более частым побочным эффектом гипотермии является брадикардия [15] со снижением сердечного выброса, но не сопровождающаяся артериальной гипотонией. Это объясняется, во-первых, снижением потребности тканей и органов в кислороде в условиях гипотермии. Во-вторых, это можно объяснить повышением периферического сосудистого сопротивления, являющегося следствием активизации симпатoadреналовой системы в условиях постгипоксического и холодового стрессов. В настоящее время отсутствуют данные об оптимальном уровне сердечного выброса у новорожденных детей в состоянии гипотермии.

Описанные у взрослых пациентов случаи удлинения интервалов PR, QRS, QT, снижения вольтажа зубца Т и наличия зубцов Осборна в популяции новорожденных, подвергаемых умеренной гипотермии, не наблюдаются. Также не наблюдаются случаи вентрикулярной и суправентрикулярной фибрилляции, описанные у взрослых пациентов при чрезмерном охлаждении (до 30°C). Экспериментальные данные не указывают на влияние гипотермии на частоту закрытия открытого артериального протока.

Тактика коррекции гемодинамических нарушений:

- для своевременного выявления гемодинамических нарушений во время всего курса гипотермии с помощью прикроватного монитора необходимо проводить мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС пульсоксиметрически или электрокардиографически), артериального давления (манжетка постоянно расположена на плече ребенка, интервал измерения 30-60 минут) и почасового диуреза;
- при развитии брадикардии с ЧСС менее 100 уд/мин необходимо использовать атропин в возрастной дозе;
- при развитии артериальной гипотонии эмпирическая терапия включает в себя назначение дофамина с калибровкой его дозировки (5-20 мкг/кг/мин) по уровню среднего артериального давления (АДср.), поддерживать АДср. не ниже 40 мм рт. ст. При неэффективности дозы дофамина выше 20 мкг/кг/мин, необходима смена на адре-

налин с калибровкой его темпа введения (0,05-3 мкг/кг/мин). Неэффективность дофамина и необходимость применения адреналина рассматривается как тяжелое жизнеугрожающее состояние и ОЛГ прекращается;

- при наличии гемодинамических нарушений необходимо проводить доплерографический мониторинг гемодинамики с коррекцией выявленных нарушений. При снижении фракции выброса в терапию необходимо добавить добутамин 5-20 мкг/кг/мин.

Седация и анальгезия

Ввиду отсутствия в литературе единого мнения о необходимости седации, последняя проводится или рутинно, или исходя из клинической ситуации [12-14, 16]. Однако экспериментальные данные показывают, что гипотермия, сама по себе, является выраженным стрессорным фактором, вызывающим повышение уровня кортизола в крови, что приводит к снижению эффективности терапевтической гипотермии у неседатированных животных. Мышечная активность ребенка или дрожь повышают температуру ребенка, что усложняет температурный контроль течения гипотермии.

Ввиду этого, при проведении гипотермии седацию необходимо проводить рутинно. Также необходимо проводить оценку боли и проводить адекватную анальгезию, так как в условиях болевого стресса контроль над течением гипотермии также усложняется. Исследований, сравнивающих использование различных седативных и анальгетических препаратов у новорожденных при проведении гипотермии, в настоящее время нет.

Седация и анальгезия при проведении гипотермии:

- необходимо рутинно использовать опиаты (фентанил 5-8 мкг/кг/час или промедол 0,1-0,3 мкг/кг/час); путь введения — внутривенно капельно;
- при недостаточной седации на фоне опиатов необходимо усиление бензодиазепинами: диазепам в разовой дозе 0,5 мг/кг в/в болюсно с интервалом введения каждые 3-6 часов, либо капельно;
- при недостаточной седации необходимо избегать применения миорелаксантов, так как они лишь маскируют недостаточную седацию;
- необходимо контролировать уровень седации и анальгезии.

Нутритивная и волемическая поддержка

Перенесенная гипоксия-ишемия воздействует, в том числе, и на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), вызывая его дисфункцию или клинику некротического колита.

Для обеспечения нутритивной поддержки новорожденных в данной ситуации требуется проведение парентерального питания, метаболизм отдельных компонентов которого у новорожденного в условиях гипотермии может быть нарушен. Так, в литературе описано снижение темпа утилизации углеводов, снижение толерантности к липидам, а также риск развития гипомagneмии на фоне проводимой терапев-

тической гипотермии. Возможно и развитие гипогликемии на фоне постгипоксического и холодового стресса. Важно помнить, что как гипогликемия, так и гипергликемия, приводят к усилению повреждения ЦНС и ухудшению неврологического исхода у новорожденных. Это требует контроля гликемии, уровня триглицеридов, электролитов с последующей коррекцией режима парентерального питания. Ввиду отсутствия литературных данных, уровень необходимого калорического обеспечения неизвестен. Также имеются данные о снижении толерантности к жидкости в условиях гипотермии.

При отсутствии противопоказаний возможно назначение трофического питания, которое при проведении ОЛГ является применимым и безопасным. Кроме того, возможно, что ОЛГ оказывает протективный эффект на ЖКТ, способствуя более раннему переходу на полное энтеральное питание.

При развитии олиго-, анурической острой почечной недостаточности потребуются ограничение объема вводимой жидкости. Расчетный объем в этой ситуации равен объему невидимых потерь (30 мл/кг/сут) плюс явные потери (диурез, энтеральные и прочие). При развитии дизэлектролитных нарушений необходима соответствующая коррекция.

Тактика нутритивной поддержки:

- во время всей процедуры гипотермии проводится либо трофическое питание стандартной смесью, либо, при наличии противопоказаний, энтеральный голод;
- наличие тяжелого некротического энтероколита, требующего хирургического лечения, является показанием для преждевременного окончания гипотермии;
- обязательно необходимо проведение парентерального питания в соответствии с требованиями федерального протокола;
- необходимо проводить контроль уровня гликемии, триглицеридов и электролитов с коррекцией компонентов парентерального питания;
- уровень волемической поддержки необходимо держать на минимальном рекомендуемом уровне, важно избегать волемической перегрузки.

Коррекция гемостаза

По данным исследований, при гипотермии происходит удлинение времени образования сгустка и снижение агрегации и уровня тромбоцитов, не сопровождающихся достоверным учащением кровотечений в группе гипотермии [5]. Стоит помнить, что причинами геморрагического синдрома могут быть перенесенная гипоксия, сочетанный инфекционный процесс, либо геморрагическая болезнь новорожденного, требующие соответствующей коррекции.

Тактика выявления и коррекции коагулопатии:

- для профилактики геморрагической болезни новорожденных необходимо введение витамина К в возрастной дозировке (профилактический режим введения);
- для раннего выявления нарушений тромбоцитарного гемостаза необходим контроль уровня тром-

боцитов, длительности кровотечения, сосудисто-го — уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (или МНО), фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), при возможности, Д-димеров;

- при выявлении тромбоцитопении необходимо выявить ее причину, в частности, возможное течение сепсиса;
- при выявлении гипокоагуляции без кровотечения возможно введение витамина К в возрастной дозировке каждые 24 часа курсом 3 дня (лечебный режим введения); также необходимо исключить прочие причины гипокоагуляции, в частности, ДВС-синдром на фоне течения сепсиса;
- при выявлении кровотечения необходимо исследование коагулограммы, при выявлении гипокоагуляции — трансфузия свежезамороженной плазмы 10-20 мл/час;
- при легочном кровотечении необходимо исключить влияние гемодинамически-значимого открытого артериального протока.

Лекарственная терапия

Гипотермия может воздействовать на ферментативную активность, меняя фармакокинетику лекарственных препаратов, в частности, посредством изменения активности цитохрома P450. Так, имеются данные об изменении в условиях гипотермии фармакокинетики фенobarбитала, фенитоина, фентанила, морфина, гентамицина и рокурония.

Одним из самых изученных препаратов является гентамицин, время выведения которого в условиях гипотермии удлиняется, на основании чего ряд авторов рекомендуют изменять режим его дозирования (удлинение интервала введения до 48 часов) для предотвращения побочных эффектов. Для других лекарственных препаратов, на текущий момент, отсутствуют убедительные данные необходимости изменения режима их введения.

В настоящее время, для изучения фармакокинетики часто применяемых лекарственных препаратов у новорожденных в условиях гипотермии проводится исследование PharmaCool, результаты которого еще не опубликованы [17].

При проведении лечебной гипотермии рекомендуется сократить медикаментозную нагрузку до минимально необходимой, использовать препараты, назначенные только по жизненным показаниям.

Параклинический мониторинг

Задачей параклинического мониторинга при проведении церебропротекции является контроль за оксигенацией, перфузией и трофическим обеспечением головного мозга. У детей с ГИЭ целесообразно ежедневно определять уровень глюкозы крови, так как гипо- или гипергликемия могут усилить повреждение ЦНС. Необходимо контролировать уровень лейкоцитов с подсчетом популяций и тромбоцитов в крови для контроля над возможным или имеющимся инфекционным процессом. Имеются данные ис-

следований, выявившие в условиях гипотермии отмеченное повышение С-реактивного белка (СРБ) и угнетение высвобождения лейкоцитов и тромбоцитов, что необходимо иметь в виду при выявлении инфекционного процесса. Для мониторинга адекватности ИВЛ необходим мониторинг газов крови. Ввиду физиологического удлинения времени свертывания в условиях гипотермии, остается нерешенным вопрос о целесообразности мониторинга коагулограммы. Вероятнее всего, достаточно одного анализа при поступлении, далее проводить по клиническим показаниям. Также целесообразно проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга для выявления внутричерепных кровоизлияний, тромбозов артерий, вен и синусов, утяжеляющих прогноз заболевания. Ввиду возможного ишемического повреждения миокарда или гиповолемии, необходима оценка гемодинамического профиля с оценкой регионарных (как минимум, церебрального) кровотоков. При оценке церебрального кровотока стоит помнить, что в условиях гипотермии прогностическая ценность индекса резистентности снижается.

Для прочих исследований необходимо использовать объем, принятый в клинике.

Рекомендуемый минимальный объем исследований:

1. Прикроватный мониторинг SatO₂ — постоянно.
2. Общий анализ крови, уровень тромбоцитов — при поступлении, затем каждые 48-72 часа, либо по клинической ситуации.
3. Глюкоза капиллярной крови — при поступлении, затем каждые 12-24 часа, если более частого исследования не требует клиническая ситуация.
4. СРБ крови — при поступлении, затем каждые 48-72 часа.
5. Коагулограмма (протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген, РФМК, при возможности, Д-димеры) — при поступлении, затем по клинической ситуации.
6. Уровень кислотно-основного состояния, газов, электролитов крови при поступлении, далее, при нахождении на ИВЛ, каждые 6-12 часов, в иных случаях — по клинической ситуации.
7. Электрокардиография — при поступлении, затем по клинической ситуации.
8. УЗИ головного мозга — при поступлении, затем по клинической ситуации.
9. Эхо-кардиография с оценкой гемодинамического профиля и церебрального кровотока — при поступлении, затем каждые 24-48 часов до нормализации показателей церебрального кровотока.
10. МРТ (если есть возможность).
11. аЭЭГ (если есть возможность).

Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ) при проведении общей лечебной гипотермии (ОЛГ)

Несмотря на необязательность аЭЭГ при отборе контингента больных для проведения ОЛГ, он является полезным инструментом мониторинга цереб-

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ на выполнение общей лечебной гипотермии

г. Кемерово

« » 20 г.

Настоящее добровольное согласие составлено в соответствии со статьями 19, 20, 22 Федерального закона от 21.11.2011 № 323 – ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

1. Мне, _____

_____ Паспорт _____ выдан _____
являясь законным представителем ребенка (Ф.И.О. ребенка, год рождения) _____

_____ дана нижеследующая информация.

Охлаждение новорожденных детей в целях защиты мозга. Новорожденные могут страдать от последствий недостаточного кислородного снабжения мозга при рождении. Кроме того, в результате кислородной недостаточности имеется поражение клеток мозга. Нарушения обмена веществ могут в дальнейшем прогрессировать и способствовать дальнейшему повреждению мозга. Среди детей, оставшихся жить после рождения в асфиксии, примерно 40 % имеют среднетяжелые или тяжелые повреждения мозга с такими нарушениями, как детский церебральный паралич и задержка умственного развития. В последнее время появился метод лечебной гипотермии, сущность которого заключается в охлаждении мозга, а вместе с ним и всего ребенка. Результаты проведенных международных исследований показали, что охлаждение детей с проявлениями гипоксически-ишемической энцефалопатии является безопасным методом лечения и уменьшает степень повреждения головного мозга, улучшает выживаемость и уменьшает тяжесть возможной инвалидности в будущем. Ваш ребенок нуждался в серьезных реанимационных мероприятиях при рождении. Он имеет последствия перенесенной кислородной недостаточности и недостаточности кровоснабжения мозга. Итак, в дополнение к стандартной интенсивной терапии вашему ребенку может быть назначено лечебное охлаждение. Температура тела ребенка будет медленно снижена и будет поддерживаться в пределах 33,0–34,0°C в течение 72 часов. Это охлаждение будет достигнуто с помощью охлаждающих пакетов. Впоследствии ребенок будет постепенно согрет до температуры 36,5–37,0°C. Если Вы нуждаетесь в дополнительной информации, пожалуйста, задайте свои вопросы лечащему врачу Вашего ребенка.

Мне, согласно моей воли, даны полные и всесторонние разъяснения о характере, степени тяжести поражения головного мозга моего ребенка, а также о том, что общая лечебная гипотермия может уменьшить степень повреждения головного мозга, что улучшит прогноз данного заболевания.

Я информирован (информирована) о целях, характере и неблагоприятных эффектах общей терапевтической гипотермии, возможности непреднамеренного причинения вреда здоровью моему ребенку;

Я предупрежден(а) и осознаю, что отказ от проведения общей лечебной гипотермии может ухудшить прогноз текущего поражения головного мозга.

Я поставил(а) в известность врача обо всех проблемах, связанных с моим здоровьем, которые потенциально могут влиять на состояние здоровья моего ребенка.

Содержание указанных выше медицинских действий, связанные с ними возможные осложнения и последствия, включая нетрудоспособность и смерть, мне известны.

Согласие:

Я ознакомлен (ознакомлена) и **согласен** (согласна) со всеми пунктами настоящего документа, положения которого мне разъяснены, мною поняты и добровольно даю свое **согласие** на проведение общей лечебной гипотермии;

Пациент (законный представитель) имеет право вносить изменения ручным подчерком.

Подпись законного представителя ребенка:

Ф.И.О. _____

Подпись врача (Ф.И.О.) _____

Отказ:

От проведения общей лечебной гипотермии **отказываюсь**. Мне разъяснены возможные последствия отказа, а именно: ухудшение прогноза для состояния здоровья моего ребенка, нетрудоспособность, инвалидность, смерть, что и я удостоверяю своей подписью.

Подпись законного представителя ребенка:

Ф.И.О. _____

Подпись врача (Ф.И.О.) _____

Приложение 2
Форма заключения врачебной комиссии о необходимости ОЛГ

ВРАЧЕБНАЯ КОМИССИЯ

Медицинское учреждение: _____
ФИО больного: _____
№ истории: _____
Диагноз: _____

Цель предоставления на врачебную комиссию: у ребенка, перенесшего тяжелую асфиксию, имеется клиника тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Решение врачебной комиссии: по жизненным показаниям, учитывая гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, с целью нейропротекции, начать проведение ребенку общую лечебную гипотермию.

Лечащий/дежурный врач: _____
Члены ВК: _____

Приложение 3
Форма заключения врачебной комиссии о необходимости ОЛГ при отсутствии законных представителей

ВРАЧЕБНАЯ КОМИССИЯ

Основание: Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Статья 20, пункт 9: медицинское вмешательство необходимо по экстренным показаниям для устранения угрозы жизни человека и если его состояние не позволяет выразить свою волю или отсутствуют законные представители.

Медицинское учреждение: _____
ФИО больного: _____
№ истории: _____
Диагноз: _____

ВК: общая лечебная гипотермия проводится при отсутствии информированного согласия родителей (законных представителей) ребенка, не полученного по причине отсутствия или тяжелого состояния родителей (законных представителей).

Лечащий/дежурный врач: _____
Члены ВК: _____

ральной активности у пациентов с тяжелой и средней тяжелой ГИЭ. Так, аЭЭГ позволяет в ранние сроки выявить судорожную активность, в первую очередь, субклиническую, не сопровождающуюся клиническими проявлениями. Известно, что судорожная активность ухудшает неврологический прогноз детей, перенесших ГИЭ. Также аЭЭГ может обладать прогностической ценностью эффективности ОЛГ и восстановление тренда до прерывистого паттерна обладает положительной прогностической ценностью. Стоит помнить, что нормализация записываемого тренда, являясь маркером благоприятного исхода, не является показанием для преждевременного прекращения ОЛГ.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОЛГ,
МЕРЫ ПО ИХ КОРРЕКЦИИ

Температурный диапазон терапевтической гипотермии относится к умеренной гипотермии, не вы-

зывающей грубых нарушений работы внутренних органов. Таким образом, данная методика может считаться безопасной для использования у новорожденных детей.

В настоящий момент описано большое количество сопутствующих проблем, сопровождающих гипотермию [13]. Однако, при сравнении частоты их встречаемости у новорожденных, подвергаемых и не подвергаемых гипотермии, выяснено, что с гипотермией ассоциирована только небольшая часть из них [5, 15]. Необходимо помнить, что основная масса сопутствующих проблем может быть проявлением перенесенной гипоксии, сочетанного инфекционного процесса или прочих проблем [15].

Мета-анализ показывает, что осложнениями, достоверно ассоциированными с гипотермией, являются брадикардия и снижение уровня тромбоцитов [5, 15]. Также в литературе описаны случаи некроза подкожной жировой клетчатки, ассоциированные с сопутствующими гиперкальциемией и полицитемией.

Протокол общей лечебной гипотермии

Фамилия ребенка, дата, время рождения:

Масса:

Гестационный срок:

Дата, время начала гипотермии:

Индукция и поддержание гипотермии на этапе роддома (интервал измерений – каждые 15 минут)

Врач роддома:

дата

время

t

дата

время

t

Транспортная гипотермия (интервал измерений – каждые 15 минут)

Борт-реаниматолог:

t при первом осмотре

дата

время

t

Гипотермия на этапе специализированного стационара (интервал измерений – каждый 1 час)

Принимающий / лечащий врач:

t при поступлении

дата

время

t

дата

время

t

дата

время

t

дата

время

t

Согревание (интервал измерения – каждые 15 минут)

дата

время

t

дата

время

t

Еще одной важной проблемой при повреждении ЦНС является фебрилитет, встречающийся у 30 % детей с поражением ЦНС [13]. По данным исследования ТОВУ, факт фебрилитета повышает риск гибели или инвалидизации трехкратно, по данным же исследования NICHD, повышение температуры тела на 1°C выше нормальной ассоциировано с 3-4-кратным повышением риска неблагоприятного исхода [13]. Наличие фебрилитета может потребовать использование активной гипотермии, а также применение жаропонижающих препаратов.

При возникновении у ребенка сопутствующих проблем необходимо использовать вышеописанные подходы, в прочих случаях целесообразно использовать стандартные клинические подходы для их ликвидации.

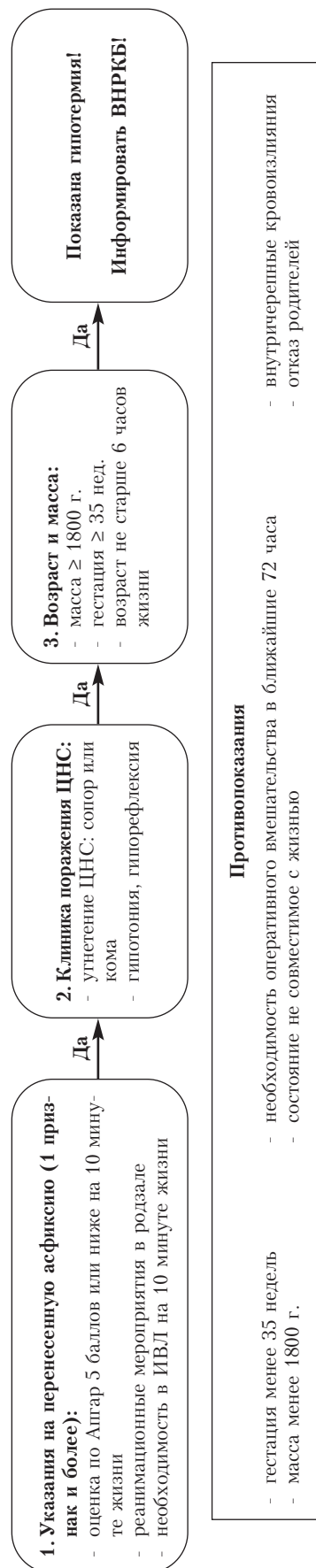
Жизнеугрожающие состояния, при развитии которых необходимо прекратить общую лечебную гипотермию:

- артериальная гипотония, не корригируемая введением дофамина и/или добутамина, волеической нагрузкой;

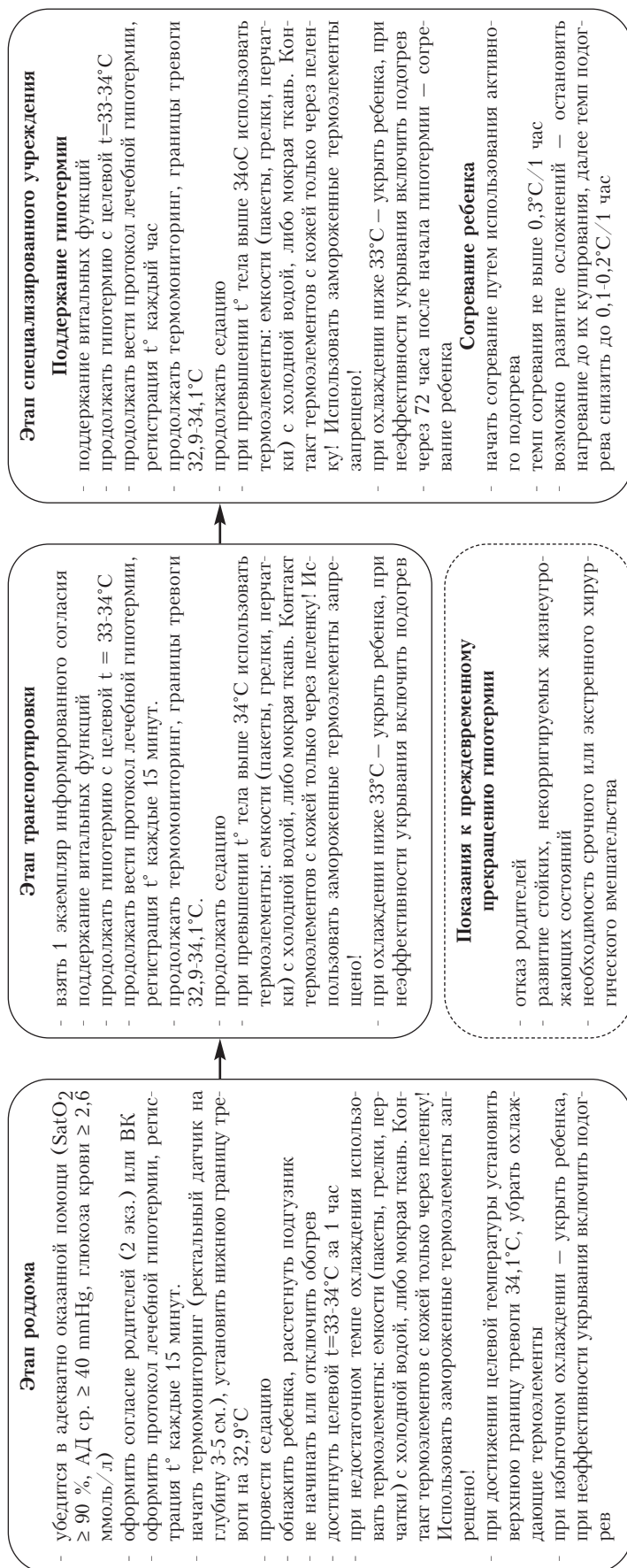
Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Работа выполнена без привлечения финансирования.

Отбор контингента для проведения гипотермии



Последовательность проведения общей терапевтической гипотермии



- сердечная аритмия, не поддающаяся лечению антиаритмиков первой линии;
 - геморрагический синдром, не поддающийся однократным введением СЗП;
 - дыхательные нарушения, не поддающиеся коррекции респираторной поддержкой;
 - состояния, требующие экстренного оперативного вмешательства.
- При развитии вышеуказанных состояний решение о прекращении проведения ОЛГ принимается коллегиально (очно или дистанционно) с борт-реаниматологом ВНРКБ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Иванов, Д.О. Руководство по перинатологии /Иванов Д.О. – СПб.: Информ-Навигатор, 2015. – 1216 с.
2. Пальчик, А.В. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных /Пальчик А.В. – СПб.: Питер, 2000.
3. Volpe, J.J. Neurology of newborn. 5th ed. /Volpe J.J. – Philadelphia: WB Saunders, 2008.
4. Long-term clinical efficacy of mild hypothermia therapy in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a Meta analysis /Cao C.Q., Li Y.N., Yang X.M., Gong Y.G., Wang F., Li W.G. //Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2015. – V. 17(2). – P. 122-127/
5. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy /Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O., Inder T.E., Davis P.G. //Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – V. 31(1). – P. CD003311.
6. Методика проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в состоянии асфиксии /Антонов А.Г., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Никитина И.Б., Рындин А.Ю., Морошник Е.В., Дегтярев Д.Н. //Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 6. – С. 76-77.
7. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография и селективная церебральная гипотермия в неонатологической практике /Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Ушакова Л.В., Воопе Т., Амиханова Д.Ю., Кириллова Е.А., Никифоров Д.В. – М.: Локус Станди, 2013. – 60 с.
8. Протокол проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в асфиксии /Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Антонов А.Г., Морошник Е.В., Дегтярев Д.Н. //Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – №2. – С. 81-83.
9. Детская неврология: клинич. реком., вып. 3 /Гузеева В.И. и др. – М., 2015. – 336 с.
10. Иванов, Д.О. Нарушение теплового баланса у новорожденных детей. Приложение № 3, клинический протокол ведения новорожденных детей гестационного возраста 35 недель и более, перенесших тяжелую сочетанную и интранатальную асфиксию с использованием системной пассивной гипотермии для защиты мозга новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией /Иванов Д.О. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2012.
11. Специализированная реанимация новорожденного /Надишаускене Р.Й. и др. – Литва: Центр исследования кризисов, Университет наук здоровья Литвы, 2012. – 396 с.
12. Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial /Jacobs S.E., Morley C.J., Inder T.E. et al. //Arch. Pediat. Adolesc. Med. – 2011. – V. 165(8). – P. 692-700.
13. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy /Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A., Tyson J.E., McDonald S.A., Donovan E.F. et al. //N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353(15). – P. 1574-1584.
14. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China /Zhou W.H., Cheng G.Q., Shao X.M., Liu X.Z., Shan R.B., Zhuang D.Y. et al. China Study Group. //J. Pediat. – 2010. – V. 157(3). – P. 367-372.
15. Hypothermia and neonatal encephalopathy /Committee on Fetus and Newborn, Papile L.A., Baley J.E., Benitz W., Cummings J., Carlo W.A., Eichenwald E., Kumar P., Polin R.A., Tan R.C., Wang K.S. //Pediatrics. – 2014.
16. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial /Gluckman P.D., Wyatt J.S., Azzopardi D., Ballard R., Edwards A.D., Ferriero D.M. et al. //Lancet. – 2005. – V. 365(9460). – P. 663-670.
17. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of medication in asphyxiated newborns during controlled hypothermia: The PharmaCool multicenter study /de Haan T.R., Bijleveld Y.A., van der Lee J.H., Groenendaal F., van den Broek M.P., Rademaker C.M. et al. //BMC Pediatr. – 2012. – V. 22. – P. 12-45.

* * *



Кемеровская областная научная медицинская библиотека представляет новые книги и статьи, поступившие в фонд библиотеки, по теме: "АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. ПЕДИАТРИЯ"

КНИГИ

1. Айламазян, Э. К. Неотложная помощь в акушерстве : руководство для врачей / Э. К. Айламазян. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 384 с. (Шифр 618.2-083.98 А-37).
2. Банкалари, Э. Легкие новорожденных / Э. Банкалари; под ред.: Р. А. Полина; пер. с англ. под ред. Д. Ю. Овсянникова. – М. : Логосфера, 2015. – 672 с. – (Проблемы и противоречия в неонатологии). (Шифр 616-053.31 Б 23).
3. Беременность высокого риска / под ред. А. Д. Макацария, Ф. А. Червенака, В. О. Бицадзе. – М. : МИА, 2015. – 920 с. (Шифр 618.3 Б-48).
4. Болезни поджелудочной железы у детей / под ред. С. В. Бельмера и др. – М. : Медпрактика-М, 2015. – 452 с. (Шифр 616.37-008.6-053.2 Б 79).
5. Венедиктова, М. Г. Онкогинекология в практике гинеколога / М. Г. Венедиктова, Ю. Э. Доброхотова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 288 с. (Шифр 618.1-006 В-29).
6. Детская гематология. Клинические рекомендации / под ред.: А. Г. Румянцев, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с. (Шифр 616.15-053.2 Д 38).
7. Карр, Б. Руководство по репродуктивной медицине / Б. Карр, Р. Блэкуэлл, Р. Азиз; пер. И. В. Кузнецова. – М. : Практика, 2015. – 832 с. (Шифр 618.17(035) К 26).
8. Кульчавеня, Е. В. Инфекции и секс: туберкулез и другие инфекции урогенитального тракта как причина сексуальных дисфункций / Е. В. Кульчавеня. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 168 с. (Шифр 616.69-008.1 К-90).
9. Кудашов, Н. И. Герпесвирусная инфекция. Диагностика и терапия тяжелых форм у новорожденных / Н. И. Кудашов. – М. : Литтерра, 2015. – 160 с. (Шифр 616.98:578.825.1 К-88).
10. Манухин, И. Б. Качество жизни и климатерий / И. Б. Манухин, В. Г. Тактаров, С. В. Шмелева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Литтерра, 2015. – 320 с. – (Практ. руководство). (Шифр 618.173(035) М-24).
11. Михайлова, С. В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению / С. В. Михайлова, Е. Ю. Захарова, А. С. Петрухин. – М. : Литтерра, 2015. – 352 с. – (Практ. руководство). (Шифр 616.8-053.2 М-69).
12. Оу, В. Нефрология и водно-электролитный обмен. Проблемы и противоречия в неонатологии : пер. с англ. / В. Оу, Ж. -П. Гиняр, Ш. Баумангерт ; под ред. Р. А. Полина. – М. : Логосфера, 2015. – 326 с. – (Проблемы и противоречия в неонатологии). (Шифр 616-053.31 О-90).
13. Пальчик, А. Б. Непилептические пароксизмы у грудных детей / А. Б. Пальчик, А. Е. Понятишин. – М. : МЕДпресс-информ, 2015. – 136 с. (Шифр 616.8-009.24 П 14).
14. Петрос, П. Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с Интегральной теорией / П. Петрос; пер. Д. Д. Шаруца. – М. : МЕД-пресс-информ, 2016. – 400 с. (Шифр 616-091 П 31).
15. Подзолкова, Н. М. Миома матки / Н. М. Подзолкова, В. В. Коренная, Ю. А. Колода. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160 с. (Шифр 618.14-006.36 П 44).
16. Руководство по перинатологии / под ред. Д. О. Иванова. – СПб. : Информнавигатор, 2015. – 1216 с. (Шифр 618.33(035) Р 85).
17. Смит, Норман Ч. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии понятным языком / Н. Ч. Смит, Э. П. М. Смит; пер. с англ. под ред. А. И. Гуса. – М. : Практ. медицина, 2015. – 304 с. (Шифр 618.1/2-073.432.19 С 50).
18. Уткин, Е. В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин : руководство / Е. В. Уткин, В. А. Кулавский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 112 с. (Шифр 618.1-002-08 У 84).

СТАТЬИ ИЗ ЖУРНАЛОВ

1. Бокова, Т. А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей с отягощенным аллергологическим фоном: современные аспекты терапии / Т. А. Бокова // Лечащий врач. – 2016. – № 4. – С. 70-71.
2. Влияние герпетической инфекции на течение беременности и родов / С. Н. Орлова, А. И. Малышкина, А. О. Назарова и др. // Инфекц. болезни. – 2016. – № 1. – С. 37-41.
3. Диагностика вирусных кишечных инфекций у детей раннего возраста с неотложными состояниями / З. М. Кулиева, Л. И. Рустамова, Н. А. Азизова // Рос. мед. журн. – 2016. – № 1. – С. 14-16.
4. Доброхотова, Ю. Э. Возможности терапии угрозы преждевременных родов / Ю. Э. Доброхотова, Л. С. Джохадзе, Ю. В. Копылова // Гинекология. – 2016. – № 1. – С. 68-70.
5. Доброхотова, Ю. Э. Способ лечения шеечной беременности / Ю. Э. Доброхотова, С. А. Капранов, И. И. Гришин // Рос. мед. журн. – 2016. – № 2. – С. 75-77.
6. Зайдиева, Я. З. Лечение больных с миомой матки: факты и нерешенные вопросы / Я. З. Зайдиева, А. В. Глазкова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2016. – № 2. – С. 37-41.
7. Лаврова, О. В. Бронхиальная астма и беременность / О. В. Лаврова, Ю. Р. Дымарская // Практ. пульмонология. – 2015. – № 4. – С. 2-9.
8. Олина, А. А. Эффективность терапии клинических форм папилломавирусной инфекции у женщин молодого фертильного возраста / А. А. Олина, Т. А. Метелева // Фарматека. – 2016. – № 3. – С. 78-83.
9. Оптимизация антибиотикопрофилактики при малых гинекологических операциях / М. С. Селихова, С. В. Вдовин, М. В. Михайловская // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – № 11-12. – С. 39-42.
10. Особенности гриппа у детей, современные возможности лечения и профилактики / Ю. В. Лобзин, И. В. Бабаченко, В. В. Васильев, А. Н. Усков // Con-silium Medicum. – 2016. – № 3. – С. 12-17.
11. Проблемы вакцинопрофилактики гриппа у беременных / В. Л. Максакова, О. С. Коншина, М. К. Ерофеева, И. И. Токин // Иммунология. – 2016. – № 1. – С. 14-21.
12. Пути решения проблемы бактериального вагиноза в практике врача акушера-гинеколога / М. В. Духанина, М. В. Мазуркевич, Т. А. Фирсова и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 101-108.
13. Рахматуллина, М. Р. Инфекции, передаваемые половым путем вирусной этиологии: клиническая характеристика и возможности терапии / М. Р. Рахматуллина // Фарматека. – 2015. – № 20. – С. 83-86.
14. Савичева, А. М. Инфекционные заболевания влагалища и современные подходы к их диагностике и лечению / А. М. Савичева, Е. В. Шипицына, Н. Е. Воробьева // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 120-126.
15. Хирургические операции у новорожденных в условиях палаты интенсивной терапии / Ю. А. Козлов, В. А. Новожилов, А. А. Распутин и др. // Детская хирургия. – 2016. – № 2. – С. 77-82.
16. Яичниковая беременность: принципы диагностики и лечения / А. Н. Стрижаков, В. А. Лебедев, А. Б. Ли и др. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – № 1. – С. 49-52.

Выпуски экспресс-информации «Акушерство», «Гинекология», «Неонатология», «Педиатрия» за текущий и предыдущие годы выставлены на сайте Кемеровской областной научной медицинской библиотеки по адресу <http://www.medlib.kuzdrav.ru>

КЕМЕРОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

✉ 650066 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22;
☎ (8-3842) 52-19-91 (директор), 52-33-68 (информ.-библиогр. отд.);
Факс (8-3842) 52-19-91

e-mail: medilib@yandex.ru, infmedbib@mail.ru
<http://www.medlib42.ru>
☎ с 8-18; суббота - 9-17; выходной день - воскресенье.