

Редактор-консультант
Ричард А. Полин



ГЕМОДИНАМИКА И КАРДИОЛОГИЯ

Проблемы и противоречия в неонатологии

Чарльз Клайман • Иштван Сери



World peace!

Серия

ПРОБЛЕМЫ И ПРОТИВОРЕЧИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ПИТАНИЕ

978-5-98657-036-5

ГЕМАТОЛОГИЯ, ИММУНОЛОГИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

978-5-98657-037-2

ГЕМОДИНАМИКА И КАРДИОЛОГИЯ

978-5-98657-038-9

ЛЕГКИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

978-5-98657-039-6

НЕВРОЛОГИЯ

978-5-98657-041-9

НЕФРОЛОГИЯ И ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН

978-5-98657-040-2

World peace!

Hemodynamics and Cardiology

Neonatology Questions and Controversies

Cardiology Editor

Charles S. Kleinman, MD

Chief, Fetal Cardiology
Division of Pediatric Cardiology
The Center for Prenatal Pediatrics
Morgan Stanley Children's Hospital of New York-Presbyterian
Professor of Clinical Pediatrics in Obstetrics and Gynecology
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Weill Medical College of Cornell University
New York, New York

Hemodynamics Editor

Istvan Seri, MD, PhD

Professor of Pediatrics
Keck School of Medicine, University of Southern California
Head, USC Division of Neonatal Medicine
Director, Center for Fetal and Neonatal Medicine
and the Institute for Maternal-Fetal Health
Children's Hospital for Los Angeles and
Women's and Children's Hospital, LAC+USC Medical Center
Los Angeles, California

Consulting Editor

Richard A. Polin, MD

Professor of Pediatrics
College of Physicians and Surgeons
Columbia University
Director Division of Neonatology
Morgan Stanley Children's Hospital of New York-Presbyterian
Columbia University Medical Center
New York, New York

SAUNDERS



Гемодинамика и кардиология

Проблемы и противоречия в неонатологии

Чарльз С. Клайнман
Иштван Сери

Редактор-консультант
Ричард А. Полин

Перевод с английского



Москва
Логосфера
2015

УДК 612.13+616.1

ББК 54.10

К-481

Данное издание представляет собой перевод с английского издания
Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies,
авторы Charles S. Kleinman, Istvan Seri. Перевод опубликован
по контракту с издательством Elsevier Inc.

Научное редактирование перевода

Кокорин Валентин Александрович,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ученый секретарь
Российского научного медицинского общества терапевтов

Купряшов Алексей Анатольевич,

доктор медицинских наук, заведующий отделением переливания крови
ФГБНУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева

Шведов Константин Станиславович,

врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории,
заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии
новорожденных №2 ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень)

Перевод с английского

Карпова А.А., Кокорин В.А., Петров Д.В., Потова И.Н.

Клайнман, С.Ч.

К-481

Гемодинамика и кардиология / Чарльз С. Клайнман, И. Сери; под ред. Р. Полина; пер. с англ.; под ред. В.А. Кокорина, А.А. Купряшова, К.С. Шведова. — М.: Логосфера, 2015. — 512 с.; 18,4 см. — (Проблемы и противоречия в неонатологии). — Перевод изд. Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies / Charles S. Kleinman, Istvan Seri.

ISBN 978-5-98657-038-9

Представленные в данном издании рекомендации содержат современную информацию по гемодинамике и кардиологии новорожденных, необходимую неонатологам в практической деятельности. Книга служит своеобразным мостом между передовыми научными исследованиями и применением их на практике. В издании обсуждены новые темы этой области медицины и даны советы по диагностическим и лечебным стратегиям с позиций доказательной медицины. Спорные вопросы представлены таким образом, что читатель имеет возможность принять самостоятельное решение по ним в своей практической деятельности.

Издание подготовлено группой неонатологов, являющихся лидерами в своей области, что гарантирует авторитетность и доступность материала.

УДК 612.13+616.1

ББК 54.10

Предупреждение. Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в любой форме ни любыми средствами, электронными или механическими, включая фотографирование, запись на электронный носитель или иные средства копирования или сохранения информации, без письменного разрешения издательства. Данный раздел медицины постоянно обогащается новыми знаниями в результате научных исследований и накопления клинического опыта. Это ведет к необходимости внесения соответствующих изменений в лечебную практику, включая химиотерапию. Читателю предлагается самая современная инфор-

мация о различных лечебных процедурах и лекарствах вместе со сведениями о рекомендуемых дозах, методах и продолжительности введения, а также противопоказаниях. Вместе с тем каждый практикующий врач, полагаясь на собственный опыт и данные ознакомления с конкретным пациентом, несет ответственность за правильный диагноз, выбор оптимального метода лечения и дозировки лекарства, приняв все необходимые меры предосторожности. Согласно законодательству, ни издательство, ни авторы книги не несут ответственности за негативные последствия, возможные из-за использования материалов, содержащихся в данной книге.

ISBN 978-5-98657-038-9 (рус.)

ISBN 978-1-4160-3162-8 (англ.)

© Elsevier Inc., 2008

© ООО «Логосфера», перевод на русский язык, оформление русского издания, 2015

Содержание

Раздел I

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ШОКА

Глава 1	Этиология, патофизиология и фазы неонатального шока	3
Глава 2	Ауторегуляция кровотока в жизненно важных и других органах новорожденных	23
Глава 3	Определение границ нормальных значений артериального давления	51

Раздел II

ДИАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНОГО ШОКА

Глава 4	Оценка кровотока в органах при диагностике и лечении неонатального шока	89
Глава 5	Функциональная эхокардиография в отделении интенсивной терапии новорожденных	107
Глава 6	Близкая к инфракрасной спектроскопия и ее значение для оценки перфузии ткани у новорожденных	131
Глава 7	Усовершенствованные методы магнитно-резонансной томографии у новорожденных при гемодинамически обусловленном повреждении головного мозга	157

Раздел III

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ШОКА

Глава 8	Клинические проявления шока у новорожденных с очень низкой массой тела в первые дни жизни	171
Глава 9	Гемодинамически значимый открытый артериальный проток в первую неделю жизни новорожденных с очень низкой массой тела	209
Глава 10	Относительная надпочечниковая недостаточность и резистентная к вазопрессорам артериальная гипотония у недоношенных новорожденных	229
Глава 11	Клинические проявления системного воспалительного ответа у доношенных и недоношенных новорожденных	247
Глава 12	Шок у новорожденных с хирургической патологией	259

Раздел IV**ГДЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА?**

Глава 13	Лечение неонатального шока на основе принципов доказательной медицины	273
----------	---	-----

Раздел V**КАРДИОЛОГИЯ**

Глава 14	Встречаемость врожденных пороков сердца	323
Глава 15	Влияние врожденных пороков сердца и кардиохирургических вмешательств на нервно-психическое развитие ребенка	331
Глава 16	Акушерская тактика при врожденных пороках сердца у плода	357
Глава 17	Внутриутробные вмешательства на сердце	371
Глава 18	Влияние пренатальной диагностики на ведение врожденных пороков сердца	389
Глава 19	Эндovasкулярные вмешательства у новорожденных	407
Глава 20	Кардиохирургические вмешательства у новорожденных с врожденными пороками сердца	427
Глава 21	Магнитно-резонансная визуализация у новорожденных с врожденными пороками сердца	449
Глава 22	Синдром фето-фетальной трансфузии	461
	Предметный указатель	479

В создании книги принимали участие

Craig T. Albanese, MD, MBA

Professor of Surgery, Pediatrics and Obstetrics and Gynecology
Stanford University Medical Center, Stanford, California
John A. and Cynthia Fry Gunn Director of Surgical Services, and
Chief, Division of Pediatric Surgery
Lucile Packard Children's Hospital
Palo Alto, California

Fetal Cardiac Intervention

Stefan Bluml, PhD

Associate Professor of Research Radiology
Keck School of Medicine
University of Southern California
Institute for Maternal Fetal Health
Children's Hospital Los Angeles
Los Angeles, California

Magnetic Resonance Imaging and Neonatal Hemodynamics

Joel I. Brenner, MD

Director, Pediatric Cardiology
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Prevalence of Congenital Heart Disease

Rowena G. Cayabyab, MD

Assistant Professor of Pediatrics
USC Division of Neonatal Medicine
Department of Pediatrics
Women's and Children's Hospital
LAC+USC Medical Center and
Children's Hospital Los Angeles
Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, California

*Clinical Presentations of Systemic Inflammatory Response in Term
and Preterm Infants*

Jonathan M. Chen, MD

Associate Professor of Cardiothoracic Surgery
Weill Medical College of Cornell University
Director, Pediatric Cardiac Surgery
New York Presbyterian Hospital
New York, New York

Cardiac Surgery in the Neonate with Congenital Heart Disease

Cynthia H. Cole, MD, MPH

Director of Research
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

*The Preterm Neonate with Relative Adrenal Insufficiency
and Pressor Resistance*

Ryan R. Davies, MD

Resident in Cardiothoracic Surgery
Division of Cardiothoracic Surgery
Department of Surgery
Columbia University
New York Presbyterian Hospital
New York, New York

*The Preterm Neonate with Relative Adrenal Insufficiency
and Pressor Resistance*

Mary T. Donofrio, MD, FAAP, FACC, FASE

Associate Professor of Pediatrics
Pediatric Cardiology
George Washington University
Director of the Fetal Heart Program
Co-Director of Echocardiography
Children's National Heart Institute
Children's National Medical Center
Washington, District of Columbia

*Impact of Congenital Heart Disease and Surgical Intervention
on Neurodevelopment*

William D. Engle, MD

Associate Professor of Pediatrics
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Definition of Normal Blood Pressure Range: the Elusive Target

Nicholas J. Evans, DM, MRCPCH

Clinical Associate Professor
Department of Neonatal Medicine
Royal Prince Alfred Hospital and
The University of Sydney
Sydney, Australia

Functional Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit

Mark Friedberg, MD

Associate Professor in Pediatrics
University of Toronto
Cardiologist
Department of Pediatric Cardiology
The Hospital for Sick Children
Toronto, Canada

Fetal Cardiac Intervention

Philippe S. Friedlich, MD, MS Epi, MBA

Section Head, CHLA Operations
Medical Director, Neonatal and Infant Critical Care Unit
The Center for Fetal & Neonatal Medicine
Children's Hospital Los Angeles
Associate Professor of Pediatrics
Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, California

Sbock in the Surgical Neonate

Carl P. Garabedian, MD

Clinical Associate Professor
 University of Washington School of Medicine
 Seattle, Washington
 Director of Pediatric Catheterization Lab
 Sacred Heart Medical Center and Children's Hospital
 Spokane, Washington

Neonatal Interventional Catheterizations

Gorm Greisen, MD, PhD

Head, Department of Neonatology, Rigshospitalet
 Professor of Pediatrics
 University of Copenhagen
 Copenhagen, Denmark

*Autoregulation of Vital and Nonvital Organ Blood Flow in the Preterm
 and Term Neonate and Use of Organ Blood Flow Assessment in the
 Diagnosis and Treatment of Neonatal Shock*

Frank L. Hanley, MD

Professor, Cardiothoracic Surgery
 Stanford University Medical Center
 Stanford California
 Director, Children's Heart Center
 Cardiothoracic Surgery
 Lucile Packard Children's Hospital
 Palo Alto, California

Fetal Cardiac Intervention

William E. Hellenbrand, MD

Professor of Clinical Pediatrics
 Columbia University
 Chief, Pediatric Cardiology
 Morgan Stanley Children's Hospital New York-Presbyterian
 New York, New York

Neonatal Interventional Catheterizations

Charles S. Kleinman, MD

Chief, Fetal Cardiology
 Division of Pediatric Cardiology
 The Center for Prenatal Pediatrics
 Morgan Stanley Children's Hospital of New York-Presbyterian
 Professor of Clinical Pediatrics in Obstetrics and Gynecology
 Columbia University College of Physicians and Surgeons
 Weill Medical College of Cornell University
 New York, New York

*Impact of Prenatal Diagnosis on the Management
 of Congenital Heart Disease*

Martin Kluckow, MBBS, PhD

Senior Lecturer in Neonatology
 University of Sydney
 Senior Neonatologist
 Department of Neonatal Medicine
 Royal North Shore Hospital
 Sydney, Australia

*The Very Low Birth Weight Neonate
 During the First Postnatal Day*

Heather S. Lipkind, MD

Assistant Professor
 Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science Maternal
 Fetal Medicine
 Yale University School of Medicine
 New Haven, Connecticut
Obstetric Management of Fetuses with Congenital Heart Disease

Ralph S. Mosca, MD

Chief, Pediatric Cardiac Surgery
 Division of Cardiothoracic Surgery
 Department of Surgery
 Columbia University
 New York Presbyterian Hospital
 New York, New York
Cardiac Surgery in the Neonate with Congenital Heart Disease

Shahab Noori, MD

Assistant Professor of Pediatrics
 Neonatal Perinatal Medicine
 Department of Pediatrics
 University of Oklahoma College of Medicine
 Neonatologist
 The Children's Hospital
 Oklahoma City, Oklahoma
*The Etiology, Pathophysiology and Phases of Neonatal Shock and the Very
 Low Birth Weight Neonate with a Hemodynamically Significant Ductus
 Arteriosus During the First Postnatal Week*

David Osborn, MBBS, MMed (Clin Epi), FRACP, PhD

Clinical Associate Professor
 Neonatologist
 Royal Prince Alfred Newborn Care
 Royal Prince Alfred Hospital
 Sydney, Australia
Evidence-based Evaluation of the Management of Neonatal Shock

Ashok Panigrahy, MD

Assistant Professor of Neuroradiology
 Keck School of Medicine
 University of Southern California
 Neuroradiologist
 Department of Radiology
 Institute for Maternal Fetal Health
 Children's Hospital Los Angeles
 Los Angeles, California
Magnetic Resonance Imaging and Neonatal Hemodynamics

Beth Feller Printz, MD, PhD

Assistant Professor of Clinical Pediatrics in Radiology
 Department of Pediatrics
 Columbia University
 Assistant Attending
 Division of Pediatric Cardiology
 Department of Pediatrics
 Morgan Stanley Children's Hospital of New York-Presbyterian
 New York, New York
MRI Evaluation of the Neonate with Congenital Heart Disease

Jan M. Quaegebeur, MD

Chief, Pediatric Cardiac Surgery
 Chief, Congenital Heart Center
 Division of Cardiothoracic Surgery
 Department of Surgery
 Columbia University
 New York Presbyterian Hospital
 New York, New York

Cardiac Surgery in the Neonate with Congenital Heart Disease

Vadiyala Mohan Reddy, MD

Associate Professor
 Cardiothoracic Surgery
 Stanford University Medical Center
 Stanford, California
 Chief, Division of Pediatric Cardiac Surgery
 Cardiothoracic Surgery
 Lucile Salter Packard Children's Hospital
 Palo Alto, California

Fetal Cardiac Intervention

Jack Rychik, MD

Associate Professor of Pediatrics
 University of Pennsylvania School of Medicine
 Director, Fetal Heart Program
 Cardiac Center of the Children's Hospital of Philadelphia
 Philadelphia, Pennsylvania

The Twin-Twin Transfusion Syndrome: Evolving Concepts

Istvan Seri, MD, PhD

Professor of Pediatrics
 Keck School of Medicine, University of Southern California
 Head, USC Division of Neonatal Medicine
 Director, Center for Fetal and Neonatal Medicine
 and the Institute for Maternal-Fetal Health
 Children's Hospital Los Angeles and
 Women's and Children's Hospital, LAC+USC Medical Center
 Los Angeles, California

*The Etiology, Pathophysiology, and Phases of Neonatal Shock,
 The Very Low Birth Weight Neonate During the First Postnatal Day,
 The Very Low Birth Weight Neonate with A Hemodynamically Significant
 Ductus Arteriosus During the First Postnatal Week, Clinical Presentations
 of Systemic Inflammatory Response in Term and Preterm Infants, and Shock
 in the Surgical Neonate*

Cathy E. Shin, MD, FACS, FAAP

Assistant Professor of Clinical Surgery
 Keck School of Medicine, University of Southern California and
 Children's Hospital Los Angeles
 Los Angeles, California

Shock in the Surgical Neonate

Norman H. Silverman, MD, DSc, (Med) FACC, FASE

Professor of Pediatrics
 Division of Pediatric Cardiology
 The Roma and Marvin Auerback Scholar in Pediatric Cardiology
 Director, Pediatric and Fetal Echocardiography Laboratories
 Lucile Packard Children's Hospital
 Palo Alto, California

Fetal Cardiac Intervention

Lynn L. Simpson, MD

Associate Professor of Obstetrics and Gynecology
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Director, OB/GYN Ultrasound
Medical Director, Center for Prenatal Pediatrics
Program Director, Maternal-Fetal Medicine Fellowship
New York Presbyterian Hospital
New York, New York

Obstetric Management of Fetuses with Congenital Heart Disease

Caterina Tiozzo, MD

Neonatologist
Department of Pediatrics
University of Padua
Padua, Italy

Shock in the Surgical Neonate

Suresh Victor, MRCPCH, PhD

Clinical Lecturer and Honorary Consultant Neonatologist
Maternal and Fetal Health Research Group
Faculty of Medical and Human Sciences
University of Manchester
Manchester, United Kingdom

*Near-infrared Spectroscopy and its Use for the Assessment
of Tissue Perfusion in the Neonate*

A. Michael Weindling, MA, MD, BSc, FRCP, FRCPC, Hon FRCA

Professor of Perinatal Medicine
University of Liverpool
Consultant Neonatologist
Liverpool Women's Hospital
Liverpool, United Kingdom

*Near-infrared Spectroscopy and its Use for the Assessment
of Tissue Perfusion in the Neonate*



Предисловие к серии

*Научиться вчера, жить сегодня, надеяться на завтра.
Главное — это не переставать задавать вопросы.*

Альберт Эйнштейн

Искусство и наука задавать вопросы — источник всех знаний.

Томас Бергер

В середине 1960-х гг. издательство W.B. Saunders начало публикацию серии книг, посвященных медицинским аспектам заботы о новорожденных. Серия получила название «*Основные проблемы клинической педиатрии*» (Major Problems in Clinical Pediatrics).

Оригинальная серия (1964–1979) состояла из 10 выпусков:

- «*Заболевания легких у новорожденных*» (The Lung and its Disorders in the Newborn Infant edited by Mary Ellen Avery);
- «*Расстройства метаболизма углеводов у детей*» (Disorders of Carbohydrate Metabolism in Infancy edited by Marvin Cornblath and Robert Schwartz);
- «*Гематологические заболевания новорожденных*» (Hematologic Problems in the Newborn edited by Frank A. Oski and J. Lawrence Naiman);
- «*Врожденные пороки сердца у новорожденных*» (The Neonate with Congenital Heart Disease edited by Richard D. Rowe and Ali Mehrizi);
- «*Распознаваемые формы пороков развития у человека*» (Recognizable Patterns of Human Malformation edited by David W. Smith);
- «*Неонатальная дерматология*» (Neonatal Dermatology edited by Lawrence M. Solomon and Nancy B. Esterly);
- «*Расстройства метаболизма аминокислот*» (Amino Acid Metabolism and its Disorders edited by Charles L. Scriver and Leon E. Rosenberg);
- «*Дети с высоким риском*» (The High Risk Infant edited by Lula O. Lubchenco);
- «*Желудочно-кишечные заболевания у детей*» (Gastrointestinal Problems in the Infant edited by Joyce Gryboski);
- «*Вирусные болезни плода и новорожденного*» (Viral Diseases of the Fetus and Newborn edited by James B. Hanshaw and John A. Dudgeon).

В качестве редактора-консультанта всего издания был приглашен доктор Alexander J. Schaffer. Он предложил термин «неонатология» и редактировал первый клинический учебник по неонатологии «*Болезни новорожденных*». Тем, кто учился в 1970-е гг., данная серия и учебник неонатологии предоставили самую современную и увлекательнейшую информацию, побудившую многих из нас выбрать эту узкую специализацию. Schaffer пригласил в качестве редакторов каждого тома ведущих ученых и специалистов-практиков. Как редактор-консультант серии «*Проблемы и противоречия в неонатологии*», я имел возможность выбрать тему и подобрать редакторов для каждого тома данной серии. Шесть томов посвящены основным проблемам, с которыми приходит-

ся сталкиваться в отделениях интенсивной терапии новорожденных: болезням легких, расстройствам водно-электролитного обмена, неонатальной кардиологии и гемодинамике, гематологии, иммунологии и инфекционным заболеваниям, гастроэнтерологии и неврологии. Перед редакторами каждого тома была поставлена задача объединить обсуждение вопросов физиологии плода и новорожденного с патофизиологическими проблемами, возникающими при заболевании, и выбрать те аспекты терапии, которые остаются наиболее противоречивыми.

Я надеюсь, что данная серия, подобно изданию *«Основные проблемы клинической педиатрии»*, будет стимулом для нового поколения специалистов критически подходить к оценке существующих догм (принятых представителями моего поколения) и получать новую информацию с помощью научных исследований.

Мне хотелось бы поблагодарить редакторов каждого тома (докторов Bancalari, Oh, Guignard, Baumgart, Kleinman, Seri, Ohls, Yoder, Neu и Perlman) за их интенсивный труд, принесший желаемые результаты. Я также хотел бы выразить признательность Judy Fletcher из Elsevier, которая поддержала идею издания серии и была моим редактором и другом на протяжении всей моей академической карьеры.

Ричард А. Полин

Предисловие

Джессике – вот уже почти 40 лет моему лучшему другу, спутнице и жене. Ты хранила семью, пока я стремился за своей профессиональной мечтой. Теперь ты хранишь меня, когда передо мною возникли «гемодинамические проблемы геронтологии».

Чарльз С. Клайнман

Еве, Дэвиду и Адаму за ваше терпение, понимание и любовь.

Иштван Сери

Нарушение кровообращения в неонатальном периоде встречается у значительного количества новорожденных. Своевременная диагностика нарушений кровообращения у новорожденных затруднена в силу ограниченных возможностей адекватно оценивать системный кровоток и кровоток в органах, а также неполного понимания того, каким образом врожденные пороки сердца, недоношенность и внесердечные заболевания влияют на изменения гемодинамики, происходящие в переходном к внеутробной жизни периоде. В результате этого лечение нарушений кровообращения, особенно у новорожденных без врожденных пороков сердца, редко базировалось на понимании лежащих в их основе патофизиологических механизмов. Таких новорожденных стандартно лечили введением болюса жидкости, после чего назначали вазопрессоры/инотропы, почти не уделяя внимания этиологии и патофизиологии неонатального шока. В связи с этим не удивляет отсутствие доказательств, что лечение шока у новорожденных, не имеющих врожденных пороков сердца, уменьшает смертность и клинически значимые краткосрочные и отдаленные исходы. Что же касается новорожденных с предполагаемым или пренатально диагностированным врожденным дуктус-зависимым пороком сердца, то начальный подход основывается на некоторых доказательствах того, что поддержание у этих пациентов функционирования артериального протока и уменьшение потребления кислорода увеличивают выживаемость.

В разделе, посвященном врожденным порокам сердца, обсуждается новейшая на сегодняшний день информация относительно подходов к диагностике и лечению новорожденных с врожденными пороками сердца. За последние десятилетия фокус внимания детских кардиологов сместился. Кардиологи сконцентрировали усилия на возможностях выявления плодов, которые с наибольшей вероятностью могут иметь сердечно-сосудистые нарушения в переходном к внеутробной жизни периоде. Обсуждаются вопросы диагностики и ведения беременности в тех ситуациях, когда плод имеет структурные аномалии сердца.

Изложена дискуссия об ауторегуляции кровотока у плода и возможном влиянии ее на развитие головного мозга и отдаленные неврологические исходы. Обсуждается синдром фето-фетальной трансфузии и его гемодинамические последствия как средство оценки ответа сердечно-сосудистой системы на измененную пред- и постнагрузку. Это может служить основанием для понимания и формулировки новых подходов к внутриутробной терапии.

Рассматривается роль эндоваскулярной хирургии плода и новорожденного, а также катетеризации сердца не только в качестве диагностической процедуры, но и как терапевтического вмешательства. На основе обобщения тридцатилетнего опыта диагностических исследований и терапевтических вмешательств у плода сделана попытка оценить роль эхокардиографии плода в изменении тактики лечения и исхода у этих детей.

В разделе, посвященном гемодинамике новорожденных, рассматриваются патофизиология неонатального шока, ауторегуляция кровотока в органах, являющихся и не являющихся жизненно важными, и полемика, которая развернулась по поводу определения нормальных границ артериального давления в популяции новорожденных. Рассмотрены новейшие достижения в диагностических подходах неонатального шока, включая использование функциональной эхокардиографии, близкой к инфракрасной спектроскопии и магнитно-резонансной томографии. Описаны различные клинические проявления неонатального шока с уделением особого внимания характеристике клинических признаков и вопросам патофизиологии. Обсуждены также рациональные подходы к лечению, основанные на принципах доказательной медицины. Последняя глава обобщает существующие доказательства в диагностике и лечении нарушений кровообращения у новорожденных.

Возникший в последнее время интерес и продолжающиеся фундаментальные и клинические исследования в области возрастной физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы в ближайшие годы приведут к появлению новых данных. Мы надеемся, что вошедшую в данную книгу информацию о возрастной физиологии сердечно-сосудистой системы и подходах к диагностике и лечению новорожденных с врожденным пороком сердца или без него, имеющих нестабильную гемодинамику, еще долгие годы будут использовать клиницисты и исследователи, проявляющие интерес к гемодинамике новорожденных.

Чарльз С. Клайнман
Иштван Сери

Список сокращений

В алфавитном порядке английского языка

ACTH	адренокортикотропный гормон	
ANSI/ AAMI SPIO		American National Standard for Manual, Electronic or Automated Sphygmomanometers
BCAT		Boston Circulatory Arrest Trial
BDHAT		Boston Deep Hypothermic Arrest Trial
BWIS		Baltimore–Washington Infant Study
CHARGE	колобома, пороки сердца, атрезия хоан, задержка роста и развития и/или аномалии центральной нервной системы, гипоплазия гениталий и аномалии органа слуха	
CPAP	постоянное положительное давление в дыхательных путях	
CRH	кортикотропин-рилизинг-гормон	
Cyt aa3	цитохромоксидаза aa3	
DO ₂	доставка кислорода	
eNOS	эндотелиальная синтаза оксида азота	
FASTER		First And Second Trimester Evaluation of Risk
FDA	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США	
Finapres		FINger Arterial PRESsure
FiO ₂	фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси	
HbO ₂	оксигемоглобин	
HbT	общий гемоглобин	
HHb	дезоксигемоглобин	
HMPAO	гексаметил-пропилен-оксим	
HP		Hewlett-Packard фирма
IL	интерлейкин	
iNO	ингаляции оксида азота	
iNOS	индуцибельная синтаза оксида азота	
IQ	коэффициент интеллекта	
NERICP		New England Regional Infant Cardiac Program
NICHD		National Institute of Child Health and Human Development
NO	оксид азота	
OI	индекс оксигенации	

PaCO_2	парциальное давление углекислого газа в артериальной крови	
PCO_2	парциальное давление углекислого газа	
PEEP	позодительное давление в конце выдоха	
PG	простагландин	
Q_p	легочный кровоток	
Q_s	системный кровоток	
RADIUS		Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound
SaO_2	сатурация гемоглобина кислородом в артериальной крови	
SD	стандартное отклонение	
SIRS	синдром системного воспалительного ответа	
STAT		Short Term Around Time
SvO_2	сатурация гемоглобина кислородом в венозной крови	
TNF	фактор некроза опухоли	
TOI	индекс оксигенации тканей	
VACTERL	аномалии позвоночника, ануса, сердца, трахеи, пищевода, почек и конечностей	
VCF	скорость циркулярного укорочения	
V_{max}	максимальная скорость потока	
VO_2	потребление кислорода	

В алфавитном порядке русского языка

A–A	артериоартериальное соединение
A–В	артериовенозное соединение
АД	артериальное давление
АИК	аппарат искусственного кровообращения
Ао	аорта
АСМ	артериальная спин-маркировка
АТФ	аденозинтрифосфат
АТФаза	аденозинтрифосфатаза
БАС	баллонная атриосептомия
БИК-спектроскопия	близкая к инфракрасной спектроскопия
БЛД	бронхолегочная дисплазия
В–В	веновенозное соединение
ВДГ	врожденная диафрагмальная грыжа
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВКАМ	врожденная кистозно-аденоматозная мальформация
ВНК	время наполнения капилляров
ВОЛЖ	выходной отдел левого желудочка
ВОПЖ	выходной отдел правого желудочка
ВПВ	верхняя полая вена
ВПС	врожденный порок сердца
ГНС	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
ДЦП	детский церебральный паралич
ДЭхоКГ	доплеровская эхокардиография
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ИВА	искусственная вентиляция легких
ИП	индекс пульсации
ИППА	индекс пульсации пупочной артерии
ИПР	индекс психомоторного развития
ИПЦА	индекс пульсации церебральных артерий
ИР	индекс резистентности
ИРПА	индекс резистентности пупочной артерии
ИРЦА	индекс резистентности церебральных артерий
ИУР	индекс умственного развития
КДР	конечный диастолический размер
ККТ	крестцово-копчиковая тератома
КСР	конечный систолический размер
КТ	компьютерная томография
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МК	мозговой кровоток
МНУП	мозговой натрийуретический пептид
МРА	магнитно-резонансная ангиография (-мма)
МРС	магнитно-резонансная спектроскопия (-трамма)
МРТ	магнитно-резонансная томография (-йма)
НЭК	некротизирующий энтероколит
ОАП	открытый артериальный проток
ОИТН	отделение интенсивной терапии новорожденных
ОМК	объем мозгового кровотока
ОНМТ	очень низкая масса тела при рождении
ОНН	относительная надпочечниковая недостаточность
ООО	открытое овальное окно
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОР	относительный риск
ОФЭКТ	одnofотонная эмиссионная компьютерная томография (-мма)
ОЦК	объем циркулирующей крови
ОШ	отношение шансов
ПБВ	повреждение белого вещества
ПВА	перивентрикулярная лейкомаляция
ПЖ	правый желудочек
ПИВК	перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние
ПАГН	персистирующая легочная гипертензия новорожденных
ПНУП	предсердный натрийуретический пептид
ПП	правое предсердие
ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
РВАГ	резистентная к вазопрессорам артериальная гипотония
РАС	респираторный дистресс-синдром
рЦТТ	разница между центральной и периферической температурой

СА	сонная артерия
САД	систолическое артериальное давление
СВ	сердечный выброс
СГАС	синдром гипоплазии левых отделов сердца
СНСВ	синдром низкого сердечного выброса
СФФТ	синдром фето-фетальной трансфузии
ТМА	транспозиция магистральных артерий
УЗИ	ультразвуковое исследование
УОК	уровень оксигенации крови
ФЭК	фракционная экстракция кислорода
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ЦОГ	циклооксигеназа
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭНМТ	экстремально низкая масса тела при рождении
ЭхоКГ	эхокардиография
ЭЭГ	электроэнцефалография

Раздел I

Патофизиология неонатального шока

World peace!

World peace!

Глава 1

Этиология, патофизиология
и фазы неонатального шока

Shahab Noori • Istvan Seri

Определение и фазы неонатального шока**Гиповолемия****Дисфункция миокарда****Нарушение регуляции сосудистого тонуса****Надпочечниковая недостаточность****Заключение**

Адекватность перфузии органа определяется сердечным выбросом (СВ) и общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС). Снижение СВ и изменения ОПСС приводят к снижению перфузии органов. Изменения СВ и ОПСС в какой-то мере непредсказуемо влияют на артериальное давление (АД), которое представляет собой результат взаимодействия СВ (системного кровотока) и ОПСС:

$$АД = ОПСС \times СВ.$$

Следовательно, колебания АД могут быть следствием изменений СВ, ОПСС либо обеих переменных. При зрелой сердечно-сосудистой системе АД остается в пределах нормы даже при значительном снижении СВ так долго, сколько кровоток поддерживает увеличившееся ОПСС, обеспечивая перфузию жизненно важных органов. Это состояние называют компенсированной фазой шока (см. далее). С другой стороны, АД может поддерживаться системным кровотоком на уровне нижней границы нормальных значений даже при снижении ОПСС, пока перфузионное давление способно обеспечивать необходимую перфузию органов.

Вследствие такого сложного взаимодействия уровень АД в качестве единственного критерия оценки статуса циркуляции не позволяет адекватно оценить состояние сердечно-сосудистой системы и возникает необходимость одновременной оценки системной перфузии и перфузии органов.

Все это особенно актуально как для недоношенных, так и для доношенных новорожденных в период ранней постнатальной адаптации. У таких пациентов незрелость сердечно-сосудистой системы и сложные процессы адаптации системы кровообращения к внеутробной жизни

ограничивают возможность определения границы нормальных значений АД, и, соответственно, изолированное измерение АД для точной оценки состояния системы кровообращения имеет ограниченную ценность. В то же время не существует иного метода постоянного мониторинга системного кровообращения у новорожденных, кроме измерения АД. Таким образом, неонатологу остается полагаться на довольно слабочувствительные и низкоспецифичные способы оценки перфузии органов, например увеличение времени наполнения капилляров (ВНК) (симптом «белого пятна»), увеличение разницы между периферической и центральной температурой, снижение диуреза и/или наличие лактат-ацидоза.

Поскольку в повседневную практику прочно вошло рутинное измерение АД у доношенных и недоношенных новорожденных, оценку показателей проводят в соответствии со «статистически определенными нормальными значениями» [1–3]. К сожалению, данные значения не вполне точно отражают границы нормальных значений АД с учетом срока гестации и возраста новорожденного, достаточного для поддержания перфузии органов. Недавние исследования, использующие гемодинамические и физиологические методы определения изменений ауторегуляции мозгового кровотока (МК) [4] и электрической активности коры головного мозга [5] соответственно, позволили получить некоторую информацию о нижней границе средних значений АД для новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) (рис. 1–1), но соотношение между МК и системным АД у новорожденных остается все еще малоизученным [6–8].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ФАЗЫ НЕОНАТАЛЬНОГО ШОКА

Шок — это состояние энергетического дефицита клетки в результате несоответствия между потребностью тканей в кислороде и его доставкой. В начальной, компенсированной фазе шока адапционные нейроэндокринные механизмы обеспечивают необходимое кровообращение и адекватное снабжение кислородом жизненно важных органов (сердца, головного мозга, надпочечников). На этом этапе за счет избирательной вазоконстрикции в микроциркуляторном русле происходит перераспределение кровотока в пользу жизненно важных органов. Основные проявления данной фазы шока — холодные конечности, уменьшение ВНК, олигурия и увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при нормальных показателях АД. К сожалению, данные клинические признаки приемлемы в диагностике начальной фазы шока у детей и взрослых, но имеют ограниченное практическое применение у новорожденных. Более того, в период адаптации к внеутробной жизни, особенно недоношенных новорожденных, нарушения циркуляции диагностируют редко, эти нарушения практически всегда прогрессируют в декомпенсированную фазу шока еще до того, как будут распознаны. В этой фазе шока происходит срыв компенсаторных нейроэндокринных механизмов, в результате развивается гипотония, уменьшается перфузия жизненно важных органов и прогрессирует лактат-ацидоз. Однако даже в данной фазе диагностика неонатального шока может быть затруднена, что связано с отсутствием точных критериев гипотонии, особенно у недоношенных младенцев в течение периода ранней адаптации [9, 10]. При отсутствии лечения шок прогрессирует в терминальную фазу и становится необратимым.

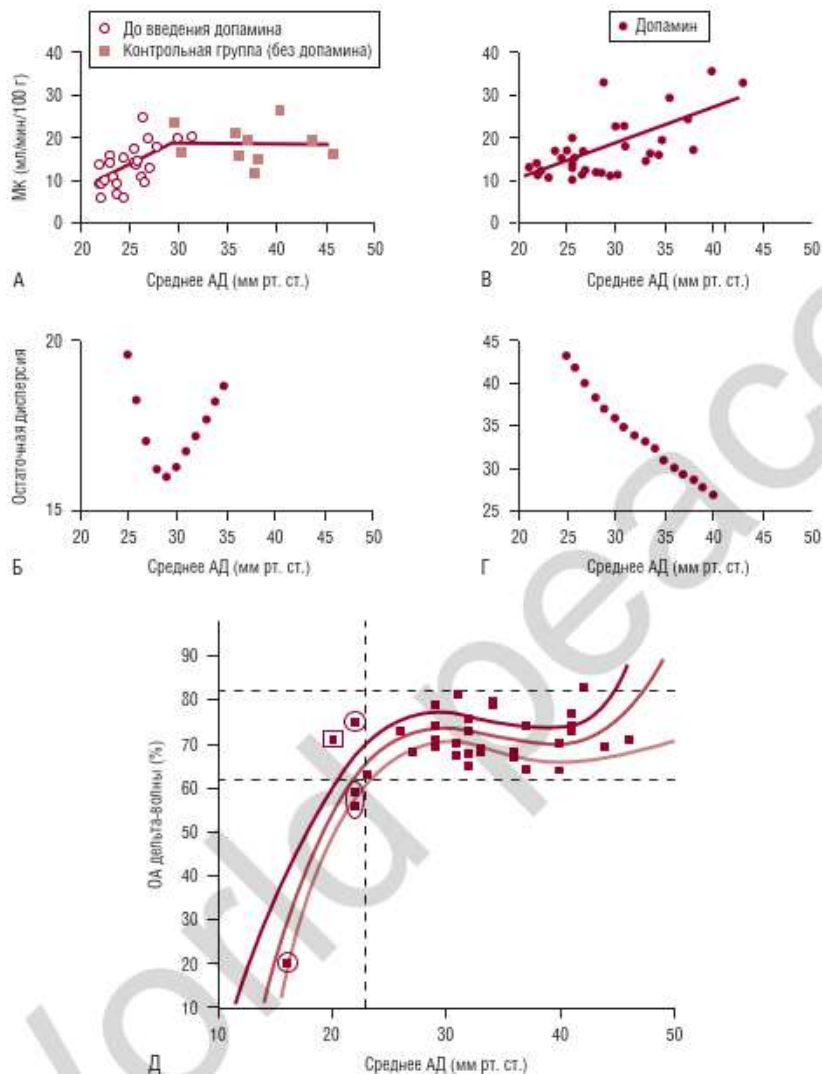


РИС. 1-1 (А, В) Серийное исследование мозгового кровотока (МК) и среднего артериального давления (АД) у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) в возрасте от 13 до 40 час жизни при нормальных показателях АД и некорригированной гипотонии. На кривой, отражающей ауторегуляцию и взаимосвязь МК и среднего АД, присутствует критическая точка, соответствующая значению 30 мм рт. ст. (Б, Г) Выраженная взаимосвязь МК и среднего АД после введения допамина (в дозе 10 мкг/кг/мин) при гипотонии у новорожденных с ЭНМТ. Допамин нормализует среднее АД и МК, но не приводит к незамедлительному восстановлению ауторегуляции МК. График зависимости МК от среднего АД (Г) на основании данных (Б) показывает положительную линейную корреляцию ($r = 0,88$; $p < 0,001$) [4]. (Д) Взаимосвязь между средним АД и относительной амплитудой (ОА) дельта-волны на амплитудной интегрированной электроэнцефалограмме у новорожденных с ЭНМТ представлена кривой с точно повторяющим ее 95% ДИ. Горизонтальные пунктирные линии — границы нормальных значений относительной амплитуды дельта-волны (от 10-й до 90-й перцентили). Вертикальная пунктирная линия — граница нормальных значений среднего АД. Обведенные квадраты соответствуют новорожденным с патологическими значениями церебральной фракционной экстракции кислорода [5].

В терминальной фазе происходит необратимое повреждение тканей, и никакое терапевтическое вмешательство не способно обратить этот процесс вспять.

К основным этиологическим факторам неонатального шока относят гиповолемию, дисфункцию миокарда, нарушение регуляции сосудистого тонуса и/или их комбинацию. В данной главе будет обсуждено значение указанных этиологических факторов в развитии шока. Кроме того, будут рассмотрены роль и механизмы действия некоторых наиболее важных аутокринных и паракринных факторов и гормонов в регуляции сосудистого тонуса и патогенезе шока. Поскольку относительная надпочечниковая недостаточность — признанный фактор, способствующий развитию тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности в неонатальном периоде, подробно будут рассмотрены клинические проявления и терапия шока, резистентного к терапии вазопрессорами.

ГИПОВОЛЕМИЯ

Для поддержания нормального СВ и перфузии органов крайне важна адекватная преднагрузка. Следовательно, состояния, приводящие к абсолютной либо относительной гиповолемии, способствуют уменьшению СВ и перфузии тканей. У детей гиповолемия представляет собой наиболее распространенную причину шока, но у новорожденных как основной этиологический фактор встречается редко, особенно в периоде адаптации к внеутробной жизни. У новорожденных объем циркулирующей крови (ОЦК) составляет от 80 до 100 мл на 1 кг массы тела, и только выраженное снижение количества внутрисосудистой жидкости служит причиной гипотонии и стойких сердечно-сосудистых нарушений. Среди перинатальных осложнений, приводящих к развитию гиповолемии, необходимо отметить тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода, разрыв сосудов пуповины или выпадение петель, отслойку плаценты, фето-материнскую трансфузию и родовую травму, результатом последней является значительное подпапневротическое кровоизлияние.

Большинство из указанных перинатальных осложнений не ассоциируются с выраженной гиповолемией, приводящей к шоку, либо их распространенность крайне редка (как, например, разрыва сосудов пуповины). Одной из основных и значимых постнатальных причин гиповолемии, характерной для новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) в первые дни жизни, является потеря жидкости через кожные покровы, более выраженная в том случае, если в пренатальном периоде не применялись кортикостероиды. Отсутствие своевременной диагностики и «агрессивного» лечения в данном случае сопровождается крайне высоким риском развития фатальных осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС), что связано с гиперосмолярностью и снижением системного кровотока, а следовательно, и МК.

С целью оценки роли объема внутрисосудистой жидкости в патогенезе гипотонии в нескольких исследованиях изучали взаимосвязь между ОЦК и системным АД у недоношенных новорожденных с нормальными показателями АД и гипотонией. Вауег и соавт. [11] измеряли ОЦК у 43 недоношенных новорожденных в течение двух первых дней жизни и обнаружили незначительную, но статистически досто-

верную взаимосвязь между АД и ОЦК (рис. 1–2А). Однако указанную взаимосвязь отмечали только у новорожденных с относительной гиперволеемией, т.е. при ОЦК более 100 мл/кг. Вагг и соавт. [12] сообщили об отсутствии взаимосвязи между средними показателями АД и ОЦК у недоношенных новорожденных (см. рис. 1–2Б, В) и не обнаружили разницы в ОЦК как у пациентов с нормальными показателями АД, так и у пациентов с гипотонией. Аналогичные результаты были получены Wright и Goodall [13], не было отмечено корреляции между ОЦК и

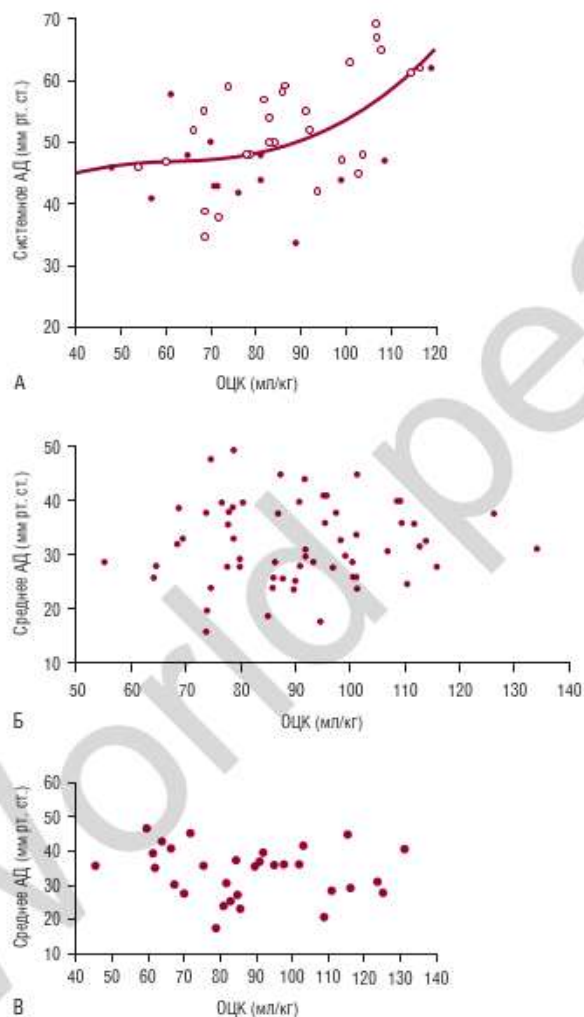


РИС. 1–2 (А) Взаимосвязь между объемом циркулирующей крови (ОЦК) и системным артериальным давлением (АД). Пустые и заштрихованные кружки соответствуют значениям систолического артериального давления, измеренным с помощью осциллометрии или катетеризации пупочной артерии соответственно (см. текст) [11]. (Б, В) Взаимосвязь между ОЦК и показателями среднего АД. Существенной зависимости между показателями нет (см. текст) [12].

уровнем АД у недоношенных новорожденных в течение первых дней жизни. Из представленных результатов следует, что даже абсолютная гиповолемия представляет собой маловероятную причину гипотонии непосредственно после рождения. Косвенным подтверждением этого служит тот факт, что у новорожденных данной группы применение допамина более эффективно с целью нормализации АД по сравнению с волемической нагрузкой [14, 15].

ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА

Существуют выраженные, обусловленные степенью зрелости различия в структуре и функции миокарда между доношенными и недоношенными новорожденными, детьми старшей возрастной группы и взрослыми [16]. Незрелость миокарда снижает возможности недоношенного ребенка адаптироваться к изменениям гемодинамики, связанным с переходом к внеутробному кровообращению, в результате такие новорожденные предрасположены к развитию сердечной недостаточности и снижению системного кровотока [16, 17]. Действительно, для незрелого миокарда недоношенных и доношенных новорожденных характерны меньшее количество сократительных элементов, большее содержание жидкости в организме, высокие значения отношения площади поверхности тела к объему жидкости в организме и недостаточное развитие саркоплазматического ретикула при сравнении с детьми старшей возрастной группы и взрослыми. В функциональном отношении обеспечение незрелого миокарда кальцием, который необходим для сокращения волокон мышц, осуществляется за счет кальциевых каналов L-типа. В то же время у детей старшей возрастной группы и взрослых кальциевые каналы выполняют только роль пускового механизма, приводящего к переходу кальция из обильных внутриклеточных депо в саркоплазматический ретикулум. Указанные структурные и функциональные различия зрелого и незрелого миокарда объясняют большинство наблюдаемых несоответствий в процессах расслабления и сокращения сердечной мышцы при сравнении новорожденных и детей старшей возрастной группы.

Действительно, эхокардиография (ЭхоКГ) показала, что сократительная способность незрелого миокарда весьма высока, но при увеличении постнагрузки происходит ее существенное снижение [18]. Таким образом, незрелый миокард имеет ограниченные возможности для быстрого увеличения своей сократительной способности, что приводит к дисфункции миокарда при увеличении ОПСС. Как упоминалось ранее, подобные ограничения приобретают особую значимость в периоде адаптации к внеутробной жизни. Во время родов выключается из системы циркуляции плода плацентарное сосудистое русло, характеризующееся низкими значениями сосудистого сопротивления, в результате быстро увеличивается ОПСС. Увеличение ОПСС приводит к резкому увеличению постнагрузки, что может оказать отрицательное влияние на фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ). Действительно, у значительного количества новорожденных с ОНМТ непосредственно после рождения регистрируют снижение кровотока в верхней полой вене (ВПВ), что косвенно отражает системное кровообращение у недоношенных с функционирующими фетальными коммуникациями [19]. Тем не менее ухудшение системного кровообращения носит преходящий характер, и практически у всех

недоношенных новорожденных в течение 24 час после рождения происходит стабилизация состояния. Аналогичную картину наблюдают при исследовании МК с помощью ультразвуковой доплерографии — также отмечается увеличение кровотока в первые дни жизни [20]. Таким образом, несмотря на то, что структурно и функционально миокард созревает в течение многих месяцев, очевидно, что сердце новорожденного способно успешно адаптироваться к изменениям гемодинамики в течение первых двух дней жизни.

Помимо предрасположенности к дисфункции миокарда снижение доставки кислорода к тканям у пациентов, перенесших перинатальную асфиксию, — одна из основных причин слаботи миокарда и снижения СВ в неонатальном периоде. Во время внутриутробного периода плод развивается в условиях относительной гипоксии по сравнению с внеутробной жизнью, и наличие компенсаторных механизмов и особенности фетального кровообращения помогают плоду благополучно перенести большинство эпизодов гипоксемии.

При гипоксемии плода происходит перераспределение кровотока для поддержания адекватного кровообращения и снабжения кислородом жизненно важных органов, включая сердце [21–23]. В то же время длительные и/или повторные эпизоды гипоксемии, особенно сопровождающиеся развитием метаболического ацидоза, способны привести к быстрому истощению компенсаторных механизмов и в итоге к дисфункции миокарда. Следует заметить, что критические значения сатурации гемоглобина кислородом в артериальной крови (SaO_2) плода, приводящие к развитию метаболического ацидоза, существенно различаются в зависимости от причины внутриутробной гипоксии. В эксперименте на животных, когда внутриутробную гипоксию плода вызывали созданием гипоксии у беременной самки, SaO_2 плода менее 30% сопровождалась прогрессированием метаболического ацидоза. В то же время плод в большей или меньшей степени предрасположен к развитию метаболического ацидоза, если причиной гипоксии служит окклюзия сосудов пуповины или уменьшение маточного кровотока соответственно. Полученные с помощью пульсоксиметрии плода данные соответствуют результатам экспериментальных исследований на животных. При этом установлено, что уровень сатурации кислородом, равный 30%, представляет собой пороговое значение для развития метаболического ацидоза. Таким образом, при подобном уровне оксигенации увеличение экстракции кислорода тканями не способно компенсировать его низкую доставку [24].

Повышение в сыворотке крови уровней сердечных ферментов и тропонинов Т и I указывает на гипоксическое повреждение миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию [25–27]. Недавно было установлено, что повышение уровней тропонинов Т и I позволяет надежно диагностировать повреждение миокарда даже у новорожденных, перенесших асфиксию средней тяжести. Сердечные тропонины могут быть более чувствительны в диагностике повреждения миокарда по сравнению с ЭхоКГ [28]. Однако при отсутствии признаков дисфункции миокарда прогностическое значение повышенных уровней тропонинов в отношении функции сердечно-сосудистой системы неизвестно. В отношении диагностики дисфункции миокарда с помощью ЭхоКГ установлено, что наиболее типичный ее признак — трикуспидальная регургитация у новорожденных, перенесших асфиксию. По мере прогрессирования тяжести асфиксии и повреждения сердечной мышцы дисфункция миокарда и

снижение СВ проявляются на ЭхоКГ характерными признаками [29, 30]. В тех случаях, когда не осуществляют адекватную поддержку функции миокарда, низкий СВ будет способствовать дальнейшему углублению метаболического ацидоза [31].

Для кардиогенного шока вследствие врожденного порока сердца (ВПС), аритмии, кардиомиопатии и открытого артериального протока (ОАП) у новорожденных характерны другие клинические проявления. Обсуждение этиологических и патогенетических особенностей указанных клинических ситуаций не входит в цели и задачи настоящего руководства, за исключением кардиогенного шока, вызванного ОАП у недоношенных новорожденных (см. главу 9).

НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

Регуляция сосудистого тонуса осуществляется комплексом нервных, эндокринных и локальных факторов (рис. 1–3). Независимо от воздействующего фактора ведущая роль в регуляции тонуса гладких мышц сосудов принадлежит внутриклеточному кальцию. В процессе мышечного сокращения регуляторный белок кальмодулин взаимодействует с кальцием для активации миозинкиназы. Данный фермент в дальнейшем участвует в фосфорилировании легкой цепи миозина, обеспечивая, таким образом, его связывание с волокнами актина. В результате этих реакций происходит сокращение гладких мышц. Расслабление гладких мышц, в свою очередь, происходит при уменьшении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что в дальнейшем сопровождается дефосфорилированием легкой цепи миозина при участии фермента

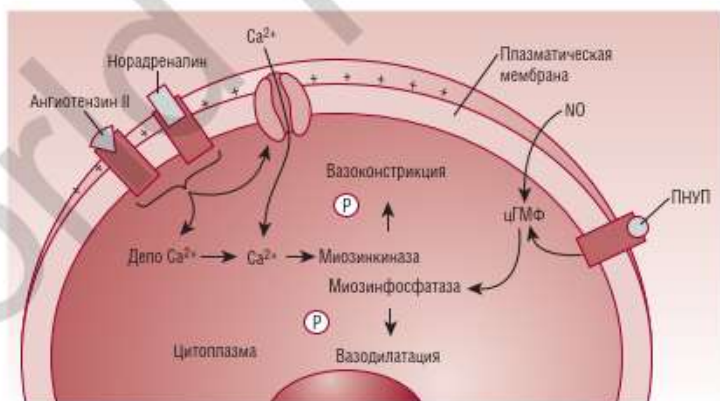


РИС. 1–3 Регуляция тонуса гладких мышц сосудов и пошаговые механизмы вазоконстрикции и вазодилатации. Фосфорилирование (P) миозина представляет собой основу сокращения гладких мышц сосудов. Влияние вазопрессорных агентов, например ангиотензина II и норадреналина, способствует повышению концентрации Ca^{2+} в цитозоле, что, в свою очередь, вызывает активацию миозинкиназы. Вазодилататоры, например предсердный натрийуретический пептид (ПНУП) и оксид азота (NO), активируют миозинфосфатазу, что приводит к дефосфорилированию миозина и расслаблению гладких мышц сосудов. На плазматической мембране указан потенциал покоя (знаки «+»). цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат [32].

миозинфосфатазы. Поддержание сосудистого тонуса определяется балансом противоположных процессов, приводящих к расслаблению либо сокращению гладких мышц сосудистой стенки. Медиаторы вазодилатации и вазоконстрикции оказывают свое влияние за счет изменения концентрации Ca^{2+} в цитозоле либо посредством прямой активации ферментных систем. За повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле, необходимого для сокращения гладких мышц, отвечают два основных процесса: (1) поступление кальция через клеточную мембрану через потенциал-зависимые кальциевые каналы; (2) высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула.

В последнее время установлено участие различных калиевых каналов в регуляции сосудистого тонуса. Среди них наиболее изучены АТФ-чувствительные K^+ -каналы, которые выполняют ключевую роль в регуляции тонуса гладких мышц сосудов, реализуя свое влияние через многочисленные модулирующие механизмы. Кроме участия в физиологической регуляции сосудистого тонуса АТФ-чувствительные K^+ -каналы также играют определенную роль в патогенезе перераспределительного шока [32].

АТФ-чувствительные K^+ -каналы расположены на мембране гладкомышечных клеток, и открытие каналов приводит к выходу K^+ из клетки, что сопровождается гиперполяризацией клеточной мембраны. Вследствие гиперполяризации потенциал-зависимые кальциевые каналы клеточной мембраны закрываются, что приводит к уменьшению концентрации кальция в цитозоле и последующей вазодилатации. В физиологических условиях большинство АТФ-чувствительных K^+ -каналов находятся в закрытом состоянии, но некоторые патологические процессы способны их активировать. Например, гипоксия тканей, приводящая к уменьшению продукции клеточного АТФ и увеличению концентрации ионов водорода и лактата, активирует АТФ-чувствительные K^+ -каналы. В результате происходит вазодилатация и увеличивается потребление кислорода тканями с целью компенсации гипоксии [33].

Как указывалось ранее, большое количество вазоконстрикторов и вазодилаторов реализуют свое влияние посредством АТФ-чувствительных K^+ -каналов. Например, увеличение выработки предсердного натрийуретического пептида (ПНУП), аденозина и оксида азота (NO) при септическом шоке может приводить к активации АТФ-чувствительных K^+ -каналов [33, 34]. Предполагают, что АТФ-чувствительные K^+ -каналы играют ключевую роль в патогенезе перераспределительного шока, наблюдаемого при сепсисе. Действительно, в исследованиях на животных продемонстрирована положительная динамика показателей АД в ответ на введение блокаторов АТФ-чувствительных K^+ -каналов [35, 36]. Однако в недавно опубликованном исследовании с небольшим количеством наблюдений не продемонстрировано положительного влияния ингибитора АТФ-чувствительных K^+ -каналов глбенкламида при септическом шоке у взрослых [37]. Несмотря на методологические недостатки [38] и небольшое количество наблюдений в указанном исследовании [37], представленные результаты позволяют до известной степени усомниться в участии АТФ-чувствительных K^+ -каналов в развитии, по меньшей мере, легких форм септического шока у взрослых.

Из фосфолипидов клеточной мембраны путем метаболизма арахидоновой кислоты при участии ферментов циклооксигеназы и липооксигеназы продуцируются эйкозаноиды. Различные типы эйкозанои-

дов оказывают неодинаковое влияние на сосудистый тонус. Например, простагландины (PG) I₂ (простаглицлин) и E₂ являются вазодилататорами, в то время как тромбоксан A₂ обладает мощным вазоконстрикторным эффектом. Кроме участия в физиологической регуляции сосудистого тонуса данные паракринные и аутокринные субстанции играют определенную роль в патогенезе шока. Действительно, как в клинических условиях, так и в эксперименте на животных продемонстрировано положительное влияние на сердечно-сосудистую систему ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) при септическом шоке [39, 40]. Кроме того, лабораторные крысы с дефицитом незаменимых жирных кислот, не способные продуцировать достаточное количество эйкозаноидов, менее предрасположены к развитию эндотоксического шока. Однако роль эйкозаноидов в патогенезе шока более сложная. Некоторые исследования показывают, что положительный эффект при шоке обеспечивает введение, а не подавление данных субстанций. Например, введение PGI₂, PGE₁ и PGE₂ способствует нормализации функции сердечно-сосудистой системы при гиповолемическом шоке [41, 42]. Сложность патогенетических процессов подтверждена исследованиями, в которых при шоке продемонстрировано увеличение продукции вазодилаторных и вазоконстрикторных простагландинов [43, 44].

Эндогенный NO также играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса. В норме NO вырабатывается клетками сосудистого эндотелия при участии фермента — эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Впоследствии NO достигает гладкомышечных клеток и запускает процесс выработки циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), второго медиатора, вызывающего активацию миозинфосфатазы — ключевого фермента, участвующего в процессе расслабления волокон мышц.

При септическом шоке эндотоксин и цитокины, например фактор некроза опухоли (TNF) α, способствуют экспрессии фермента — индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [45–48]. В лабораторных и клинических исследованиях было показано, что при шоке уровень NO существенно повышается, особенно при септическом шоке [49, 50]. Чрезмерная продукция NO за счет увеличения количества iNOS приводит к длительной патологической вазодилатации с последующим развитием артериальной гипотонии и формированию резистентности к вазопрессорным препаратам. Вследствие установленной роли NO в патогенезе шока большое количество исследований посвящено механизму образования NO как вероятной цели терапии. Однако применение неселективных ингибиторов продукции NO при септическом шоке сопровождалось выраженными побочными эффектами и увеличением показателей смертности [51–53]. Побочные эффекты связаны главным образом с угнетением не только iNOS, но и eNOS. Как указывалось ранее, eNOS играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса. Применение селективных ингибиторов iNOS способствовало купированию артериальной гипотонии и уменьшению тяжести лактат-ацидоза [54]. Оказывает ли применение селективных ингибиторов iNOS положительное влияние при неонатальном шоке, в настоящее время достоверно не известно.

В последнее время вновь предметом исследований стала роль вазопрессина в патофизиологии перераспределительного шока [55, 56]. После рождения ребенка этот гормон участвует в физиологической регуляции осморальности и жидкостного гомеостаза. Однако накопленные доказательства свидетельствуют, что снижение продукции

вазопрессина и нарушение функции органов-мишеней играют определенную роль в патогенезе перераспределительного шока. Влияние вазопрессина на кровеносные сосуды реализуется посредством стимуляции V_1 -рецепторов, при этом подтип V_{1a} присутствует во всем сосудистом русле, а подтип V_{1b} представлен только в гипофизе. Почечный эффект вазопрессина реализован посредством V_2 -рецепторов, представленных в дистальных канальцах и собирательных трубочках.

В отличие от значения вазопрессина в регуляции сосудистого тонуса плода, в постнатальном периоде и при физиологических условиях низкие уровни данного гормона оказывают лишь незначительное влияние на волокна гладких мышц сосудистой стенки. Однако при патологических состояниях, например шоке, снижение АД компенсируется увеличением уровня вазопрессина. По мере прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности уровень вазопрессина обычно снижается, вероятно вследствие истощения запасов гормона. Это приводит к дальнейшему снижению сосудистого тонуса, способствуя развитию рефрактерной гипотонии [57]. Действительно, в недавно опубликованных исследованиях, посвященных оценке эффективности применения вазопрессина при лечении рефрактерной гипотонии, подтверждена роль данного гормона в патофизиологии перераспределительного шока [58, 59]. Интересен также тот факт, что вазоконстрикторный эффект вазопрессина является дозозависимым в различных отделах сосудистого русла [60].

Чрезмерная продукция NO и активация АТФ-чувствительных K^+ -каналов представляют собой некоторые из механизмов, участвующих в патогенезе перераспределительного шока. В подобной ситуации вазопрессин также угнетает NO-опосредованную продукцию цГМФ и инактивирует АТФ-чувствительные K^+ -каналы. Кроме того, вазопрессин стимулирует высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, за счет чего усиливается вазоконстрикторный эффект норадреналина. Таким образом, посредством комплексного влияния на сердечно-сосудистую систему вазопрессин оказывает противоположное действие на некоторые клеточные механизмы развития перераспределительного шока, а следовательно, в ряде случаев может иметь терапевтическую значимость.

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Выполняя многочисленные функции, надпочечники играют ключевую роль в поддержании необходимого сердечно-сосудистого гомеостаза. Минералокортикостероиды оказывают влияние на объем внутрисосудистой жидкости путем регуляции внеклеточной концентрации Na^+ . При дефиците минералокортикостероидов, например при врожденной гиперплазии коры надпочечников, сопровождающейся потерей солей, потеря Na^+ через почки и последующее уменьшение количества жидкости приводят к снижению ОЦК, затем и СВ, а в дальнейшем — к развитию шока. Глюкокортикостероиды реализуют свое влияние на сердечно-сосудистую систему, главным образом усиливая чувствительность сердца и сосудов к воздействию эндогенных катехоламинов. Быстрое увеличение АД в раннем постнатальном периоде было обусловлено созреванием гладких мышц сосудов и их реакцией на эндогенные катехоламины, снижением выработки преобладающих во внутриутробном периоде гормонов, обладающих

эффектом вазодилатации, изменением экспрессии различных типов сосудистых рецепторов ангиотензина II, накоплением коллагена и эластана в крупных артериях [61–63]. Глюкокортикостероиды также могут играть определенную роль в увеличении АД путем усиления экспрессии рецепторов ангиотензина II и синтеза коллагена в сосудистой стенке [64]. Учитывая важную роль кортикостероидов (глюко- и минералокортикостероидов) в стабильном функционировании сердечно-сосудистой системы, неудивительно, что дефицит данных гормонов имеет большое значение в патогенезе шока и развитии резистентности к вазопрессорным/инотропным препаратам.

У недоношенных новорожденных незрелая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Предполагается, что организм недоношенных детей способен продуцировать достаточное количество глюко- и минералокортикостероидов для обеспечения потребностей, необходимых для роста и метаболизма, до того момента, пока организм не подвергается воздействию стресса. При тяжелом стрессе организм новорожденного может оказаться неспособным поддерживать адекватный ответ на стрессовую ситуацию. Данное состояние получило название *относительной надпочечниковой недостаточности*. Несмотря на то что концепция подтверждена все увеличивающимся количеством научных исследований, истинная причина относительной надпочечниковой недостаточности не установлена.

В исследовании Наппа и соавт. [65] было продемонстрировано наличие нормальной ответной реакции у новорожденных с ЭНМТ на введение кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH) и секретируемый в ответ адrenокортикотропный гормон (АСТН). Исследователи пришли к заключению, что неспособность к адекватной ответной реакции на стресс у некоторых недоношенных новорожденных может быть связана с неспособностью экстремально незрелого мозга распознавать стрессовую ситуацию либо с недостаточной секрецией гипоталамусом CRH. Напротив, Ng и соавт. [66] обнаружили выраженное снижение уровня кортизола при нормально секретируемом АСТН в ответ на введение CRH у недоношенных новорожденных с гипотонией, резистентной к вазопрессорным/инотропным препаратам. С помощью теста со стимуляцией CRH были изучены особенности функции системы гипофиз–надпочечники в большой группе недоношенных новорожденных с ОНМТ [67]. На фоне гипотонии у недоношенных новорожденных с ОНМТ, нуждающихся в применении вазопрессоров, в отличие от группы с нормальными показателями АД, отмечены повышенная продукция АСТН и низкие уровни кортизола. Приведенные данные свидетельствуют о том, что даже у недоношенных новорожденных с ОНМТ гипофиз обладает достаточной зрелостью, необходимой для адекватной секреции АСТН. Основная причина относительной надпочечниковой недостаточности — неспособность надпочечников адекватно увеличивать продукцию глюко- и минералокортикостероидов в ответ на увеличение секреции АСТН.

Абсолютную надпочечниковую недостаточность крайне редко диагностируют в неонатальном периоде, но относительная надпочечниковая недостаточность — сравнительно типичное состояние, особенно для недоношенных новорожденных с ОНМТ. Относительная надпочечниковая недостаточность — это обычно низкий общий уровень кортизола в сыворотке, не соответствующий степени тяжести состояния пациента. Однако не существует единого мнения относительно должных значений уровня кортизола.

У взрослых уровень кортизола в сыворотке используют в качестве диагностического критерия относительной надпочечниковой недостаточности. При заместительной гормональной терапии уровень кортизола ниже 15 мкг/дл традиционно рассматривают как диагностический критерий относительной надпочечниковой недостаточности у взрослых [68]. В неонатологии в качестве нижней границы нормы некоторые исследователи рассматривают 5 мкг/дл, в то время как другие при постановке диагноза «относительная надпочечниковая недостаточность» у новорожденных используют рекомендованное для взрослых значение 15 мкг/дл [69, 70]. Однако однократное определение уровня кортизола в сыворотке при диагностике относительной надпочечниковой недостаточности в неонатальном периоде не вполне оправданно, главным образом из-за значительных колебаний уровня этого гормона у новорожденных [65, 67, 71–77]. Кроме того, уровни кортизола в сыворотке зависят как от гестационного, так и от постнатального возраста. Существует обратная взаимосвязь между гестационным и постнатальным возрастом и уровнем кортизола в сыворотке, которая сохраняется в течение минимум 3 мес после родов [78–81]. Не менее важно учитывать, что свободный кортизол (активная форма гормона) обладает большей биологической активностью в сравнении со связанной формой этого гормона. Поскольку большая часть кортизола в сосудистом русле находится в связанном состоянии с глобулином и альбумином, различия в концентрации данных транспортных белков могут оказывать существенное влияние на содержание свободного кортизола [82]. И наоборот, общий уровень гормона в сыворотке крови может меняться, не влияя на концентрацию свободного кортизола [82].

В физиологических условиях соотношение общего и свободного кортизола в сыворотке у взрослых и новорожденных также различное. У взрослых свободный кортизол составляет около 10% общего уровня кортизола в сыворотке, в то время как у новорожденных данный показатель находится в пределах от 20 до 30% [78]. На относительное содержание свободного кортизола в сыворотке крови влияют тяжелые заболевания. У тяжело больных взрослых относительное содержание свободного кортизола в сыворотке может увеличиваться до 3 раз по сравнению со здоровыми [82].

В недавно опубликованном исследовании Ng и соавт. [67] продемонстрирована взаимосвязь между уровнем кортизола в сыворотке и наименьшими значениями АД, зарегистрированными в раннем постнатальном периоде у новорожденных с ОНМТ. Согласно результатам этого исследования, на данную взаимосвязь не влиял гестационный возраст, а между уровнями кортизола в сыворотке и максимальной и суммарной дозами инотропных препаратов обнаружена обратная корреляция. Однако исследователи отметили, что границы значений кортизола в сыворотке у новорожденных с ОНМТ при нормальных показателях АД и гипотонии частично перекрывают друг друга. Результаты свидетельствуют, что определить конкретный уровень кортизола в сыворотке, ниже которого следует ставить диагноз «надпочечниковая недостаточность», довольно затруднительно.

Помимо сердечно-сосудистой недостаточности незрелость гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у недоношенных ассоциируется с большей частотой таких осложнений, как ОАП и бронхолегочная дисплазия (БЛД) [72, 83, 84]. Учитывая значение глюкокортикостероидов в регуляции АД и сердечно-сосудистого гомеостаза,

неудивительно, что у новорожденных с ОНМТ в случае выявления артериальной гипотонии, резистентной к инотропным препаратам, следует подозревать надпочечниковую недостаточность. Однако результаты последних опубликованных исследований свидетельствуют, что относительная надпочечниковая недостаточность может развиваться и у новорожденных, родившихся в срок либо с гестационным возрастом, близким к доношенности. Среди новорожденных такой группы, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВА) и получающих поддержку вазопрессорными/инотропными препаратами, не менее чем у 50% уровень кортизола в сыворотке ниже 15 мкг/дл [70]. Интересны результаты последних исследований, в которых отмечается, что определенные патологические состояния, в частности врожденная диафрагмальная грыжа, являются для доношенных новорожденных факторами, предрасполагающими к развитию надпочечниковой недостаточности [85]. Однако, как указывалось ранее, большее количество недоношенных новорожденных имеет низкие уровни кортизола в сыворотке. Например, Korte и соавт. [69] обнаружили, что у 76% новорожденных с ОНМТ уровень кортизола был менее 15 мкг/дл. В заключение следует добавить, что данные исследований, в которых продемонстрирована нормализация функции сердечно-сосудистой системы и показателей АД в ответ на введение небольших доз кортикостероидов, представляют собой дополнительное подтверждение роли надпочечниковой недостаточности в патогенезе гипотонии у новорожденных, особенно недоношенных [66, 86–92].

Уменьшение количества адренергических рецепторов

В результате длительной стимуляции рецепторов и воздействия агонистов первоначально снижается их чувствительность, а затем уменьшается и их количество. Данный феномен достаточно хорошо изучен на примере β - и α -адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы. Сначала снижение чувствительности рецептора наблюдается в течение нескольких секунд либо минут после лигандопродолженной активации. Данный процесс сопровождается фосфорилированием фрагмента рецептора, находящегося на внутренней стороне клеточной мембраны, в клеточном цитозоле, вследствие чего изменяется молекулярная структура рецептора. Это, в свою очередь, приводит к разрыву связи рецептора с его структурным G-белком. Если стимуляция продолжается, происходит обратимый процесс эндоцитоза неповрежденных рецепторов. Однако если взаимодействие с лигандом продолжается в течение нескольких часов, количество рецепторов на поверхности клеточной мембраны уменьшается за счет активации лизосомальных механизмов, приводящих к разрушению молекулярной структуры рецептора. Для восстановления необходим синтез новых молекул рецептора. Данный феномен продолжается обычно в течение многих часов и усиливается за счет воздействия глюкокортикостероидов на геном клетки [89, 93–95].

Уменьшение количества адренергических рецепторов в сердечно-сосудистой системе в настоящее время рассматривают как один из механизмов, участвующих в патогенезе гипотонии, резистентной к вазопрессорным/инотропным препаратам. Была неоднократно продемонстрирована нормализация функции сердечно-сосудистой системы у пациентов с резистентной гипотонией на фоне применения стероидов. Этот факт косвенно подтверждает участие феномена по-

тери клеточных рецепторов в развитии резистентной к вазопрессорам гипотонии. Кроме того, это также наглядно отражает клиническую значимость и прикладной характер фундаментального изучения влияния глюкокортикостероидов на геном клетки в процессе регуляции экспрессии адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы [94, 95]. Интересно, что потребность в вазопрессорных препаратах снижается в течение 6–12 час после введения кортикостероидов (рис. 1–4), при этом данный временной интервал необходим для биосинтеза новых рецепторов [89, 90]. Следует отметить, что положительное влияние стероидов на сердечно-сосудистую систему не только увеличивает количество адренергических рецепторов. Многочисленные геномные и негеномные механизмы действия стероидов, в частности глюко- и минералокортикостероидов, включают угнетение синтеза iNOS, увеличение экспрессии рецепторов ангиотензина II в миокарде, повышение доступности Ca^{2+} во внутриклеточной жидкости гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, угнетение процессов разрушения и обратного захвата молекул норадреналина и адреналина, снижение синтеза простаглицлина [89, 96–98].

Процесс уменьшения количества адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы достаточно хорошо изучен у взрослых, а также описано большое количество клинических наблюдений, подтверждающих наличие данного феномена у новорожденных. Однако последние исследования на животных ставят под сомнение присутствие данных процессов в сердечно-сосудистой системе в раннем неонатальном периоде. Autman и соавт. [99] изучали последствия кратковременной и длительной стимуляции β -адренергических рецепторов на новорожденных крысах. Исследователи обнаружили, что в неонатальном периоде чувствительность β -адренергических рецепторов снижается в большинстве тканей, однако не во всех. Например, β -адренергические рецепторы печени быстро теряют свою чувствительность. В то же время β -агонисты не способны понизить чувствительность сердечных β -адренергических рецепторов в неонатальном

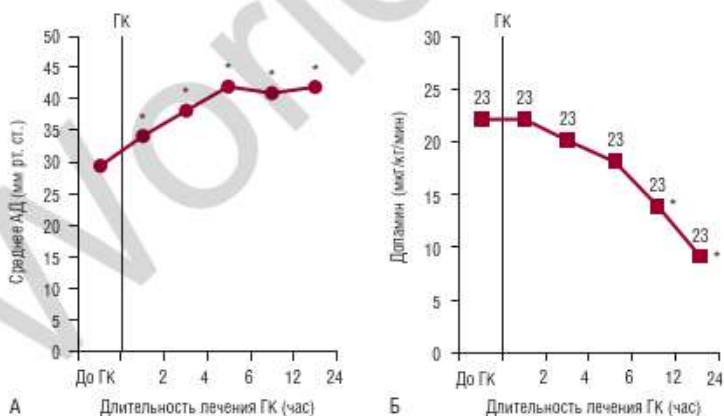


РИС. 1–4 Повышение среднего артериального давления (АД) (А) и снижение потребности в допамине (Б) в ответ на лечение низкими дозами гидрокортизона (ГК) у недоношенных новорожденных ($n = 23$) с гипотонией, резистентной к вазопрессорным препаратам. * $p < 0,05$ vs контроль [89].

периоде и оказать влияние на метаболические процессы через воздействие на аденилатциклазу. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в области физиологии сердечно-сосудистой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной главе были рассмотрены этиология, клинические фазы, проявления и патофизиология неонатального шока. Особое внимание уделено клиническим и экспериментальным исследованиям, посвященным проблеме становления гемодинамики. Несмотря на то что в течение последних лет патофизиология неонатального шока изучена достаточно глубоко, практическое применение результатов данных исследований ограничено в первую очередь недостаточным количеством крупномасштабных, правильно спланированных рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке влияния патогенетически обоснованного лечения на неонатальную смертность и заболеваемость в различные возрастные периоды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Seri I: Circulatory support of the sick newborn infant. In: Levene MI, Evans N and Archer N (eds). London: WB Saunders; 2001: 85–95.
2. Nuntanarumit P, Yang W and Bada-Ellzey HS: Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol.* 26:1999; 981–996.
3. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H and Falner B: Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J Perinatol.* 15:1995; 470–479.
4. Munro MJ, Walker AM and Barfield CP: Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics.* 114:2004; 1591–1596.
5. Victor S, Marson AG, Appleton RE, Beirne M and Weindling AM: Relationship between blood pressure, cerebral electrical activity, cerebral fractional oxygen extraction, and peripheral blood flow in very low birth weight newborn infants. *Pediatr Res.* 59:2006; 314–319.
6. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R and Volpe JJ: Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics.* 106:2000; 625–632.
7. Tyszczyk L, Meek J, Elwell C and Wyatt JS: Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics.* 102:1998; 337–341.
8. Kissack CM, Garr R, Wardle SP and Weindling AM: Cerebral fractional oxygen extraction in very low birth weight infants is high when there is low left ventricular output and hypocarbia but is unaffected by hypotension. *Pediatr Res.* 55:2004; 400–405.
9. Seri I and Evans J: Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr.* 13:2001; 116–123.
10. Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S and Richardson DK: Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol.* 21:2001; 272–278.
11. Bauer K, Linderkamp O and Versmold HT: Systolic blood pressure and blood volume in preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Edn.* 70:1994; F230–F231.
12. Barr PA, Bailey PE, Summers J and Cassidy G: Relation between arterial blood pressure and blood volume and effect of infused albumin in sick preterm infants. *Pediatrics.* 60:1977; 282–289.
13. Wright IM and Goodall SR: Blood pressure and blood volume in preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Edn.* 70:1994; F230–F231.
14. Gill AB and Weindling AM: Randomised controlled trial of plasma protein fraction versus dopamine in hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child.* 69:1993; 284–287.
15. Lundstrom K, Pryds O and Greisen G: The haemodynamic effects of dopamine and volume expansion in sick preterm infants. *Early Hum Dev.* 57:2000; 157–163.
16. Anderson PA: The heart and development. *Semin Perinatol.* 20:1996; 482–509.

17. Noori S and Seri I: Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev.* 81:2005; 399–404.
18. Rowland DG and Gutgesell HP: Noninvasive assessment of myocardial contractility, preload, and afterload in healthy newborn infants. *Am J Cardiol.* 75:1995; 818–821.
19. Kluckow M and Evans N: Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Edn.* 82:2000; F188–F194.
20. Kehrer M, Blumenstock G, Ehehalt S, Goelz R, Poets C and Schoning M: Development of cerebral blood flow volume in preterm neonates during the first two weeks of life. *Pediatr Res.* 58:2005; 927–930.
21. Noori S, Friedlich P and Seri I: Pathophysiology of neonatal shock. In: Polin RA, Fox WW and Abman S (eds). *Fetal and Neonatal Physiology*, third edn. Philadelphia: WB Saunders; 2003; 772–782.
22. Reuss ML and Rudolph AM: Distribution and recirculation of umbilical and systemic venous blood flow in fetal lambs during hypoxia, third edn. *J Dev Physiol.* 2:1980; 71–84.
23. Davies JM and Tweed WA: The regional distribution and determinants of myocardial blood flow during asphyxia in the fetal lamb. *Pediatr Res.* 18:1984; 764–767.
24. Kuhnert M, Seelbach-Goebel B and Butterwegge M: Predictive agreement between the fetal arterial oxygen saturation and scalp pH: results of the German multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 178:1998; 330–335.
25. Gunes T, Ozturk MA, Koklu SM, Narin N and Koklu E: Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta Paediatr.* 94:2005; 1638–1643.
26. Trevisanuto D, Picco G and Golin R, et al.: Cardiac troponin I in asphyxiated neonates. *Biol Neonate.* 89:2006; 190–193.
27. Gaze DC and Collinson PO: Interpretation of cardiac troponin measurements in neonates — the devil is in the details. *Biol Neonate.* 89:2006; 194–196.
28. Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Hodgman JE and Gadzinowski J: Usefulness of cardiac troponin T and echocardiography in the diagnosis of hypoxic myocardial injury of full-term neonates. *Biol Neonate.* 88:2005; 19–23.
29. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA and Wu PY: Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr.* 107:1985; 781–785.
30. Barberi I, Calabro MP and Cordaro S, et al.: Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations. *Eur J Pediatr.* 158:1999; 742–747.
31. Seri I and Noori S: Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev.* 81:2005; 405–411.
32. Landry DW and Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 345:2001; 588–595.
33. Quayle JM, Nelson MT and Standen NB: ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev.* 77:1997; 1165–1232.
34. Murphy ME and Brayden JE: Nitric oxide hyperpolarizes rabbit mesenteric arteries via ATP-sensitive potassium channels. *J Physiol.* 486:1995; 47–58.
35. Vanelli G, Hussain SN, Dimori M and Aguggini G: Cardiovascular responses to glibenclamide during endotoxaemia in the pig. *Vet Res Commun.* 21:1997; 187–200.
36. Gardiner SM, Kemp PA, March JE and Bennett T: Regional haemodynamic responses to infusion of lipopolysaccharide in conscious rats: effects of pre- or post-treatment with glibenclamide. *Br J Pharmacol.* 128:1999; 1772–1778.
37. Warrillow S, Egi M and Bellomo R: Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study of a potassium channel blocker in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 34:2006; 980–985.
38. Oliver JA and Landry DW: Potassium channels and septic shock. *Crit Care Med.* 34:2006; 1255–1257.
39. Fink MP: Therapeutic options directed against platelet activating factor, eicosanoids and bradykinin in sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 41:1998; 81–94.
40. Arons MM, Wheeler AP and Bernard GR, et al.: Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med.* 27:1999; 699–707.
41. Feuerstein G, Zerbe RL, Meyer DK and Kopin IJ: Alteration of cardiovascular, neurogenic, and humoral responses to acute hypovolemic hypotension by administered prostacyclin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 4:1982; 246–253.
42. Machiedo GW, Warden MJ, LoVerme PJ and Rush BF: Hemodynamic effects of prolonged infusion of prostaglandin E1 (PGE1) after hemorrhagic shock. *Adv Shock Res.* 8:1982; 171–176.
43. Reines HD, Halushka PV, Cook JA, Wise WC and Rambo W: Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *Lancet.* 2:1982; 174–175.

44. Ball HA, Cook JA, Wise WC and Halushka PV: Role of thromboxane, prostaglandins and leukotrienes in endotoxic and septic shock. *Intensive Care Med.* 12:1986; 116–126.
45. Rubanyi GM: Nitric oxide and circulatory shock. *Adv Exp Med Biol.* 454:1998; 165–172.
46. Liu S, Adcock IM, Old RW, Barnes PJ and Evans TW: Lipopolysaccharide treatment in vivo induces widespread tissue expression of inducible nitric oxide synthase mRNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 196:1993; 1208–1213.
47. Taylor BS and Geller DA: Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock.* 13:2000; 413–424.
48. Titheradge MA: Nitric oxide in septic shock. *Bioclim Biophys Acta.* 1411:1999; 437–455.
49. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S and Janosky J: Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 26:1998; 157–162.
50. Carcillo JA: Nitric oxide production in neonatal and pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 27:1999; 1063–1065.
51. Barrington KJ, Etches PC and Schulz R, et al.: The hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and endogenous nitric oxide synthesis blockade in newborn piglets during infusion of heat-killed group B streptococci. *Crit Care Med.* 28:2000; 800–808.
52. Mitaka C, Hirata Y and Ichikawa K, et al.: Effects of nitric oxide synthase inhibitor on hemodynamic change and O₂ delivery in septic dogs. *Am J Physiol.* 268(5 Pt 2):1995; H2017–H2023.
53. Grover R, Zaccardelli D, Colice G, Guntupalli K, Watson D and Vincent JL: An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. *Crit Care Med.* 27:1999; 913–922.
54. Mitaka C, Hirata Y, Yokoyama K, Makita K and Imai T: A selective inhibitor for inducible nitric oxide synthase improves hypotension and lactic acidosis in canine endotoxic shock. *Crit Care Med.* 29:2001; 2156–2161.
55. Rozenfeld V and Cheng JW: The role of vasopressin in the treatment of vasodilation in shock states. *Ann Pharmacother.* 34:2000; 250–254.
56. Robin JK, Oliver JA and Landry DW: Vasopressin deficiency in the syndrome of irreversible shock. *J Trauma.* 54:2003; S149–S154.
57. Landry DW and Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 345:2001; 588–595.
58. Landry DW, Levin HR and Gallant EM, et al.: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* 95:1997; 1122–1125.
59. Liedel JL, Meadow W, Nachman J, Koogler T and Kahana MD: Use of vasopressin in refractory hypotension in children with vasodilatory shock: five cases and a review of the literature. *Pediatr Crit Care Med.* 3:2002; 15–18.
60. Malay MB, Ashton JL and Dahl K, et al.: Heterogeneity of the vasoconstrictor effect of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med.* 32:2004; 1327–1331.
61. Cox BE and Rosenfeld CR: Ontogeny of vascular angiotensin II receptor subtype expression in ovine development. *Pediatr Res.* 45:1999; 414–424.
62. Kaiser JR, Cox BE, Roy TA and Rosenfeld CR: Differential development of umbilical and systemic arteries. I. ANG II receptor subtype expression. *Am J Physiol.* 274:1998; R797–R807.
63. Bendeck MP and Langille BL: Rapid accumulation of elastin and collagen in the aortas of sheep in the immediate perinatal period. *Circ Res.* 69:1991; 1165–1169.
64. Leitman DC, Benson SC and Johnson LK: Glucocorticoids stimulate collagen and noncollagen protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Cell Biol.* 98:1984; 541–549.
65. Hanna CE, Keith LD and Colasurdo MA, et al.: Hypothalamic pituitary adrenal function in the extremely low birth weight infant. *J Clin Endocrinol Metab.* 76:1993; 384–387.
66. Ng PC, Lam CWK and Fok TF, et al.: Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Edn.* 84:2001; F122–F124.
67. Ng PC, Lee CH, Lam CWK, Ma KC, Chan IH and Wong E: Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Edn.* 89:2004; F119–F126.
68. Cooper MS and Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 348:2003; 727–734.
69. Korte C, Styne D, Merritt TA, Mayes D, Wertz A and Helbock HJ: Adrenocortical function in the very low birth weight infant: improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr.* 128:1996; 257–263.
70. Fernandez E, Schrader R and Watterberg K: Prevalence of low cortisol value in term and nearterm infants with vasopressor-resistant hypotension. *J Perinatol.* 25:2005; 114–118.

71. Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS, Mayes DM and Richman RA: Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 78:1994; 266–270.
72. Watterberg KL and Scott SM: Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 95:1995; 120–125.
73. Jett PL, Samuels MH and McDaniel PA, et al.: Variability of plasma cortisol levels in extremely low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:1997; 2921–2925.
74. Hanna CE, Jett PL, Laird MR, Mandel SH, LaFranchi SH and Reynolds JW: Corticosteroid binding globulin, total serum cortisol, and stress in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol.* 14:1997; 201–204.
75. Ng PC, Wong GWK and Lam CWK, et al.: The pituitary–adrenal responses to exogenous human corticotropin-releasing hormone in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:1997; 797–799.
76. Procianny RS, Cecin SKG and Pinheiro CEA: Umbilical cord cortisol and prolactin levels in preterm infants; Relation to labour and delivery. *Acta Paediatr Scand.* 72:1983; 713–716.
77. Terrone DA, Smith LG, Wolf EJ, Uzbay LA, Sun S and Miller RC: Neonatal effects and serum cortisol levels after multiple courses of maternal corticosteroids. *Obstet Gynecol.* 90:1997; 819–823.
78. Rokicki W, Forest MG, Loras B, Bonnet H and Bertand J: Free cortisol of human plasma in the first three months of life. *Biol Neonate.* 57:1990; 21–29.
79. Wittekind CA, Arnold JD, Leslie GI, Luttrell B and Jones MP: Longitudinal study of plasma ACTH and cortisol in very low birth weight infants in the first 8 weeks of life. *Early Hum Dev.* 33:1993; 191–200.
80. Goldkrand JW, Schulte RL and Messer RH: Maternal and fetal plasma cortisol levels at parturition. *Obstet Gynecol.* 47:1976; 41–45.
81. Scott SM and Watterberg KL: Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res.* 37:1995; 112–116.
82. Hamrahian AH, Oseni TS and Arafah BM: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 350:2004; 1629–1638.
83. Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C, Gifford KL and Cook KL: Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 105:2000; 320–324.
84. Watterberg KL, Gerdes JS and Cole CH, et al.: Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia; a multicenter trial. *Pediatrics.* 114:2004; 1649–1657.
85. Pittinger TP and Sawin RS: Adrenocortical insufficiency in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot study. *J Pediatr Surg.* 35:2000; 223–225.
86. Helbock HJ, Insoft RM and Conte FA: Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics.* 92:1993; 715–717.
87. Fauser A, Pohlandt F, Bartmann and Gortner L: Rapid increase of blood pressure in extremely low birth weight infants after a single dose of dexamethasone. *Eur J Pediatr.* 152:1993; 354–356.
88. Gaissmaier RE and Pohlandt F: Single dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr.* 134:1999; 701–705.
89. Seri I, Tan R and Evans J: Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics.* 107:2001; 1070–1074.
90. Noori S, Siassi B, Durand M, Acherman R, Sardesai S and Ramanathan R: Cardiovascular effects of low-dose dexamethasone in very low birth weight neonates with refractory hypotension. *Biol Neonate.* 89:2006; 82–87.
91. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B and Seri I: Hemodynamic changes after low-dose hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics.* 118: 2006; 1456–146
92. Ng PC, Lee CH and Bnur FL, et al.: A double-blind, randomized, controlled study of a “stress dose” of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics.* 117:2006; 367–375.
93. Tsao P and von Zastrow M: Downregulation of G protein-coupled receptors. *Curr Opin Neurobiol.* 10:2000; 365–369.
94. Davies AO and Lefkowitz RJ: Regulation of beta-adrenergic receptors by steroid hormones. *Annu Rev Physiol.* 46:1984; 119–130.
95. Hadcock JR and Malbon CC: Regulation of beta adrenergic receptor by permissive hormones: glucocorticoids increase steady-state levels of receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 85:1988; 8415–8419.
96. Radomski MW, Palmer RMJ and Moncada S: Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 87:1990; 10043–10047.

97. Wehling M: Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol.* 59:1997; 365–393.
98. Segar JL, Bedell K, Page WV, Mazursky JE, Nuyt AM and Robillard JE: Effect of cortisol on gene expression of the renin–angiotensin system in fetal sheep. *Pediatr Res.* 37:1995; 741–746.
99. Auman JT, Seidler FJ, Tate CA and Slotkin TA: Are developing beta-adrenoceptors able to desensitize? Acute and chronic effects of beta-agonists in neonatal heart and liver. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 283:2002; R205–R217.

Глава 2

Ауторегуляция кровотока в жизненно важных и других органах новорожденных

Gorm Greisen

Регуляция тонуса артерий

Мозговой кровоток

Кровоснабжение других органов

Распределение сердечного выброса у здорового новорожденного

**Распределение сердечного выброса при фетальном рефлексе
«нырлящика»**

Распределение сердечного выброса при неонатальном шоке

Другие клинические варианты состояния новорожденного

Для большинства органов главная роль адекватной перфузии заключается в доставке субстрата для обеспечения клеточного энергетического обмена, а конечная цель — поддержание внутри клетки необходимой концентрации соединений, обладающих высоким энергетическим потенциалом: АТФ и креатинфосфата. Как правило, наиболее востребованный субстрат — это кислород. Соответственно, кровоток в органах зависит от энергетической потребности конкретной ткани. Например, в головном мозге во время максимального возбуждения при судорогах происходит трехкратное усиление кровотока, в то время как при максимально интенсивной мышечной работе кровоток в скелетных мышцах увеличивается до 8 раз. К тому же для некоторых органов, например головного мозга, сердца и печени, в покое необходим более высокий уровень оксигенации, а следовательно, и кровоток в них существенно выше по сравнению с другими. Наконец, перфузия кожи может существенно превышать метаболические потребности, т.к. увеличение кровотока в коже играет важную роль в процессе терморегуляции. Действительно, при повышении температуры тела кровоток в коже может увеличиваться почти в 4 раза, при этом энергетические потребности ткани не возрастают.

Энергетические потребности развивающегося организма существенно увеличены — примерно на 40%. Для обеспечения процесса роста необходим синтез новых белков и жиров, но при этом энерге-

тический обмен и, в частности, оксигенация тканей существенно не увеличиваются.

При снижении кровотока в тканях до критических значений включается каскад защитных механизмов. Во-первых, увеличивается экстракция кислорода из крови. В нормальных условиях экстрагируется около 30% кислорода, что соответствует сатурации гемоглобина кислородом в венозной крови (SvO_2) от 65 до 70%. Экстракция кислорода может увеличиваться до 50–60%, что приводит к снижению SvO_2 до 40–50%. Это соответствует величине парциального давления кислорода от 3 до 4 кПа в венозном русле или в дистальных отделах капилляров. Данные значения являются критическими для обеспечения диффузии молекул кислорода из просвета капилляра к клетке и клеточным митохондриям (рис. 2–1). Во-вторых, анатомия микросудистого русла и патофизиологические особенности субклинически

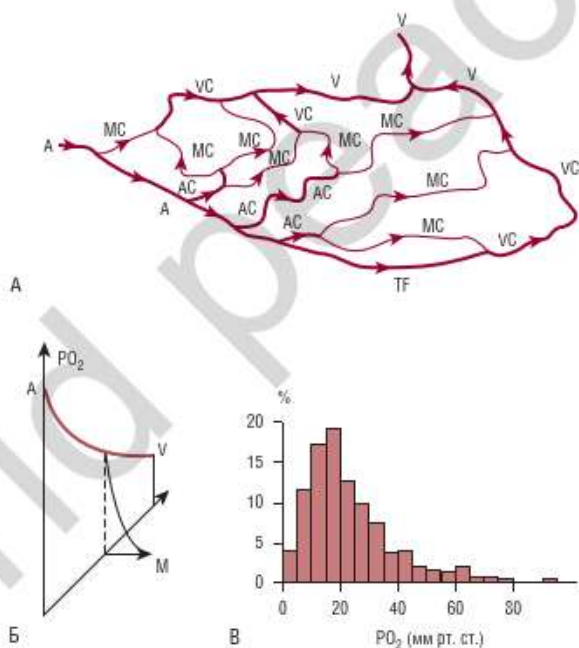


РИС. 2–1 (А) Схема капиллярной сети. (Б) Трехмерная графическая схема, иллюстрирующая изменения градиента PO_2 в направлении от артериального (А) к венозному (V) отделу капиллярной сети и радиальный градиент PO_2 в окружающей ткани в направлении митохондрий (М). Ось Y: PO_2 ; ось X: расстояние по длине капиллярной сети (обычно 1000 мкм); ось Z: ширина фрагмента ткани (обычно 50 мкм). (В) Кривая распределения PO_2 в ткани, установленная с использованием микроэлектродов. Значение PO_2 в ткани обычно находится в пределах от 10 до 30 мм рт. ст. (1,5–4,5 кПа), однако вблизи артериального отдела капиллярной сети уровни PO_2 обычно близки к нулю. Клетки, существующие в условиях наименьших значений PO_2 , определяют порог ишемии тканей, в частности, это клетки, максимально удаленные от венозного отдела капиллярной сети. Микросудистые факторы (например, плотность капилляров и распределение крови в капиллярной сети) имеют огромное значение в обеспечении тканей кислородом. А — артерия; АС — артериальный капилляр; МС — смешанный капилляр; PO_2 — парциальное давление кислорода; ТФ — общий кровоток; V — вена; VC — венозный капилляр.

протекающих процессов имеют важное значение в конечных фазах снабжения ткани кислородом. Когда клетка испытывает недостаток кислорода, ее рост прекращается, нарушаются функции всего органа и в дальнейшем под угрозу ставится жизнь клетки, а следовательно, и всего органа (рис. 2–2). Для описания неадекватного кровообращения, т.е. неспособного обеспечить нормальные функции клетки, используют термин «ишемия». Поскольку в ответ на недостаточное обеспечение кислородом включается целый каскад компенсаторных клеточных механизмов, следовательно, существует несколько пороговых уровней ишемии.

Низшие виды млекопитающих обладают способностью к «централизации кровообращения» во время стресса. Такую особенность перераспределения кровотока часто называют рефлексом «ныряльщика». Этот феномен идентичен адаптации кровообращения у тюленей во время ныряния, причем данный процесс позволяет морским млекопитающим находиться под водой в течение 20 мин и более. Происходит снижение кровоснабжения кожи, скелетных мышц, почек, печени и некоторых других органов для дополнительного обеспечения кислородом жизненно важных органов — головного мозга, сердца и надпочечников. Подобная ситуация наблюдается во время родов при нарушении трансплацентарного переноса кислорода вследствие сокращений матки, что многократно исследовали на зародышах овец. Именно этот механизм обеспечивает длительное пассивное выживание организма в критической жизненной ситуации. Для сравнения: у высших наземных млекопитающих реакция на стресс по принципу «сражаться или бежать» достигается за счет длительной интенсивной работы скелетных мышц.



РИС. 2–2 Уровни защиты при недостаточном поступлении кислорода. Во-первых, при снижении АД за счет включения механизмов ауторегуляции кровотока в органах снижается сосудистое сопротивление, что поддерживает перфузию органа практически на неизменном уровне. Если АД снижается ниже уровня, обеспечивающего адекватную работу механизмов ауторегуляции, либо данные механизмы повреждены вследствие заболевания или незрелости, кровоснабжение ткани нарушается. На данном этапе существенно увеличивается утилизация кислорода буквально из каждого миллилитра крови. Такой компенсаторный механизм работает до достижения минимальных показателей SvO_2 , либо минимальных значений давления кислорода для конечных отделов капиллярной сети. Этот процесс определяется микрососудистыми факторами (см. рис. 2–1). По мере истощения данного механизма, когда предел утилизации кислорода достигает минимальных значений, пограничные клетки переходят в режим анаэробного обмена (увеличиваются потребление глюкозы и продукция лактата) с целью обеспечения своих метаболических потребностей. Если данные компенсаторные механизмы неэффективны, то потребление кислорода снижается до уровня, обеспечивающего только процессы роста и поддержания морфологической целостности клетки, при этом функция органа выключается. Однако утрата функции жизненно важными органами (например, головным мозгом, сердцем и надпочечниками) крайне опасна для жизни организма в целом. В остальных органах процессы роста и развития могут быть затронуты при условии длительного пребывания в критическом состоянии. Острая гибель и некроз клетки встречаются только при нарушении жизненно важных внутриклеточных процессов. При этом клетка не способна обеспечить постоянство мембранного потенциала и морфофункциональной целостности.

Поток крови идет в направлении сосудистого русла с наиболее низкой резистентностью. Скорость внутрисердечного кровотока весьма высока, в результате кинетическая энергия крови также играет определенную роль в процессе кровообращения. Однако значение данного механизма в периферическом кровотоке минимально. Органы и ткани кровоснабжаются равномерно, а кровообращение в тканях представляет собой результат разницы (градиента) давления между артериальным и венозным руслом, что называют перфузионным давлением. Сосудистое сопротивление определяется относительно небольшим диаметром кровеносных сосудов, в частности мелких артерий и артериол, а также вязкостью крови. Регуляция кровотока в органах осуществляется за счет изменения диаметра сосудистого просвета, а именно путем изменения тонуса гладких мышц стенки артерий. Факторы, оказывающие влияние на сосудистое сопротивление, обычно подразделяют на 4 категории: АД, химические (PCO_2 и PO_2 — парциальное давление углекислого газа и кислорода соответственно), метаболические (функциональная активация) и нейрогенные. В большинстве исследований изучали церебральные сосуды. Представленная далее информация отражает обнаруженные изменения церебральных сосудов у взрослых млекопитающих, если отсутствуют дополнительные пояснения.

РЕГУЛЯЦИЯ ТОНУСА АРТЕРИЙ

Роль коммуникантных артерий в регуляции сосудистого сопротивления

Традиционно считается, что артериолы — прекапиллярные сосуды с мышечной стенкой и диаметром просвета от 20 до 150 мкм — определяют сосудистое сопротивление, в то время как более крупные артерии рассматривают лишь в качестве пассивных магистралей. Однако это не соответствует действительности. Например, у взрослых кошек давление в малых церебральных артериях (диаметром от 150 до 200 мкм) составляет только 50–60% давления в аорте [1].

Таким образом, реактивность мышечной оболочки всего артериального русла вносит свой вклад в регуляцию кровотока в органах, а преартериолы имеют более важное значение у новорожденных по сравнению с организмом взрослого человека. Во-первых, небольшие размеры тела новорожденного определяют меньший диаметр коммуникантных артерий. Сосудистое сопротивление прямо пропорционально длине сосуда и обратно пропорционально его диаметру, возведенному в четвертую степень. Вследствие этого коммуникантные артерии новорожденного оказывают большее влияние на сосудистое сопротивление. Во-вторых, коммуникантные артерии новорожденных обладают несравненно большей реактивностью. Диаметр сонной артерии (СА) во время асфиксии у доношенных ягнят увеличивается на 75%, при этом диаметр нисходящего отдела аорты уменьшается на 15% [2]. Последнее изменение может только отражать пассивную реакцию эластического сосуда в ответ на снижение АД, в то время как расширение просвета СА представляет собой активный процесс, способствующий снижению сосудистого тонуса. Для сравнения: индуцируемое потоком крови увеличение просвета сосудов предплечья у взрослых составляет около 5%. Поскольку сосудистое сопротивление обратно пропорционально диаметру сосуда, возведенному в

четвертую степень, то результаты, полученные в исследованиях ягнят с асфиксией, показывают, что за счет артериального компонента сосудистое сопротивление в головном мозге снижается на 90% при одновременном увеличении сосудистого сопротивления нижней части тела почти в 2 раза. Кроме того, представленные данные свидетельствуют о том, что оценка кровотока в коммуникантных артериях новорожденных с помощью ультразвуковой доплерографии не лишена потенциальных ошибок.

Реакция артерий на давление

В ответ на повышение внутрисосудистого давления на изолированном сегменте артерии гладкомышечные клетки сосудистой стенки начинают сокращаться. В результате изменяется просвет артерии: уменьшается (при повышении давления) либо увеличивается (при снижении давления). Данный феномен называют *ауторегуляцией кровотока* (рис. 2–3). Клеточные механизмы данного процесса в настоящее время хорошо изучены. Констрикция сосудистой стенки представляет собой характерный миогенный рефлекс, не зависящий от функции сосудистого эндотелия. До известной степени давление способствует повышению мембранного потенциала гладкомышечных клеток, за счет чего осуществляется регуляция активности сосудистых гладкомышечных клеток при участии потенциал-зависимых кальциевых каналов. Тонкие механизмы взаимосвязи механических и химических процессов неизвестны, но установлено, что регуляция потенциала кальциевых каналов осуществляется различными способами [3]. Подробное описание регуляции потенциала кальциевых каналов находится за рамками проблем, рассматриваемых в данной главе, обратим внимание на вовлечение в данный процесс фосфолипаз и активации протеинкиназы C, а также метаболита арахидоновой кислоты 20-НЕТЕ (20-гидроксизикозатетраеновой кислоты) на примере средней артерии головного мозга крыс [4]. Существует и

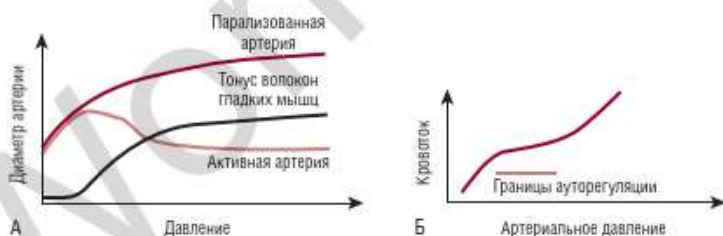


РИС. 2–3 (А) Повышение давления приводит к прогрессивному расширению парализованных артерий (декомпенсации). По мере увеличения давления истощается эластичность артерий и дальнейшее расширение сосуда прекращается, причем данный процесс ограничен наличием коллагена, который также препятствует разрыву стенки сосуда. (Б) Определенным показателям давления соответствуют пропорциональные изменения тонуса гладких мышц. Тонкий механизм данного механического и химического взаимодействия точно не установлен, однако он характерен для всех без исключения гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В функционально активных артериях диаметр просвета сосуда находится в обратной зависимости от АД, даже если его значения выходят за определенные границы. Данный феномен составляет основу артериальной ауторегуляции.

другой механизм регуляции концентрации внутриклеточного кальция, например посредством кальций-зависимых K^+ -каналов. Участие различных видов K^+ -каналов в регуляции мембранного потенциала гладкомышечных клеток отчасти объясняет неодинаковую реакцию артериальной стенки на изменение давления в различных отделах сосудистого русла. Специфичная для конкретного участка сосудистого русла ответная реакция обуславливает уникальный процесс перераспределения крови между жизненно важными и другими органами [5].

Взаимосвязь ауторегуляции и гипоксической вазодилатации

Тонус гладких мышц артерий зависит от многочисленных факторов, каждый из которых вносит свой вклад и определяет уровень сосудистого сопротивления. Среди механизмов, приводящих к расширению сосуда, гипоксия представляет собой наиболее мощный и значимый в физиологическом отношении фактор. Реакция сосудов на O_2 зависит, в частности, от целостности сосудистого эндотелия, обеспечивающего надлежащую выработку необходимого количества NO. Гипоксия также приводит к развитию лактат-ацидоза. Снижение уровня pH отражает взаимодействие O_2 и CO_2 (см. далее). Кроме того, гипоксия снижает мембранный потенциал гладкомышечных клеток за счет прямого и специфического влияния как на кальций-зависимые, так и на АГФ-чувствительные K^+ -каналы, расположенные на поверхности мембраны [6]. В незрелом головном мозге аденозин также является мощным регулятором сосудистых реакций, возникающих в ответ на гипоксию [7]. Клеточные реакции на гипоксию не зависят от внутрисосудистого давления [8]. Тем не менее при низком давлении снижение мембранного потенциала клетки сопровождается только лишь незначительным расширением артерии в дальнейшем. Данный феномен объясняется тем, что при низком сосудистом тоне взаимосвязь мембранного потенциала и тонуса мышц находится на графике за пределами зоны крутого наклона линии (рис. 2–4). Другими словами, при низком перфузионном давлении механизм расширения сосуда уже практически максимально реализован. Таким образом, у новорожденных на фоне гипотонии дополнительное развитие гипоксии не может быть адекватно компенсировано вследствие низкого перфузионного давления. Конечный результат данного процесса — гипоксия/ишемия ткани, способная привести к необратимым повреждениям органов, в частности головного мозга.

Взаимосвязь ауторегуляции и PCO_2

Артерии и артериолы в ответ на гипокапнию сокращаются, а в условиях гиперкапнии — расширяются. Основная часть данной реакции опосредованно регулируется изменением уровня pH, а именно концентрации H^+ . Изменение pH периваскулярной зоны оказывает непосредственное влияние на мембранный потенциал гладкомышечных клеток артерий. Связано это с тем, что внеклеточная концентрация H^+ представляет собой один из основных факторов, определяющих проницаемость клеточной мембраны гладкомышечных клеток для K^+ и участвующий в регуляции потока K^+ из клетки наружу [6]. Таким образом, при снижении уровня pH увеличивается выход K^+ из гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к гиперполяризации

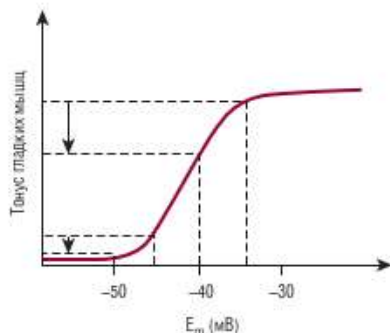


РИС. 2-4 Взаимосвязь между мембранным потенциалом (E_m) и тонусом гладких мышц. Давление оказывает влияние на тонус гладких мышц посредством изменения E_m клеток. Повышение давления способствует увеличению мембранного потенциала (поверхностный E_m становится менее отрицательным), в то время как снижение давления приводит к гиперполяризации клеточной мембраны (E_m становится более отрицательным). Гиперполяризация вызывает расслабление волокон мышц и расширение просвета сосуда. Регулирующее влияние гипоксии обозначено пунктирными линиями и стрелками. При высоких значениях E_m (-35 мВ) его снижение на 5 мВ приводит к значительному снижению тонуса мышц. Таким образом, при высоком АД гипоксемия может быть скомпенсирована за счет расширения просвета сосудов. Однако при низких значениях E_m (гиперполяризации) его снижение, вызванное гипоксией, оказывает существенно меньшее влияние на тонус гладких мышц. Следовательно, при низком АД гипоксемия не может быть адекватно скомпенсирована за счет увеличения кровотока. На тонус мышц могут оказывать влияние путем изменения E_m многочисленные другие факторы. Это взаимосвязанное потенцирующее влияние факторов может быть спрогнозировано.

клеточной мембраны, а затем — к расширению просвета сосуда. Более того, увеличение внеклеточной и, в меньшей степени, внутриклеточной концентрации H^+ уменьшает проводимость потенциал-зависимых кальциевых каналов, что также усиливает процесс расслабления сосудистой стенки [9].

Вазодилатация при гипоксии уменьшается до 50%, когда в головном мозге взрослых крыс блокируется активность синтазы оксида азота [10]. При введении донаторов NO отмечается обратное развитие процессов в ответ на гиперкапнию [11]. Представленные наблюдения убедительно свидетельствуют, что достаточная местная выработка NO крайне необходима для вазодилатации, вызванной изменением pH. Недавно было сделано предположение, что кальций-зависимые и АТФ-чувствительные K^+ -каналы играют основную роль в реакции сосуда на изменение PCO_2 , причем функционирование данных каналов регулируется местной продукцией NO [12].

В меньшей степени изучено значение простаноидов [13, 14] в регуляции сосудистых реакций в ответ на изменение PCO_2 . Установлено, что индометацин нивелирует физиологические изменения кровотока в головном мозге (или других органах), возникающие под влиянием CO_2 у недоношенных новорожденных [15]. Характерно, что подобный эффект представляет собой результат прямого воздействия препарата, не зависящий от угнетения синтеза простаноидов. Данное наблюдение подтверждается тем фактом, что ибупрофен не оказывает подобного действия на изменение кровотока в органах под влиянием CO_2 [16].

Взаимосвязь ауторегуляции и функциональных изменений сосудистого тонуса

В регуляции локального кровообращения с целью приведения его в соответствие метаболическим потребностям участвуют несколько механизмов метаболического контроля кровообращения. Среди данных процессов следует отметить изменения рН, местную продукцию аденозина, АТФ, NO и локальные нейронные механизмы.

Установлено, что в мышечной ткани отсутствует преобладание какого-либо из указанных факторов, т.к. выраженное и весьма быстрое взаимодействие процессов метаболизма и кровотока в органах практически никогда не нарушается, поскольку данные механизмы способны эффективно блокировать друг друга [17]. В регуляции кровотока в головном мозге основная роль, по-видимому, принадлежит астроцитам, оказывающим влияние на уровне нервно-мышечного соединения через периваскулярные синапсы [18]. При этом активируются большинство из указанных механизмов, в частности регуляция перехода K^+ через клеточную мембрану и местная продукция простаноидов, АТФ и аденозина. Среди данных клеточных факторов основная роль принадлежит аденозину [19]. Аденозин свое действие реализует через регуляцию активности кальций-зависимых и АТФ-чувствительных K^+ -каналов.

Опосредованная кровотоком вазодилатация

Эндотелиальные клетки реагируют на ток крови и на давление, оказываемое на стенку сосуда. При этом клетки способны продуцировать NO в ответ на сдвиг давления, возникающий при высокой скорости кровотока. Образующийся NO свободно проникает в ткани путем диффузии и быстро достигает гладкомышечных клеток, расположенных под эндотелием. NO оказывает влияние на K^+ -каналы гладкомышечных клеток посредством цГМФ, представляющего собой второй по значимости медиатор процесса мышечного сокращения, и через каскад последующих реакций. Поскольку NO обладает сосудорасширяющим эффектом, то основной ответ артерии на высокий ток крови — расширение просвета сосуда, или вазодилатация. Таким образом, если в ткани происходят активные процессы (например, мышечное сокращение), то просвет коммуникантных сосудов первоначально расширяется за счет целенаправленных механизмов метаболического контроля кровообращения, что приводит к увеличению кровотока, которое влияет на питающие орган артерии посредством усиления локальной продукции NO. В результате снижается сосудистое сопротивление, что вновь обеспечивает усиление кровотока. Подобный механизм продолжает реализовываться исключительно на локальном уровне, т.к. NO, диффундирующий в кровоток, в большом количестве инактивируется гемоглобином.

Симпатическая нервная система

Циркулирующий в крови адреналин вырабатывается надпочечниками, в то время как норадреналин продуцируется симпатическими нервными окончаниями и островками хромаффинной ткани, расположенной вне надпочечников. Симпатические нервные окончания обнаружены в адвентициальной оболочке почти всех сосудов, а также в волокнах гладких мышц. Адренергические рецепторы также широ-

ко представлены в различных отделах сердечно-сосудистой системы, в т.ч. на гладкомышечных и эндотелиальных клетках.

Существует несколько различных типов адренергических рецепторов. В стенках артерий и миокарде присутствуют главным образом α_1 -адренергические рецепторы, которые имеют по меньшей мере 3 различных варианта. В то же время α_2 -, β_1 - и β_2 -рецепторы присутствуют во всех без исключения типах сосудов и в миокарде. Стимуляция α -рецепторов артерий и вен приводит к вазоконстрикции, в то время как воздействие на β -рецепторы приводит к вазодилатации. На поверхности мембраны одной и той же клетки нередко присутствуют оба типа адренергических рецепторов. Следовательно, реакция данных клеток в ответ на стимуляцию адреналином либо норадреналином определяет количество рецепторов различного типа, экспрессируемых на поверхности клеточной мембраны [20].

Клиническую значимость имеют регуляция ответа адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы на кортикостероидные гормоны, высокая частота относительной надпочечниковой недостаточности у недоношенных новорожденных и новорожденных в критическом состоянии, роль глюко- и минералокортикостероидов в поддержании необходимой чувствительности сердечно-сосудистой системы к эндогенным и экзогенным катехоламинам, уменьшение количества адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы в ответ на увеличение выработки эндогенных либо введение экзогенных катехоламинов при крайне тяжелом состоянии пациента [21–23].

Как правило, артерии и артериолы кожи, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и скелетных мышц сокращаются в ответ на увеличение продукции эндогенных катехоламинов, в то время как аналогичные сосуды сердца и головного мозга не сокращаются и не расслабляются (см. далее). Ответная реакция данного сосуда при этом зависит от его базального тонуса, или тонуса покоя. Более того, чувствительность сосуда к циркулирующему норадреналину может быть ниже, чем чувствительность к норадреналину, вырабатываемому за счет увеличенной активности симпатических нервов, при этом α_1 -рецепторы могут присутствовать в относительно большом количестве на поверхности клеточной мембраны вблизи нервно-мышечных окончаний.

Передача сигналов через адренорецепторы представляет собой сложный процесс, определяемый типом конкретного рецептора. Активация α -адренорецепторов в основном приводит к вазоконстрикции, в первую очередь посредством увеличения высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо. В то же время β -адренорецепторы вызывают вазодилатацию через механизм увеличения продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Однако в действительности происходящий процесс более сложный, а среди других механизмов необходимо отметить изменения трансмембранного транспорта K^+ в ответ на активацию рецепторов и локальный синтез NO.

Наконец, симпатическая нервная система активируется при гипоксии, гипотонии либо гиповолемии путем стимуляции различных хемо- и барорецепторов в стенках сосудов и сосудодвигательном центре. Именно активация симпатической нервной системы играет основную роль в формировании ответных реакций сердечно-сосудистой системы на стресс, а также является основным механизмом реализации рефлекса «нырлястика» при развитии гипоксии/ишемии.

Гуморальные факторы в общей циркуляции

Многочисленные эндогенные вазоактивные факторы, отличные от указанных ранее, также играют определенную роль в чрезвычайно сложном процессе регуляции перфузии органов, например ангиотензин II, аргинин-вазопрессин, вазоинтестинальный пептид, нейропептид гамма, эндотелин-1. Однако ни один из них отдельно не имеет существенного значения в физиологических условиях, за исключением ангиотензина II в регуляции почечной микроциркуляции.

Заключение

Многочисленные факторы, функционируя и взаимодействуя между собой, определяют степень сокращения гладкомышечных клеток сосудов, а следовательно, регулируют тонус артерий и артериол (см. рис. 2–4). Тонкие механизмы описываемых процессов пока остаются неустановленными, особенно в период роста и развития организма. Известны общие принципы и реакции, которые влияют на изменение мембранного потенциала гладкомышечных клеток и концентрацию Ca^{2+} в клеточной цитоплазме. Фосфорилирование легкой цепи миозина, опосредованное киназой легкой цепи миозина кальций/кальмодулин, обуславливает взаимодействие актина и миозина (рис. 2–5). Поражают своим многообразием и сложностью процессы и многочисленные ответные реакции со стороны различных органов, но простого и унифицированного принципа регуляции сосудистого тонуса до настоящего времени не установлено. Кроме того, сложность физиологических механизмов предполагает, что сосудистый тонус и реактивность в конкретном сегменте артерии конкретной ткани могут

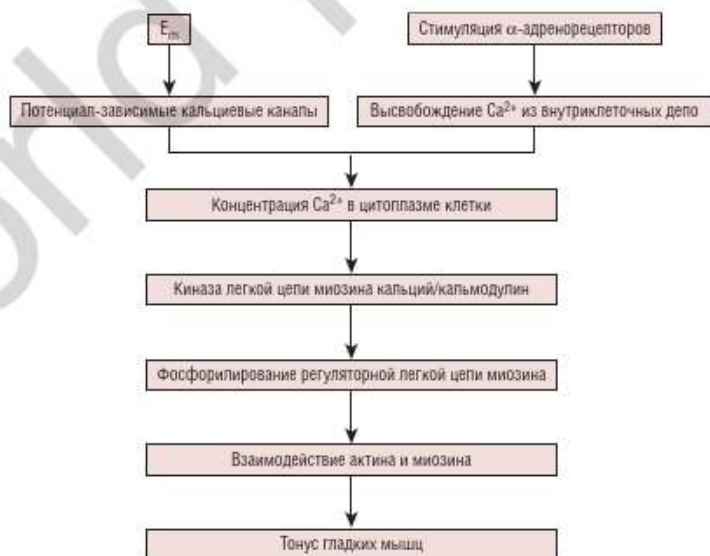


РИС. 2–5 Схема влияния на тонус гладких мышц мембранного потенциала (E_m) и стимуляции α -адренорецепторов.

кардинально отличаться от таковых в других сегментах данного сосуда либо в артериях других тканей. К сожалению, в настоящее время представление о сущности происходящих механизмов не позволяет предложить какой-либо метод количественного прогноза для различных органов или сегментов артериального сосудистого русла.

МОЗГОВОЙ КРОВОТОК

Повреждение мозговых структур часто наблюдается в неонатальном периоде. Подобные осложнения возникают, как правило, в течение короткого периода времени, часто носят необратимый характер, но сами по себе редко приводят к смерти ребенка. Повреждение любого другого органа в неонатальном периоде не имеет такого же клинического значения, т.к. другие анатомические структуры обладают несравненно большей способностью к восстановлению основных функций после тяжелого гипоксически-ишемического поражения. Считается, что нарушение кровообращения и воспалительные реакции — основные механизмы, участвующие в повреждении мозга в неонатальном периоде.

Ауторегуляция кровотока в незрелом головном мозге

Ауторегуляцию давления и кровотока в незрелой сосудистой сети головного мозга широко изучали после первого исследования, в котором была описана прямая зависимость МК и систолического артериального давления (САД) у новорожденных в течение периода адаптации к внеутробной жизни [24].

Необходимое для процесса ауторегуляции плато, смещенное в ближайшие часы после рождения влево с целью компенсации низких показателей АД, описано у некоторых видов животных, в частности у собак [25, 26], ягнят [27, 28] и крыс [29]. У ягнят в гестационном возрасте, составляющем 60% продолжительности доношенной беременности, процессы ауторегуляции отсутствуют, а включают при достижении гестационного возраста 90% продолжительности доношенной беременности [30]. Нижний порог процесса ауторегуляции детерминирован процессами развития и находится практически на уровне системного АД в состоянии покоя в гестационном возрасте, составляющем 75% продолжительности доношенной беременности, по сравнению с системным АД в гестационном возрасте, составляющем 90% продолжительности доношенной беременности [31]. Таким образом, чем больше степень незрелости, тем меньше резерв вазодилатации, что ограничивает процесс ауторегуляции МК на более ранних стадиях развития. У новорожденных ягнят процесс ауторегуляции может быть полностью подавлен в период от 4 до 7 час после перенесенной в течение 20 мин гипоксемии с SaO_2 около 50% [32].

К сожалению, ауторегуляция МК при патологических процессах и влияние незрелости на данный феномен недостаточно изучены у новорожденных детей. Причина этого заключается в том, что контролируемые исследования с воздействием на АД выше определенных пределов не проводили по вполне очевидным обстоятельствам. Тем не менее на основании обсервационных исследований, в которых изучали МК в целом у здоровых новорожденных без признаков мозгового повреждения, сделано заключение, что процесс ауторегуляции остается невостребованным [33–38].

Значительно позднее в группе недоношенных новорожденных со сроком гестации от 24 до 34 нед (средний срок гестации — 27,5 нед) изучали абсолютные показатели МК с помощью близкой к инфракрасной спектроскопии (БИК-спектроскопии), основанной на количественной оценке утилизации кислорода. Результаты, полученные у 14 пациентов с гипотонией (среднее АД < 30 мм рт. ст.), сравнивали с таковыми, установленными при обследовании 16 пациентов с показателями среднего АД \geq 30 мм рт. ст. Величина МК составила 13,9 мл/100 г/мин vs 12,3 мл/100 г/мин, что свидетельствует о том, что нижняя граница АД ауторегуляции у недоношенных новорожденных находится ниже значения 30 мм рт. ст. [39].

В группе из 13 недоношенных новорожденных с ЭНМТ и средним гестационным возрастом 24 нед (60% продолжительности доношенной беременности) при исследовании МК методом БИК-спектроскопии получены очень низкие значения — 6,7 мл/100 г/мин (диапазон от 4,4 до 11 мл/100 г/мин). Однако взаимосвязи между МК и средним АД в данной группе пациентов обнаружено не было, вследствие чего предположили, что процессы ауторегуляции у человека формируются раньше, чем у овец [40].

Полученные данные подтверждены результатами другого исследования, в котором также применяли БИК-спектроскопию для оценки фракционной экстракции кислорода (ФЭК) с методикой венозной окклюзии у глубоко недоношенных детей. Установлено, что ФЭК у 14 обследованных с гестационным возрастом 27 нед и со средним АД, равным 25 мм рт. ст., не отличалась от таковой в контрольной группе [41]. Противоположные результаты (отсутствие ауторегуляции) получены при обследовании группы доношенных новорожденных с перинатальной патологией, например после перенесенной тяжелой интранатальной асфиксии, и недоношенных со значительным кровоизлиянием в зоне герминативного матрикса [36, 38, 42].

На основании визуализации кровотока с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) у 24 недоношенных новорожденных с артериальной гипотонией и нормальной картиной головного мозга на ЭхоКГ сделано предположение, что МК в перивентрикулярном белом веществе может избирательно снижаться при АД < 30 мм рт. ст. [43]. Эти данные подтверждают представление о перивентрикулярном белом веществе как о своеобразном «водоразделе» между отделами головного мозга, однако статистическая значимость результатов в данном исследовании базировалась на неоднородной группе новорожденных, а следовательно, полученные результаты можно трактовать неоднозначно.

В подтверждение результатов этого исследования при изучении с помощью БИК-спектроскопии абсолютных значений МК у глубоко недоношенных новорожденных в первый день жизни получено нижнее значение порога ауторегуляции, соответствующее примерно 29 мм рт. ст. [44].

Таким образом, нижний порог ауторегуляции МК составляет около 30 мм рт. ст. либо ниже. Причем можно предположить, что феномен ауторегуляции присутствует у большинства новорожденных, в т.ч. недоношенных детей. В случае снижения АД ниже пороговых значений МК снижается весьма существенно и непропорционально уменьшению диаметра просвета сосуда. Однако есть все основания полагать, что даже при АД < 20 мм рт. ст. поддерживается достаточный кровоток.

Влияние углекислого газа на ауторегуляцию мозгового кровотока

Колебания PCO_2 оказывают более выраженное влияние на МК по сравнению с кровотоком в других органах, что связано с наличием гематоэнцефалического барьера. Гематоэнцефалический барьер представляет собой сосудистый эндотелий с тесно примыкающими друг к другу клетками, что препятствует быстрой диффузии через него HCO_3^- . Ограниченная диффузия HCO_3^- способствует тому, что гиперкапния вызывает более быстрое снижение рН в периваскулярном пространстве головного мозга по сравнению с любым другим отделом сосудистого русла, где в присутствии гемоглобина более эффективны буферные системы крови. Указанные различия ответных реакций на изменение PCO_2 сохраняются в течение нескольких часов, пока не установится баланс ионов HCO_3^- .

У взрослых при нормокапнии незначительные, но резкие изменения парциального давления углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) приводят к изменению МК на 30% на 1 кПа (4% на 1 мм рт. ст.). Аналогичная реактивность была продемонстрирована у здоровых новорожденных при использовании окклюзионной венозной плетизмографии [45, 46] и у клинически стабильных недоношенных во время проведения ИВЛ и при отсутствии выраженных кровоизлияний в зону герминативного матрикса, определяемых с помощью метода оценки клиренса ^{133}Xe . Тем не менее реактивность в ответ на изменение $PaCO_2$ была < 30% на 1 кПа в первые 24 час [36].

В противоположность вазодилатации в ответ на рост $PaCO_2$ снижение $PaCO_2$, связанное с гипервентиляцией, приводит к гипоканнической констрикции сосудов головного мозга и сопровождается повреждением структур мозга у недоношенных детей [35, 47, 48], однако данные процессы не происходят у доношенных новорожденных [49] или взрослых. Остается нерешенным вопрос, только ли изолированная гипоканния приводит к развитию ишемии либо для этого необходимо наличие других факторов, например гипоксемии, гипогликемии, наличие высоких уровней цитокинов, симпатической активации или судорожной активности.

Влияние обмена веществ на мозговой кровоток

МК, как установлено с помощью окклюзионной венозной плетизмографии, увеличивается во время быстрой фазы сна по сравнению с медленной [50–52]. Используя метод оценки клиренса ^{133}Xe у недоношенных новорожденных со сроком гестации от 32 до 35 нед, Greisen и соавт. [53] обнаружили, что МК в целом увеличивается в момент пробуждения по сравнению с быстрой и медленной фазами сна. Таким образом, взаимосвязь кровотока с обменными процессами в головном мозге существует уже до окончания срока доношенной беременности. Указанные особенности впоследствии были подтверждены исследованиями, в которых установлено увеличение МК при судорожной активности и обнаружена взаимосвязь между МК и уровнем гемоглобина в крови [33, 37].

В некоторых исследованиях изучали реакцию сосудов головного мозга на функциональную активацию путем зрительной стимуляции. При этом использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ) [54, 55] и БИК-спектроскопию [56]. Были установлены отсутствие

реакции либо ее неустойчивый характер у недоношенных новорожденных и у детей в течение первой недели жизни. Полученные результаты авторы объясняют недостаточной зрелостью зрительных зон коры головного мозга, в т.ч. и у доношенных новорожденных. Также опубликованы результаты исследований, в которых с помощью функциональной МРТ изучали реакцию сосудов головного мозга в ответ на сенсорно-моторную стимуляцию. Обнаружен неустойчивый характер реакции у глубоко недоношенных и недоношенных, а также у практически доношенных новорожденных [57, 58]. Указанные результаты также можно объяснить более поздним созреванием сенсорно-моторных зон коры головного мозга.

Церебральную SvO_2 изучали с помощью БИК-спектроскопии и методики венозной окклюзии у 11 здоровых доношенных новорожденных на третий день жизни, при этом получены относительно нормальные значения ($64 \pm 5\%$) [59]. Это свидетельствует о балансе между кровотоком и утилизацией кислорода головным мозгом у доношенных новорожденных. Средние значения МК в целом, установленные методом оценки клиренса ^{133}Xe , у 11 недоношенных здоровых новорожденных в первую неделю жизни составили 20 мл/100 г/мин [34]. В то же время отмечены существенные различия между кровотоком в сером и белом веществах головного мозга по сравнению с таковыми у незрелых лабораторных животных [60].

Адренергические механизмы, влияющие на ауторегуляцию мозгового кровотока

Как установлено на животных моделях, симпатическая нервная система оказывает огромное влияние на МК и его ауторегуляцию в течение перинатального периода по сравнению с другими периодами жизни [61–65]. Указанные результаты связывали с относительной незрелостью опосредованных NO механизмов вазодилатации на ранних стадиях развития организма [66]. Адренергическое влияние по меньшей мере частично усиливает констрикцию коммуникантных артерий.

Представляет интерес исследование *in vitro* артерий новорожденного, полученных посмертно от недоношенных новорожденных со сроком гестации от 23 до 34 нед. Продемонстрировано, что базальный сосудистый тонус и изменения диаметра просвета сосуда в зависимости от давления абсолютно идентичны таковым в артериях мягкой мозговой оболочки взрослых [67]. В то же время артерии новорожденного обладают существенно большей чувствительностью к экзогенному норадреналину и электрической стимуляции симпатических нервных волокон адвентициальной оболочки сосуда, а также имеют существенно большую плотность симпатических нервных окончаний [68] по сравнению с таковой в артериях мягкой мозговой оболочки взрослых [69].

Влияние лекарственных препаратов

Установлено, что индометацин уменьшает МК у экспериментальных животных, у взрослых и у недоношенных новорожденных [70]. У последних также отсутствует нормальная адаптация МК в ответ на изменение уровня CO_2 [15]. Ключевой вопрос в отношении использования индометацина у недоношенных новорожденных и его влияния на МК заключается в следующем: способен ли данный препарат снижать

МК до уровня ишемии, приводящей к тяжелому повреждению мозга? Есть наблюдение, что индометацин способствует снижению частоты тяжелых перивентрикулярных и интравентрикулярных кровоизлияний (ПИВК), но данный эффект не сопровождается улучшением отдаленных нервно-психических исходов [71]. Таким образом, вызванное индометацином общее снижение МК может иметь неоднозначный эффект. В противовес индометацину ибупрофен не обладает значимым влиянием на сосуды головного мозга [16, 72], однако до сих пор не установлено, насколько ибупрофен при медикаментозном закрытии ОАП способствует улучшению отдаленных нервно-психических исходов.

Среди производных метилксантинов аминофиллин снижает МК и PaCO_2 в эксперименте на животных, у взрослых и у недоношенных новорожденных [73], при этом кофеин в меньшей степени влияет на МК [71]. Метилксантины проявляют себя как потенциальные антагонисты аденозиновых рецепторов. Тем не менее точно не установлено, является ли уменьшение МК следствием непосредственного влияния метилксантинов, или они действуют опосредованно — через снижение PaCO_2 , или взаимодействуют оба механизма.

Дофамин, повышая АД, может также оказывать влияние и на МК. Однако не установлено избирательного эффекта вазодилатации препарата на сосуды головного мозга [75, 76].

У новорожденных при АД > 30 мм рт. ст. инфузия дофамина со скоростью 0,3 мг/кг/час сопровождается повышением АД и увеличением выброса из ЛЖ, но не увеличивает МК [77]. Тем не менее у новорожденных с гипотонией отмечают прямую взаимосвязь между АД и кровотоком — увеличение составляет от 1,9% на 1 мм рт. ст. (ДИ 0,8–3,0) [78] до 6% на 1 мм рт. ст. [44]. Непонятно, насколько различия в указанных двух исследованиях, так же как и в указанных ранее [75, 76], можно объяснить наличием либо отсутствием гипотонии, статистической ошибкой вследствие небольшого количества наблюдений, различиями в методологических подходах или особенностями клинической картины у обследованных пациентов.

Порог ишемии головного мозга

У новорожденных щенков SvO_2 может снижаться с 75 до 40% без существенного увеличения выработки лактата [79]. Точное значение минимальной нормальной SvO_2 определяется наряду с другими факторами в соответствии с кривой диссоциации оксигемоглобина (HbO_2). Таким образом, SvO_2 зависит от изменений pH и от относительного количества фетального гемоглобина в крови.

Для коры головного мозга взрослых павианов и человека нижняя граница кровотока, необходимого для поддержания функции мозговой ткани, определяется длительностью снижения перфузии. Например, если снижение перфузии наблюдается в течение нескольких часов, то нижняя граница МК, необходимого для обеспечения функции мозговой ткани, составляет примерно 10 мл/100 г/мин [80]. В случае острой очаговой ишемии головного мозга кровоток может быть достаточным для обеспечения структурной целостности клеток, но неспособным поддерживать адекватную электрическую активность. Данный феномен получил название «пограничная зона» или «полутень» [81]. Действительно, при прогрессирующей ишемии отсутствие электрической активности свидетельствует о развитии необ-

ратимого повреждения тканей. У взрослых электрическая активность коры головного мозга прекращается при величине кровотока около 20 мл/100 г/мин, в то время как у павианов для подкоркового серого вещества и стволовых структур мозга нижняя граница кровотока составляет примерно от 10 до 15 мл/100 г/мин [82].

Пороговые значения МК для новорожденных не определены. Однако с учетом низких показателей МК во время сна и способности переносить в течение длительного времени полную ишемию или аноксию нижний порог МК у новорожденных, вероятно, существенно ниже значений 10 мл/100 г/мин. Более того, у недоношенных новорожденных при проведении ИВА ответ на зрительную стимуляцию не меняется при значениях МК ниже 10 мл/100 г/мин, что соответствует обеспечению ткани головного мозга кислородом в количестве 50 мкмоль/100 г/мин [35, 83].

Низкие показатели МК и снабжения мозговых структур кислородом, установленные с помощью метода оценки клиренса ^{133}Xe , сочетаются с риском смерти в отдаленном периоде, атрофии головного мозга и нарушений нервно-психического развития [84–87]. Поскольку нижняя физиологическая граница МК у новорожденных не установлена, неизвестно, сопровождается ли терапевтическое вмешательство, направленное на усиление МК, улучшением результатов лечения.

Перивентрикулярное белое вещество наиболее предрасположено к гипоксически-ишемическим повреждениям, особенно у недоношенных новорожденных. Однако патогенетические механизмы повреждения белого вещества, по-видимому, более сложные, чем простое взаимодействие таких процессов, как снижение перфузии и увеличение продукции цитокинов. В последнее время принято считать, что существенную роль в данной ситуации играет оксидантный стресс. Установлено, что перивентрикулярная лейкомаляция (ПВА) представляет собой гипоксически-ишемическое поражение, которое развивается в результате гипервентиляции и сопутствующей констрикции церебральных артерий, что является основным фактором риска развития ПВА и нарушений МК.

КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ДРУГИХ ОРГАНОВ

На основании исследований распределения СВ, выполненных на лабораторных животных (доношенных плодах овец и поросят), установлено, что кровоснабжение органов брюшной полости составляет от 100 до 350 мл/100 г/мин [88, 89]. У плода кровоснабжение органов брюшной полости выше, чем у новорожденного, за исключением кишечника.

Почки

Почки взрослого человека составляют всего 0,5% массы тела, однако в состоянии покоя на их кровоснабжение расходуется 25% СВ, т.е. почки — наиболее интенсивно кровоснабжаемый орган в организме. У новорожденного почки относительно больше, чем у взрослого, однако количество получаемой крови сравнительно меньше, что связано с функциональной незрелостью органа. Почечные артерии обладают способностью к ауторегуляции с относительно низким порогом, что позволяет сохранять функцию в условиях низких значений системного АД [90]. Помимо морфологической незрелости высокие кон-

центрации таких циркулирующих вазоактивных медиаторов, как ангиотензин II, вазопрессин и эндогенные катехоламины, обеспечивают относительно низкие значения почечного кровотока непосредственно в раннем неонатальном периоде. Действительно, при блокаде α -адренергических рецепторов стимуляция почечной иннервации приводит к увеличению кровотока в органе. Данные гормоны обеспечивают динамическое равновесие процессов почечной вазоконстрикции и реабсорбции натрия. В отличие от почек взрослого почки новорожденного в большей степени зависят от процессов местной продукции простагландинов, обладающих эффектом вазодилатации. Именно поэтому индометацин (ингибитор ЦОГ) быстро приводит к снижению почечного кровотока и диуреза у новорожденных, чего не наблюдается у детей с нормоволемией или у взрослых. Другой часто используемый ингибитор ЦОГ ибупрофен оказывает существенно меньшее влияние на почечный кровоток у новорожденных [91]. Наконец, введение допамина в дозе, оказывающей минимальное влияние на системное АД, приводит к увеличению почечного кровотока [75].

Печень

Печень — крупный паренхиматозный орган с двойной системой кровоснабжения: с одной стороны, кровь поступает по системе воротной вены от желудка и кишечника, с другой — по печеночной артерии (продолжение печеночной ветви чревного ствола). У взрослых количественное соотношение поступающей крови из двух источников составляет 3 : 1 соответственно. Печеночные сосуды имеют хорошую симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Стимуляция симпатических нервных окончаний и введение экзогенного норадреналина приводят к констрикции печеночной артерии и ее ветвей. Реакция воротной вены изучена в меньшей степени. Ангиотензин II обладает вазоконстрикторным действием на сосуды печени. В течение первых дней жизни новорожденного часть крови из русла воротной вены шунтируется мимо печени из-за сброса через функционирующий венозный проток до момента его закрытия. Печеночный кровоток по системе воротной вены у новорожденных ягнят составляет от 100 до 150 мл/100 г/мин в течение первых дней жизни, но уже к концу первой недели жизни его интенсивность превышает 200 мл/100 г/мин [92].

Желудок и кишечник

Желудок и кишечник — подвижные органы, и изменение напряжения кишечной стенки оказывает влияние на сосудистое сопротивление [93]. Например, стимуляция симпатических нервных окончаний приводит к констрикции кишечных артерий и артериол и одновременному расслаблению стенки кишечника. Таким образом, эффект, оказываемый на сосудистую стенку и кишечную стенку, прямо противоположный. Кроме того, многочисленные гормоны, продуцируемые ЖКТ, и паракринные вещества (например, гастрин, глюкагон, холецистокинин) вызывают расширение кишечных сосудов и способствуют усилению локального кровообращения во время процесса пищеварения. Связанное с приемом пищи усиление кровообращения в кишечнике также отчасти обеспечивают локальные обменные процессы. Кроме того, кровообращение в кишечнике хорошо контролируется развитыми механизмами ауторегуляции, отвечает на стимуляцию симпатических

нервных окончаний, экзогенные катехоламины и ангиотензин II, реакция аналогична таковой в других органах брюшной полости у незрелых животных.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА У ЗДОРОВОГО НОВОРОЖДЕННОГО

Если сердце не способно увеличить СВ с целью поддержания на необходимом уровне системного АД, то существенное увеличение кровотока в одном органе сопровождается уменьшением кровотока в других органах (феномен обкрадывания). При рождении ни один из органов сам по себе не является критически значимым (табл. 2-1).

Кровоток в верхней части тела

В состоянии покоя регистрируются существенные различия в кровообращении различных органов. Последние исследования по оценке объемного кровотока с помощью доплерографии позволяют сделать некоторые выводы об объеме кровотока в верхней части тела у здоровых доношенных новорожденных. МК, определяемый как сумма кровотока по обеим внутренним СА и обеим позвоночным артериям, достигает 18 мл/100 г/мин при условно принятой средней массе головного мозга 385 г для доношенных новорожденных. Полученные результаты МК сопоставимы с опубликованными в литературе и полученными при БИК-спектроскопии и методе оценки клиренса ^{133}Xe (табл. 2-2).

Кровоток в нижней части тела

Кровоток в нижней части тела новорожденных изучен существенно хуже. В недавно опубликованном исследовании продемонстрировано, что у новорожденных с ЭНМТ при нефункционирующем артериальном протоке и СВ = 200 мл/кг/мин кровоток в нисходящем отделе аорты на уровне диафрагмы составляет 90 мл/кг/мин [94]. Представленные данные хорошо соотносятся с результатами исследования, выполненного Kluckow и Evans [95], в котором было продемонстрировано, что почти 50% выброса из АЖ у недоношенных новорожденных возвращается обратно по системе ВПВ. Тем не менее к результатам последней пу-

ТАБЛИЦА 2-1 Масса органов у доношенных новорожденных и недоношенных новорожденных с ЭНМТ* [107]

Орган/ткань	Масса тела	
	3500 г	1000 г
Головной мозг	411 (12%)	143 (15%)
Сердце	23 (1%)	8 (1%)
Печень	153 (4%)	47 (5%)
Почки	28 (1%)	10 (1%)
Жировая ткань	23%†	< 5%

* Общее количество жидкости от массы тела составляет около 75% для доношенных новорожденных и от 85 до 90% — для недоношенных новорожденных с ЭНМТ.

† Данные Uthaya и соавт. [108].

ЭНМТ — экстремально низкая масса тела при рождении.

ТАБЛИЦА 2-2 Показатели объемного кровотока в верхней части тела у здоровых доношенных новорожденных, установленные с помощью ультразвуковой доплерографии

Сосуд	n	Возраст	Кровоток (мл/кг/мин)	Кровоток (мл/мин)	Источник
Позвоночные артерии	22	39–40 нед	–	19*	Kehrer и соавт. [105] [†]
Внутренние сонные артерии			–	51*	
Правая общая сонная артерия	21	1–3 дня	17,7	117 [‡]	Sinha [106]
Верхняя полая вена	14	1 день	76	258	Kluckow и Evans [95]
Восходящий отдел аорты			147	500	

* Значения для суммы показателей справа и слева.

† В публикации Kehrer и соавт. [105] исследована смешанная группа новорожденных, включающая доношенных и недоношенных по достижении ими постконцептуального возраста 39–40 нед.

‡ С целью сравнения полученные значения умножены на 2.

бликации следует относиться с осторожностью, т.к. в исследованиях, где оценивали кровоток в ВПВ, обследовали недоношенных новорожденных с функционирующим артериальным протоком.

В меньшей степени исследован объемный кровоток у новорожденных в органах брюшной полости, но установлено, что почечный кровоток (правая + левая почки) составляет 21 мл/кг/мин [96], кровоток в верхней брыжеечной артерии — 43 мл/кг/мин [97], кровоток в чревном стволе — 70 мл/кг/мин [98]. В исследовании, выполненном Agata и соавт. [98], полученные результаты были уменьшены в 2 раза в связи с параболическим профилем артериального кровотока. Тем не менее суммарное значение кровотока в органах брюшной полости превышает показатель в нисходящем отделе аорты, но при этом также не учитывают кровоснабжение некоторых органов и тканей нижних частей тела, например костей, мышц и кожных покровов. Следовательно, реальное кровообращение у новорожденных в отдельных органах брюшной полости завышают. Причины, приведшие к подобному несоответствию, установить трудно. Одно из возможных объяснений — использование в начале 1990-х гг. приборов с низкими частотными характеристиками ультразвука. Если рассчитать интенсивность перфузии, то для почечного кровотока в 21 мл/мин на 1 кг массы тела она должна составлять 210 мл/мин на 100 г массы почек. Однако это существенно выше значений, полученных в исследовании при использовании метода оценки клиренса гиппуровой кислоты [99]. Следовательно, у новорожденных нормальный кровоток в органах в целом соответствует установленному у различных животных и находится в пределах от 100 до 300 мл/100 г/мин. Для сравнения: кровоток в нижних конечностях новорожденных, установленный с помощью БИК-спектроскопии и методики венозной окклюзии, составляет около 3,5 мл/100 г/мин [100].

В заключение следует отметить, что СВ распределяется приблизительно поровну для верхних и нижних частей тела у здоровых новорожденных с гестационным возрастом от 28 до 40 нед. У большинства читателей вызовет недоумение тот факт, что только от 25 до 30% крови, поступающей в верхнюю часть тела, расходуется на

кровоснабжение головного мозга. В то же время большая часть крови, поступающей в нижнюю часть тела, расходуется на кровоснабжение органов брюшной полости. Несмотря на то что отсутствуют точные данные о кровоснабжении органов брюшной полости, действительные количественные значения перфузии существенно выше в сравнении с таковыми для головного мозга. Таким образом, относительное увеличение кровоснабжения органов брюшной полости может существенно ограничивать долю СВ для головного мозга за счет перераспределения кровотока.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА ПРИ ФЕТАЛЬНОМ РЕФЛЕКСЕ «НЫРЯЛЬЩИКА»

Аэробное погружение под воду

Рефлекс «ныряльщика» у морских млекопитающих регистрируют в так называемых границах аэробного погружения под воду, т.е. без развития выраженной гипоксии, способной запускать механизмы образования лактата. Ключевой механизм в данной ситуации — рефлекторная брадикардия, вызываемая стимуляцией хеморецепторов СА и блуждающего нерва, рефлекторное сужение сосудов «не жизненно важных органов» и выход дополнительных форменных элементов крови в сосудистое русло из селезенки. Результатом данных механизмов является снижение СВ, существенное увеличение времени циркуляции и, следовательно, замедление процессов потребления тканями кислорода и образования углекислого газа [101].

Реакции на гипоксию

Первая реакция на гипоксию у млекопитающих в перинатальном периоде — брадикардия и периферическая вазоконстрикция. Физиологические процессы, развивающиеся в ответ на нарушение, представляют огромный клинический интерес, в связи с чем их очень интенсивно исследовали на животных (плодах овец). В ответ на нарушение состояния плода происходят идентичные в качественном отношении, но различные в количественном выражении процессы при различном моделировании дистресса плода: при гипоксемии у беременной самки, последовательной редукции кровотока в сосудах пуповины, повторном или последовательном уменьшении либо полном прекращении маточного кровотока, снижении ОЦК у плода [102]. Из всех жизненно важных органов независимо от ситуационной модели увеличение кровообращения отмечалось только в надпочечниках. Хотя в типичных ситуациях физиологический ответ на гипоксемию сопровождается увеличением кровоснабжения сердца и головного мозга, данный феномен отсутствовал, если дистресс вызывали уменьшением ОЦК у плода (сердце) или прекращением маточного кровотока (головной мозг). Что касается остальных органов, несмотря на то что обычная реакция на дистресс сопровождается снижением кровоснабжения ЖКТ, печени, почек, скелетных мышц, кожных покровов, подобные изменения не регистрировались, если нарушение состояния плода индуцировали постепенным снижением кровотока в сосудах пуповины. В целом фетальная циркуляция уникальна и имеет существенные отличия от кровообращения новорожденного в течение периода адаптации к внеутробной жизни. Среди таких различий — наличие плацен-

тарного сосудистого русла, шунтирование оксигенированной крови из пупочной вены через венозный проток, минуя печень, дальнейшее движение этой крови через открытое овальное окно в левые отделы сердца и далее в верхнюю часть тела. По-видимому, именно данными особенностями можно объяснить некоторые различия гемодинамических изменений у плода и новорожденного в ответ на стресс.

Видоизмененная реакция

У недоношенных плодов овец, как оказалось, во время стресса в меньшей степени выражена ответная реакция на адреналин и норадреналин, а следовательно, не происходит значимого повышения АД, сопоставимого с таковым у доношенных плодов [102]. Денервация синуса СА не сопровождается нарушением процессов перераспределения СВ, из чего следует, что у плода должны функционировать дополнительные, особые механизмы регуляции гемодинамики [103]. Действительно, на поздней стадии гемодинамического ответа (через 15 мин) важную роль играет ренин-ангиотензиновая система. Представляют ценность наблюдения, указывающие, что системный воспалительный ответ оказывает существенное влияние на процесс перераспределения СВ у плодов овец в эксперименте при прекращении маточного кровотока, приводит к нарушению сердечной деятельности и уменьшает вероятность проведения успешных реанимационных мероприятий [104]. Гемодинамические реакции на воспалительный процесс у плодов овец, по меньшей мере частично, определяются местной продукцией NO и могут быть уменьшены путем назначения неселективного ингибитора синтеза NO — метилового эфира *N*-нитро-*L*-аргинина.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ ШОКЕ

Доношенный новорожденный с низким сердечным выбросом

Бледно-серая окраска кожных покровов у ребенка без других клинических проявлений — лучший пример механизма эффективной централизации кровообращения при нарушении системного кровообращения вследствие ВПС, сопровождающегося низким СВ. У такого ребенка может быть крайне низкая SvO_2 , но при этом продолжается продукция мочи, сохранена кишечная перистальтика, а в начальной стадии сердечно-сосудистой недостаточности уровень лактата находится в пределах нормы. В данной ситуации наши возможности оказания помощи крайне ограничены, исключением может быть выполнение соответствующей хирургической коррекции, цель которой — помочь организму ребенка улучшить процесс распределения ограниченного системного кровообращения. Попытки поднять АД либо, наоборот, уменьшить постнагрузку в действительности наталкиваются на уже имеющуюся критическую сердечно-сосудистую недостаточность. При этом происходит дальнейшее снижение кровотока в органах, несмотря на «нормальные» показатели АД, либо понижение перфузионного давления и прогрессирующее ухудшение перфузии тканей (как результата снижения давления) соответственно. В данной ситуации единственный оправданный подход — лечение,

направленное на повышение системного АД, не приводящее к снижению перфузии тканей.

Глубоко недоношенный новорожденный в период ранней адаптации к внеутробной жизни

У глубоко недоношенного новорожденного в течение периода ранней адаптации к внеутробной жизни сохраняются открытыми все фетальные коммуникации, что приводит к многообразию клинических проявлений. У ребенка могут быть абсолютно нормальные окраска кожных покровов и ВНК, что свидетельствует об адекватной периферической циркуляции. В то же время двигательная активность может быть снижена, так же как и диурез, при этом уровень лактата в крови незначительно повышен. Новорожденный может иметь незрелые и неэффективные адренергические механизмы, способные реально поддержать необходимый уровень перфузионного давления в жизненно важных органах. Кроме того, вследствие функциональной незрелости миокарда организм ребенка сначала может оказаться неспособным справиться с резким повышением ОПСС после перевязки пуповины. Регуляция МК и чувствительность церебральных артерий и артериол, как правило, также зависят от степени морфологической и функциональной незрелости. Если изобразить это графически, наблюдается весьма узкое плато ауторегуляции МК. Кроме того, повышенная экспрессия α -адренергических рецепторов на ранних стадиях развития и усиление вазоконстрикторного эффекта экзогенных симпатомиметических средств способствуют прогрессирующему снижению МК, несмотря на улучшение показателей системного АД. И вновь основная цель лечебного вмешательства заключается в поддержании достаточного системного артериального и перфузионного давления (см. раздел III, главу 8).

ДРУГИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО

Другие клинические варианты тяжелого состояния новорожденного, крайне важные в практике неонатолога, связаны со снижением ОПСС при сепсисе и снижением ОЦК. Воспалительные сосудистые изменения, ассоциированные с инфекционным процессом, не поддаются непосредственному лечению. Систематизированного изучения эффективности доступной симптоматической поддерживающей терапии новорожденных, тяжелое состояние которых связано с развитием сепсиса, не проводили. Кроме того, патофизиология микрососудистого русла, процессы образования свободных радикалов и их повреждающее действие, а также нарушения обмена кислорода могут быть столь же значимы, как и механизмы распределения кровотока. Напротив, клиническая картина состояний, связанных со снижением ОЦК, и их лечение относительно просты и известны практически с момента существования современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heistad DD: What is new in cerebral microcirculation. Landis award lecture. *Microcirculation*. 8:2001; 365–375.

2. Malcus P, Kjellmer I, Lingman G, Marsal K, Thiringer K and Rosen K: Diameters of the common carotid artery and aorta change in different directions during acute asphyxia in the fetal lamb. *J Perinat Med.* 19:1991; 259–267.
3. Hill MA, Zou H, Potocnik SJ, Meiningner GA and Davis MJ: Invited Review: Arteriolar smooth muscle mechanotransduction: Ca₂ signaling pathways underlying myogenic reactivity. *J Appl Physiol.* 91:2001; 973–983.
4. Gebremedin A, Lange AR and Lowry TF, et al.: Production of 20-HETE and its role in autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res.* 87:2000; 60–65.
5. Dora KA: Does arterial myogenic tone determine blood distribution in vivo? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 289:2005; 1323–1325.
6. Pearce WJ and Harder DR: Cerebrovascular smooth muscle and endothelium. In: Mraovitch S and Sercombe R (eds). *Neurophysiological Basis of Cerebral Blood Flow Control: An Introduction.* London: John Libbey & Co; 1996: 153–158.
7. Pearce WJ: Hypoxic regulation of the fetal cerebral circulation. *J Appl Physiol.* 100:2006; 731–738.
8. Liu Y, Harder DR and Lombard JH: Interaction of myogenic mechanisms and hypoxic dilation in rat middle cerebral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 283:2002; H2276–H2281.
9. Aalkjær C and Poston L: Effects of pH on vascular tension. Which are the important mechanisms? *J Vasc Res.* 33:1996; 347–359.
10. Wang Q, Pelligrino DA, Baughman VL, Koeng HM and Albrecht RF: The role of neuronal nitric oxide synthetase in regulation of cerebral blood flow in normocapnia and hypercapnia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 15:1995; 774–778.
11. Iadecola C and Zhang F: Permissive and obligatory roles of NO in cerebrovascular responses to hypercapnia and acetylcholine. *Am J Physiol.* 271:1996; R990–R1001.
12. Lindauer U, Vogt J, Schuh-Hofer S, Dreier JP and Dirnagl U: Cerebrovascular vasodilation to extraluminal acidosis occurs via combined activation of ATP-sensitive and Ca₂₊-activated potassium channels. *J Cereb Blood Flow Metab.* 23:2003; 1227–1238.
13. Wagerle LC and Mishra OP: Mechanism of CO₂ response in cerebral arteries of the newborn pig: role of phospholipase, cyclooxygenase, and lipoxygenase pathways. *Circ Res.* 62:1988; 1019–1026.
14. Rama GP, Parfenova H and Leffler CW: Protein kinase Cs and tyrosine kinases in permissive action of prostacyclin on cerebrovascular regulation in newborn pigs. *Pediatr Res.* 41:1996; 83–89.
15. Edwards AD, Wyatt JS, Ricardsson C, Potter A, Cope M, Delpy DT and Reynolds EOR: Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet.* i:1992; 1491–1495.
16. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P and Edwards AD: Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 47:2000; 36–42.
17. Clifford PS and Hellsten Y: Vasodilatory mechanisms in contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 97:2004; 393–403.
18. Koehler RC, Gebremedin D and Harder DR: Role of astrocytes in cerebrovascular regulation. *J Appl Physiol.* 100:2006; 307–317.
19. Phillis JW: Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cerebral blood flow: roles of acidosis, cell swelling, and KATP channel. *Crit Rev Neurobiol.* 16:2004; 237–270.
20. Guimaraes S and Moura D: Vascular adrenoreceptors: an update. *P Pharm Rev.* 53:2001; 319–356.
21. Seri I, Tan, R and Evans J: The effect of hydrocortisone on blood pressure in preterm neonates with vasopressor-resistant hypotension. *Pediatrics.* 107:2001; 1070–1074.
22. Watterberg KL: Adrenal insufficiency and cardiac dysfunction in the preterm infant. *Pediatr Res.* 51:2002; 422–424.
23. Noori S and Seri I: Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev.* 81:2005; 399–404.
24. Lou HC, Lassen NA and Friis-Hansen B: Low cerebral blood flow in hypertensive perinatal distress. *Acta Neurol Scand.* 56:1977; 343–352.
25. Hernandez MJ, Brennan RW and Bowman GS: Autoregulation of cerebral blood flow in the newborn dog. *Brain Res.* 184:1980; 199–201.
26. Pasternak JF and Groothuis DR: Autoregulation of cerebral blood flow in the newborn beagle puppy. *Biol Neonate.* 48:1985; 100–109.
27. Tweed WA, Cote J, Pash M and Lou H: Arterial oxygenation determines autoregulation of cerebral blood flow in the fetal lam. *Pediatr Res.* 17:1983; 246–249.
28. Papile LA, Rudolph AM and Heyman MA: Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb. *Pediatr Res.* 19:1985; 59–161.

29. Pryds A, Pryds O and Greisen G: Cerebral pressure autoregulation and vasoreactivity in the newborn rat. *Pediatr Res.* 57:2005; 294–298.
30. Helau S, Koehler RC, Gleason CA, Jones MD and Traystman RJ: Cerebrovascular autoregulation during fetal development in sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 266:1994; H1069–H1074.
31. Müller T, Löhle M and Schubert H, et al.: Developmental changes in cerebral autoregulatory capacity in the fetal sheep parietal cortex. *J Physiol.* 539:2002; 957–967.
32. Tweed WA, Cote J, Lou H, Gregory G and Wade J: Impairment of cerebral blood flow autoregulation in the newborn lamb by hypoxia. *Pediatr Res.* 20:1986; 516–519.
33. Younk DP, Reivich M, Jaggi JL, Obrist WD and Delivoria-Papadopoulos M: The effect of haematocrit and systolic blood pressure on cerebral blood flow in newborn infants. *J Cereb Blood Flow Metab.* 7:1987; 295–299.
34. Greisen G: Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatr Scand.* 75:1986; 43–51.
35. Greisen G and Trojaborg W: Cerebral blood flow, PaCO₂ changes, and visual evoked potentials in mechanically ventilated, preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 76:1987; 394–400.
36. Pryds O, Greisen G, Lou H and Friis-Hansen B: Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr.* 115:1989; 638–645.
37. Pryds O, Andersen GE and Friis-Hansen B: Cerebral blood flow reactivity in spontaneously breathing, preterm infants shortly after birth. *Acta Paediatr Scand.* 79:1990; 391–396.
38. Pryds O, Greisen G, Lou H and Friis-Hansen B: Vasoparalysis is associated with brain damage in asphyxiated term infants. *J Pediatr.* 117:1990; 119–125.
39. Tyszczuk L, Meek J, Elwell C and Wyatt JS: Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics.* 102:1998; 337–341.
40. Noone MA, Sellwood M, Meek JH and Wyatt JS: Postnatal adaptation of cerebral blood flow using near infrared spectroscopy in extremely preterm infants undergoing high-frequency oscillatory ventilation. *Acta Paediatr.* 92:2003; 1079–1084.
41. Wardle SP, Yoxall CW and Weindling AM: Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab.* 20:2000; 272–279.
42. Milligan DWA: Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Lancet.* i:1980; 896–899.
43. Borch K and Greisen G: Regional cerebral blood flow during hypotension and hypoxemia in preterm infants (abstract). *Pediatr Res.* 42:1997; 389–399.
44. Munro MJ, Walker AM and Barfield CP: Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics.* 114:2004; 1591–1596.
45. Leahy FAN, Cates D, MacCallum M and Rigatto H: Effect of CO₂ and 100% O₂ on cerebral blood flow in preterm infants. *J Appl Physiol.* 48:1980; 468–472.
46. Rahilly PM: Effects of 2% carbon dioxide, 0.5% carbon dioxide, and 100% oxygen on cranial blood flow of the human neonate. *Pediatrics.* 66:1980; 685–689.
47. Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW and Forsyth SC: Aetiological factors associated with the development of periventricular leucomalacia. *Acta Paediatr Scand.* 76:1987; 254–259.
48. Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, Merton DA, Stanley CS, Robinson N and McKee L: Mechanical ventilation in preterm infants: Neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics.* 90:1992; 515–522.
49. Ferrara B, Johnson DE, Chang P-N and Thompson TR: Efficacy and neurologic outcome of profound hypocapnic alkalosis for the treatment of persistent pulmonary hypertension in infancy. *J Pediatr.* 105:1984; 457–461.
50. Milligan DWA: Cerebral blood flow and sleep state in the normal newborn infant. *Early Hum Develop.* 3:1979; 321–328.
51. Rahilly PM: Effects of sleep state and feeding on cranial blood flow of the human neonate. *Arch Dis Child.* 55:1980; 265–270.
52. Mukhtar AI, Cowan FM and Stothers JK: Cranial blood flow and blood pressure changes during sleep in the human neonate. *Early Hum Develop.* 6:1982; 59–64.
53. Greisen G, Hellstrom-Westas L, Lou H, Rosen I and Svenningsen NW: Sleep-waking shifts and cerebral blood flow in stable preterm infants. *Pediatr Res.* 19:1985; 1156–1159.
54. Born P, Leth H and Miranda MJ, et al.: Visual activation in infants and young children studied by functional magnetic resonance imaging. *Pediatr Res.* 44:1998; 578–583.
55. Martin E, Joeri P and Loenneker T, et al.: Visual processing in infants and children studied using functional MRI. *Pediatr Res.* 46:1999; 135–140.

56. Meek JH, Firbank M and Elwell CE, et al.: Regional hemodynamic responses to visual stimulation in awake infants. *Pediatr Res.* 43:1998; 840–843.
57. Erberich GS, Friedlich P, Seri I, Nelson DM and Bluml S: Brain activation detected by functional MRI in preterm neonates using an integrated radiofrequency neonatal head coil and MR compatible incubator. *Neuroimage.* 20:2003; 683–692.
58. Erberich SG, Panigrahy A, Friedlich P, Seri I, Nelson MD and Gilles FH: Somatosensory lateralization in the newborn brain. *Neuroimage.* 29:2006; 155–161.
59. Buchvald FF, Keshe K and Greisen G: Measurement of cerebral oxyhaemoglobin saturation and jugular blood flow in term healthy newborn infants by near-infrared spectroscopy and jugular venous occlusion. *Biol Neonate.* 75:1999; 97–103.
60. Borch K and Greisen G: Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatr Res.* 43:1998; 28–33.
61. Hernandez MJ, Hawkins RA and Brennan RW: Sympathetic control of regional cerebral blood flow in the asphyxiated newborn dog. In: Heistad DD and Marcus ML (eds). *Cerebral Blood Flow, Effects of Nerves and Neurotransmitters.* New York: Elsevier; 1982: 359–366.
62. Hayashi S, Park MK and Kuelh TJ: Higher sensitivity of cerebral arteries isolated from premature and newborn baboons to adrenergic and cholinergic stimulation. *Life Sciences.* 35:1984; 253–260.
63. Wagerle LC, Kumar SP and Delivoria-Papadopoulos M: Effect of sympathetic nerve stimulation on cerebral blood flow in newborn piglets. *Pediatric Research.* 20:1986; 131–135.
64. Kurth CD, Wagerle LC and Delivoria-Papadopoulos M: Sympathetic regulation of cerebral blood flow during seizures in newborn lambs. *Am J Physiol.* 255:1988; H563–H568.
65. Goplerud JM, Wagerle LC and Delivoria-Papadopoulos M: Sympathetic nerve modulation of regional cerebral blood flow during asphyxia in newborn piglets. *Am J Physiol.* 260:1991; H1575–H1580.
66. Wagerle LC, Moliken W and Russo P: Nitric oxide and alpha-adrenergic mechanisms modify contractile responses to norepinephrine in ovine fetal and newborn cerebral arteries. *Pediatr Res.* 38:1995; 237–242.
67. Bevan RD, Vijayakumaran E, Gentry A, Wellman T and Bevan JA: Intrinsic tone of cerebral artery segments of human infants between 23 weeks of gestation and term. *Pediatr Res.* 43:1998; 20–27.
68. Bevan R, Dodge J, Nichols P, Poseno T, Vijayakumaran E, Wellman T and Bevan JA: Responsiveness of human infant cerebral arteries to sympathetic nerve stimulation and vasoactive agents. *Pediatr Res.* 44:1998; 730–739.
69. Bevan RD, Dodge J, Nichols P, Penar PL, Walters CL, Wellman T and Bevan JA: Weakness of sympathetic neural control of human pial compared with superficial temporal arteries reflects low innervation density and poor sympathetic responsiveness. *Stroke.* 29:1998; 212–221.
70. Pryds O, Greisen G and Johansen K: Indomethacin and cerebral blood flow in preterm infants treated for patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 147:1988; 315–316.
71. Schmidt B, Davis P and Moddemann D, et al.: and Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 344:2001; 1966–1972.
72. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M and Tosoletto C: Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 131:1997; 549–554.
73. Pryds O and Schneider S: Aminophylline induces cerebral vasoconstriction in stable, preterm infants without affecting the visual evoked potential. *European Journal of Pediatrics.* 150:1991; 366–369.
74. Lundström KE, Larsen PB, Brendstrup L, Skov L and Greisen G: Cerebral blood flow and left ventricular output in spontaneously breathing, newborn preterm infants treated with caffeine or aminophylline. *Acta Paediatr.* 84:1995; 6–9.
75. Seri I, Abbasi S, Wood DC and Gerdes JS: Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate. *J Pediatr.* 133:1998; 728–734.
76. Zhang J, Penny DJ, Kim NS, Yu VY and Smolich JJ: Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates. *Arch Dis Child.* 81:1999; F99–F104.
77. Lundström KE, Pryds O and Greisen G: The haemodynamic effect of dopamine and volume expansion in sick preterm infants. *Early Hum Develop.* 57:2000; 157–163.
78. Jayasinghe D, Gill AB and Levene MI: CBF reactivity in hypotensive and normotensive preterm infants. *Pediatr Res.* 54:2003; 848–853.

79. Reuter JH and Disney TA: Regional cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen during hyperventilation in the newborn dog. *Pediatric Research*. 20:1986; 1102–1106.
80. Jones TH, Morawetz RB and Crowell RM, et al.: Thresholds of focal cerebral ischaemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 54:1981; 773–782.
81. Astrup J: Energy-requiring cell functions in the ischaemic brain. *J Neurosurg*. 56:1982; 482–497.
82. Branston NM, Ladds A, Symon I and Wang AD: Comparison of the effects of ischaemia on early components of somatosensory evoked potentials in brainstem, thalamus, and cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 4:1984; 68–81.
83. Pryds O and Greisen G: Preservation of single flash visual evoked potentials at very low cerebral oxygen delivery in sick, newborn, preterm infant. *Pediatr Neurol*. 6:1990; 151–158.
84. Lou HC and Skov H: Low cerebral blood flow: a risk factor in the neonate. *J Pediatr*. 95:1979; 606–609.
85. Ment RL, Scott DT, Lange RC, Ehrenkrantz RA, Duncan CC and Warshaw JB: Postpartum perfusion of the preterm brain: relationship to neurodevelopmental outcome. *Cb Childs Brain*. 10:1983; 266–272.
86. Pryds O: Low neonatal cerebral oxygen delivery is associated with brain injury in preterm infants. *Acta Paediatr*. 83:1994; 1233–1236.
87. Krageloh-Mann I, Toft P, Lunding J, Andresen J, Pryds O and Lou HC: Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation. *Acta Paediatr*. 88:1999; 897–908.
88. Fujimori K, Honda S, Sanpei M and Sato A: Effects of exogenous big endothelin-1 on regional blood flow in fetal lambs. *Obstet Gynecol*. 106:2005; 818–823.
89. Powell RW, Dyess DL and Collins JN, et al.: Regional blood flow response to hypothermia in premature, newborn, and neonatal piglets. *J Pediatr Surg*. 34:1999; 193–198.
90. Jose PA, Haramati A and Fildes RD: Postnatal maturation of renal blood flow. In: Polin RA and Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1573–1578.
91. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D and Rubaltelli FF: Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 135:1999; 733–738.
92. Rudolph CD and Rudolph AM: Fetal and postnatal hepatic vasculature and blood flow. In: Polin RA and Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1442–1449.
93. Clark DA and Miller MJS: Development of the gastrointestinal circulation in the fetus and newborn. In: Polin RA and Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 929–933.
94. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A and Chida S: Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*. 45:2003; 255–262.
95. Kluckow M and Evans N: Superior vena cava flow. A novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child*. 82:2000; F182–F187.
96. Visser MO, Leighton JO, van de Bor M and Walther FJ: Renal blood flow in the neonate: quantitation with color and pulsed Doppler ultrasound. *Radiology*. 183:1992; 441–444.
97. Van Bel F, van Zwieten PH, Guit GL and Schipper J: Superior mesenteric artery blood flow velocity and estimated volume flow: duplex Doppler US study of preterm and term neonates. *Radiology*. 174:1990; 165–169.
98. Agata Y, Hiraishi S and Misawa H, et al.: Regional blood flow distribution and left ventricular output during early neonatal life: a quantitative ultrasonographic assessment. *Pediatr Res*. 36:1994; 805–810.
99. Yao LP and Jose PA: Developmental renal hemodynamics. *Pediatr Nephrol*. 9:1995; 632–637.
100. Bay-Hansen R, Elfving B and Greisen G: Use of near infrared spectroscopy for estimation of peripheral venous saturation in newborns: comparison with co-oximetry of central venous blood. *Biol Neonate*. 82:2002; 1–8.
101. Stephenson R: Physiological control of diving behaviour in the Weddell seal *Leptonychotes weddelli*: a model based on cardiorespiratory control theory. *J Exp Biol*. 208:2005; 1971–1991.
102. Jensen A, Garnier Y and Berger R: Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 84:1999; 155–172.
103. Green LR, McGarrigle HHG, Bennet L and Hanson MA: Angiotensin II and cardiovascular chemoreflex responses to acute hypoxia in late gestation fetal sheep. *J Physiol*. 507:1998; 857–867.

104. Coumans ABC, Garnier Y, Supcun S, Jensen AM, Berger R and Hasaart THM: Nitric oxide and fetal organ blood flow during normoxia and hypoxemia in endotoxin-treated fetal sheep. *Obstet Gynecol.* 105:2005; 145–155.
105. Kehrer M, Krägeloh-Mann L, Goelz R and Schöning M: The development of cerebral perfusion in healthy preterm and term neonates. *Neuropediatrics.* 34:2003; 281–286.
106. Sinha AK, Cane C and Kempley ST: Blood flow in the common carotid artery in term and perterm infants: reproducibility and relation to cardiac output. *Arch Dis Child.* 91:2006; 31–35.
107. Charles AD and Smith NM: Perinatal postmortem. In: Rennie JM (eds). *Robertson's Textbook of Neonatology*. Beijing: Elsevier; 2005: 1207–1215.
108. Uthaya S, Bell J and Modi N: Adipose tissue magnetic resonance imaging in the newborn. *Horm Res.* 62(Suppl 3):2004; 1430–1438.

World peace!

Глава 3

Определение границ нормальных значений артериального давления

William D. Engle

Измерение артериального давления

Нормальные показатели артериального давления у новорожденных

Клинические признаки нарушения кровообращения

Факторы, влияющие на артериальное давление

Заключение

Некоторые аспекты оказания помощи новорожденным из группы высокого риска вызвали много противоречий, в т.ч. определение у них показателей АД, особенно у недоношенных. Подходы к оценке АД и взгляды на эту проблему могут существенно отличаться в разных клинических центрах, а также среди специалистов одной клиники. Подобные различия можно объяснить особенностями обучения специалистов, но это лишь подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований, которые помогут клиницистам лучше понять взаимосвязь между показателями АД и результатами лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик массой 820 г родился на сроке гестации 27 нед. При данной беременности было диагностировано осложнение — краевое предлежание плаценты. После преждевременного родового вскрытия плодных оболочек развилась родовая деятельность, роды были завершены экстренно с помощью кесарева сечения. Значительного кровотечения из половых путей матери не отмечалось. После рождения у ребенка отсутствовало самостоятельное дыхание, с помощью ИВЛ с созданием положительного давления в дыхательных путях был достигнут хороший эффект. Отмечались втяжение межреберных промежутков и появление хрипов, вследствие чего была выполнена интубация трахеи. Оценка по шкале Апгар 5–8 баллов.

В отделении интенсивной терапии новорожденных (ОИТН) при рентгенологическом исследовании легких обнаружили изменения, свидетельствующие о дефиците сурфактанта и характерные для респираторного дистресс-синдрома (РДС). Была проведена заместительная терапия сурфактантом. Впоследствии сатурацию поддерживали

в пределах от 88 до 94%, при этом фракцию кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2), необходимую для достижения указанного уровня сатурации, постепенно снижали с 70 до 30% и соответствующим образом корригировали параметры давления на вдохе. Попытка установить артериальный пупочный катетер не удалась, вследствие чего была проведена катетеризация пупочной вены. Новорожденному начали вводить раствор глюкозы и аминокислот из расчета 60 мл/кг/сут и проводить антибактериальную терапию, комбинируя ампициллин с гентамицином. Уровень гематокрита составлял 47%, уровень глюкозы в крови — от 97 до 125 мг/дл (от 5,4 до 6,9 ммоль/л).

При поступлении в ОИТН среднее АД составило 31 мм рт. ст. при измерении методом осциллометрии. В возрасте 2 час среднее АД снизилось до 25 мм рт. ст. ЧСС находилась в диапазоне от 135 до 160 уд/мин. У новорожденного отмечалась спонтанная двигательная активность. ВНК составляло около 2 сек. Ребенок не мочился.

Описанная ситуация весьма типична и часто наблюдается в каждом ОИТН: новорожденный с крайне низкой массой тела на первый взгляд кажется абсолютно адаптированным в отношении сердечно-легочной физиологии, однако показатели среднего АД вызывают у медицинского персонала беспокойство. Многочисленные спорные вопросы относительно необходимости и способа коррекции АД у новорожденных с ОНМТ в раннем неонатальном периоде обсуждены в главе 8. В этой главе стоит задача ответить на следующие вопросы:

1. Существует ли необходимость катетеризации периферической артерии у недоношенного новорожденного, который нуждается в проведении ИВА, если установка артериального пупочного катетера не увенчалась успехом?
2. Если да, то стоит ли устанавливать периферический артериальный катетер сразу после безуспешной катетеризации пупочной артерии либо выполнение данной манипуляции можно отложить до регистрации понижения АД?
3. На основании каких критериев следует определять момент, когда изменения АД начинают становиться серьезной проблемой?
4. Каково значение ЧСС, симптома «белого пятна», интенсивности диуреза и других неспецифических симптомов, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы, в различении нормальных или вышедших за границы нормальных значений АД и для принятия решения о необходимости вмешательства?

В соответствии с поставленными вопросами в данной главе рассмотрены: (1) методы измерения АД; (2) нормальные границы АД для недоношенных и доношенных новорожденных; (3) клинические признаки, обычно рассматриваемые во взаимосвязи с оценкой АД; (4) клинические факторы, влияющие на показатели АД.

ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Измерению АД у новорожденных уделяется огромное внимание в связи с возможным развитием гипотонии и, соответственно, недостаточной перфузии головного мозга, что может привести к ишемическим повреждениям [1, 2].

АД зависит от двух факторов: объемной скорости кровотока (ОСК) и периферического сосудистого сопротивления (ПСС) [3]:

$$\text{АД} = \text{ОСК} \times \text{ПСС}.$$

В системном кровообращении ЛЖ сердца выполняет функцию насоса, создающего достаточное давление для преодоления сосудистого сопротивления, обеспечения системного артериального кровотока и поддержания адекватного перфузионного давления в органах. С клинической точки зрения системный кровоток, обеспечивающий необходимую перфузию тканей, — предмет пристального внимания, поскольку нарушения кровообращения представляют собой один из механизмов сложного процесса развития шока [3]. Тем не менее в клинической практике не используют рутинное определение системного кровотока, а сосудистое сопротивление можно только рассчитать, но нельзя измерить. В связи с этим приходится полагаться главным образом на измерение АД при оценке СВ и системной перфузии. Однако, как следует из приведенных формул, на системное кровообращение могут влиять значительные колебания сосудистого сопротивления и таким образом воздействовать на перфузию тканей даже в отсутствие значимого изменения АД. Данная проблема становится еще более значимой в условиях адаптации новорожденных с ОНМТ и функционирующими фетальными коммуникациями к внеутробной жизни, когда ни среднее АД, ни изолированное определение СВ не обладают достаточным прогностическим значением в отношении состояния системного кровообращения [4].

В качестве «золотого стандарта» измерения АД у новорожденных в критическом состоянии используют прямое постоянное измерение АД через внутриартериальный катетер. Данный метод часто применяют при наличии артериального сосудистого доступа. Неинвазивное измерение АД [5] — большой шаг вперед в оказании помощи новорожденным, однако основной недостаток данного метода заключается в невозможности выполнения измерения в реальном времени. В настоящее время для специалистов доступны подробные обзоры измерения и мониторинга АД у новорожденных [6, 7].

Прямое измерение артериального давления

Прямое измерение АД осуществляют с помощью заполненной жидкостью системы, сопряженной с артериальным катетером. Наиболее часто применяют катетеризацию пупочной артерии с проведением конца катетера до уровня грудного отдела аорты или несколько ниже либо катетер проводят через периферический артериальный доступ, обычно путем пункции лучевой или задней большеберцовой артерии. Для более полной информации по прямому измерению АД читатель может обратиться к нескольким уникальным обзорам [6–9].

Впервые прямое измерение АД было выполнено в XVII в., и право первенства в данном вопросе принадлежит Hales [8, 10]. Он использовал длинную вертикально расположенную трубку, снабженную канюлей, которую вводили в бедренную артерию лошади [8]. С помощью данного приспособления было продемонстрировано снижение давления крови в результате кровотечения. Сконструированный впоследствии Poiseuille [7] ртутный U-образный манометр позволил существенно уменьшить размеры прибора для измерения АД.

Пульсовая волна — это перемещающееся возбуждение, несущее определенное количество энергии [7] и характеризующееся частотой, выраженностью амплитуды, направлением и скоростью. Пульсовые колебания АД представляют собой сложную пульсовую волну, характер которой зависит от места, где проводят ее оценку (см. далее).

Необходимо отметить, что скорость распространения пульсовых колебаний АД существенно выше скорости кровотока [11], при этом базальная частота пульсовых колебаний АД имеет лишь незначительную взаимосвязь с ЧСС [7]. Пульсовые колебания АД не следует путать с пульсовым давлением, которое представляет собой разность показателей САД и диастолического артериального давления (ДАД).

В настоящее время в ОИТН для постоянного мониторинга АД методом прямого измерения используют системы, работающие по принципу «перекрыть и открыть вновь» [7]. Вместо колонки, заполненной ртутью, современные системы для измерения АД имеют несколько модулей, наиболее важным из которых является датчик давления. Функция датчика заключается в преобразовании механической энергии (давления) в электрическую (электрический ток или разность потенциалов). По сравнению со старыми тензометрическими преобразователями, применяемыми для регистрации давления, современные датчики снабжены кремниевым кристаллом, миниатюрны и предназначены для одноразового использования [12]. Датчик следует располагать на уровне катетера. Правильная калибровка датчика, «обнуление» (открывают запорный клапан для калибровки по атмосферному давлению), представляет собой наиболее важный этап для точного измерения АД в дальнейшем. Процесс калибровки необходимо повторять не реже чем 1 раз в 12 час для наиболее точного измерения в динамике.

Давление (P), определяемое датчиком, складывается из трех составляющих:

$$P = P_s + P_k + P_c,$$

где P_s — статический компонент; P_k — кинетический компонент; P_c — контрольное нулевое значение [13]. P_c от типа катетера не зависит, в то же время P_k , если просвет катетера открывается непосредственно на его конце, может быть выше на 5–7 мм рт. ст. по сравнению с измерениями при использовании катетера с боковым просветом [13]. P_c будет нулевым при условии расположения датчика на уровне катетера.

Идеальная система мониторинга — это когда пульсовые колебания АД и графическое отображение волн на мониторе точно соответствуют происходящему в месте измерения [7]. Для этого система должна иметь соответствующие частотные характеристики. Метод определения резонансной частоты и коэффициента поглощения колебаний был описан Gardner [9]. Используемые в клинической практике приборы обычно имеют резонансную частоту от 15 до 25 Гц и величину коэффициента от 0,1 до 0,4 [6].

В целом прямое определение АД у новорожденных считается точным методом, однако существует несколько проблем, с которыми можно столкнуться в клинической практике. Небольшой диаметр просвета катетера может стать причиной низких показателей САД. Чрезмерное поглощение пульсовых колебаний вследствие попадания мелких пузырьков воздуха или тромбов приводит к занижению результатов измерения САД и завышению значений ДАД [6, 13]. С другой стороны, среднее АД, которое оказывает большее влияние на перфузию тканей, чем САД или ДАД, практически не зависит от процесса поглощения пульсовых колебаний. Таким образом, указанные погрешности не являются серьезной проблемой в клинической практике. Тем не менее Cunnigham и соавт. [14] продемонстрировали, что поглощение пульсовых колебаний (авторы его определяли как

внезапное снижение пульсового давления более чем на 8 мм рт. ст. или полное исчезновение различий между САД и ДАД) может влиять на показатели среднего АД. В исследовании установлено, что в 24% наблюдений поглощение пульсовых колебаний сопровождалось изменениями среднего АД на величину $\geq 4,1$ мм рт. ст. [14].

При распространении пульсовых колебаний от корня аорты до периферических артерий можно отметить усиление некоторых составляющих [6]. Парадоксально, но САД в тыльной артерии стопы или в лучевой артерии может быть выше, чем САД в аорте [7]. Объяснением этому может быть постепенное увеличение сосудистого сопротивления по мере того, как пульсовые колебания АД распространяются по направлению к периферии через сосуды с более узким просветом. При этом пульсовая волна сужается, но становится более высокой по амплитуде в сравнении с проксимальными отделами сосудистого русла. ДАД и среднее АД в меньшей степени зависят от данного феномена, тем не менее при расчете среднего АД по формуле

$$\text{Среднее АД} = \text{ДАД} + \frac{1}{3} \text{ Пульсовое давление}$$

значения могут быть завышены [6]. В целом указанные различия клинически незначимы, и между показателями АД, измеренными прямым методом через катетер, установленный в пупочную или периферическую артерию, обнаружена очень тесная взаимосвязь, что отмечено в исследовании Butt и Whyte [15].

Gevers и соавт. [16] изучали характер пульсовых колебаний АД на лучевых и задних большеберцовых артериях у новорожденных в критическом состоянии с использованием высокоточного датчика, расположенного на торцевой поверхности катетера. Характер волн при исследовании на лучевой артерии имел очень большое сходство с волнами у взрослых в проксимальных отделах аорты, но не в лучевых артериях. Волны, зарегистрированные в задних большеберцовых артериях у новорожденных, имели выраженное сходство с волнами, полученными на уровне бедренных артерий у взрослых, и в меньшей степени — с волнами в задних большеберцовых артериях взрослых. Авторы пришли к заключению, что «центральный характер» пульсовых колебаний АД связан с относительно близким расположением лучевой и задней большеберцовой артерий по отношению к аорте и бедренной артерии, что, в свою очередь, объясняется меньшим объемом и длиной конечностей у новорожденных.

Метод прямого измерения АД рассматривают как «золотой стандарт» и считают наиболее точным методом мониторинга у новорожденных в критическом состоянии (см. далее). Для сведения к минимуму возможных искажений и погрешностей и получения максимально точных значений применяют максимально короткий катетер с широким просветом и достаточно жесткими стенками, имеющий минимальное количество клапанов и коннекторов [17].

Неинвазивное измерение артериального давления

Производители приборов для неинвазивного мониторинга АД обязаны предоставить подробную информацию в Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США (FDA) прежде, чем выйти с конкретной моделью на рынок [18]. Документы должны соответствовать ANSI/AAMI SPIO (American National Standard for Manual, Electronic or Automated Sphygmomanometers).

Среднее различие между определением АД прямым и неинвазивным методами должно находиться в пределах ± 5 мм рт. ст. со стандартным отклонением (SD) ≤ 8 мм рт. ст. [19]. Рассматривая исследования, в которых сопоставляли результаты измерения АД прямым и неинвазивным методами, важно учитывать вероятное влияние последних технологических нововведений. Например, Nelson и соавт. [20] обнаружили, что улучшение технических характеристик осциллометрического прибора Dinamap MPS™ обеспечило соответствие данной модели стандартам ANSI/AAMI SPIO.

Поскольку все приборы для неинвазивного измерения АД оценивают изменения кровотока [17], а прямые методы — непосредственно давление, то не следует ожидать совпадения результатов. Из числа самых распространенных неинвазивных методов (пальпация, аускультация, применение эффекта Доплера, осциллометрия) наиболее часто используют осциллометрию [21]. Также описан дополнительный метод Finapres (сокращение от FINger Arterial PRESsure), основанный на фотоэлектрическом принципе, позволяющий проводить постоянную оценку кривой артериального кровотока с помощью манжеты, надеваемой на палец пациента [22, 23]. С помощью этой фотоплетизмографической системы постоянно регистрируется волна кровотока от одного сердечного сокращения к другому. Однако манжета этого устройства весьма велика для новорожденного, поэтому в обоих указанных исследованиях ее накладывали на область запястья. В первой работе [22] обнаружены существенные различия между значениями АД, полученными при использовании метода Finapres и при измерении через пупочную артерию. Авторы пришли к заключению, что метод Finapres не позволяет достоверно оценить абсолютные значения АД. В то же время с помощью данного метода можно точно оценить изменения АД от одного сердечного сокращения к другому, вследствие чего специалисты сделали вывод, что система Finapres представляет собой средство для неинвазивного исследования автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у новорожденных [22]. Опубликовано обоснование основных принципов неинвазивного измерения АД у новорожденных [18].

Впервые измерение АД с помощью осциллометрии описано в 1876 г. Marey [7]. В 1979 г. появилось сообщение Ramsey [24] об использовании автоматического прибора, работа которого основана на принципе осциллометрии (Dinamap, Critikon, Tampa, FL).

С помощью датчика этого прибора измеряют амплитуду колебаний манжеты под воздействием давления. САД определяется как давление, при котором появляются и увеличиваются колебания манжеты в момент снижения давления в ней. Среднее давление характеризуется наименьшим давлением в манжете, при котором амплитуда колебаний достигает своего максимума. Наконец, ДАД представляет собой показатель, при котором прекращается увеличение амплитуды колебаний манжеты [6].

Показатели АД, определенные прямым методом и с помощью осциллометрии, в целом хорошо соотносятся друг с другом [24–31]. В то же время некоторые специалисты указывают на несоответствие показателей АД, определенного разными методами, на основании чего делают заключение, что неинвазивное определение не обладает необходимой точностью для рутинного использования [32]. Безусловно, при сравнении прямого и неинвазивного методов измерения АД крайне важно обеспечить точность референтного метода путем динамиче-

ской калибровки прибора (по резонансной частоте и коэффициенту поглощения колебаний) для каждого новорожденного [18], но далеко не всегда в публикациях делают акцент на подобных методических особенностях [17].

Одной из хорошо исследованных причин различия значений, полученных при внутриартериальной оценке АД и с помощью осциллометрии, было использование манжеты несоответствующего размера. Sonesson и Broberger [33] обнаружили, что значения среднего АД завышены, если отношение ширина манжеты/окружность руки находится в пределах от 0,33 до 0,42. Точность измерения повышалась при увеличении данного отношения до значений от 0,44 до 0,55. Kimble и соавт. [25] установили, что наиболее приемлемое отношение ширины манжеты/окружность руки составляет от 0,45 до 0,70 (рис. 3–1). В работе Clark и соавт. [34] указывается оптимальное отношение 0,40, однако под наблюдением находилось лишь небольшое количество новорожденных, а для измерения АД использовали ртутный сфигмоманометр. При обследовании 15 недоношенных новорожденных Wareham и соавт. [35] обнаружили хорошую корреляцию между показателями, установленными с помощью осциллометрии, и измеренным АД, но в пределах 95% ДИ. Различия результатов двух методов особенно очевидны при графическом представлении с помощью метода Bland–Altman (рис. 3–2). В указанном исследовании для каждого новорожденного размер манжеты определяли индивидуально в соответствии с рекомендациями производителя оборудования. В работе Briassoulis [36] проведено сравнение значений, полученных с помощью метода осциллометрии и путем катетеризации артерий у 6 недоношенных новорожденных. Результаты этих двух методов коррелировали между собой слабо и достоверно не различались при использовании манжеты большего размера.

Группой исследователей установлено завышение показателей АД при использовании метода осциллометрии по сравнению со значениями

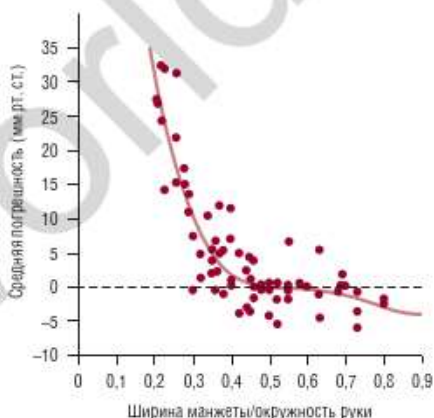


РИС. 3–1 С помощью нелинейного регрессионного анализа сопоставлена величина погрешности (определение АД с помощью Dinapart и инвазивным методом) с отношением ширина манжеты/окружность руки. Каждая точка отражает средний результат 10 последовательных измерений АД с использованием одной и той же манжеты у одного пациента [25].

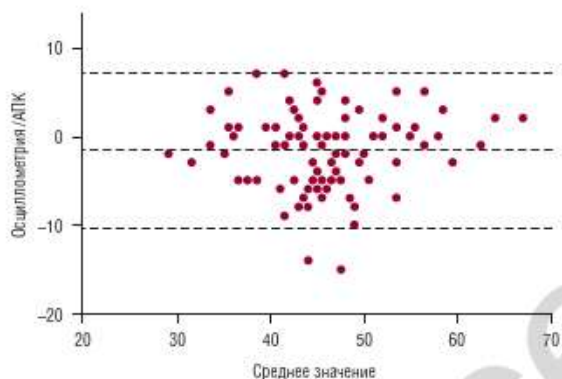


РИС. 3–2 Различия между показателями, полученными при использовании метода осциллометрии и метода прямого определения среднего АД, отображенные графически по отношению к среднему значению двух измерений. Средняя пунктирная линия отражает среднюю величину различия между методами; две другие пунктирные линии соответствуют ± 2 SD. АПК — артериальный пупочный катетер [35].

ми, полученными с помощью прямого метода. Эти особенности могут быть причиной неэффективного лечения новорожденных с гипотонией. Как отмечено ранее [33], причиной завышения значений АД может быть несоответствующий размер манжеты, а именно ее небольшая ширина. При обследовании 12 новорожденных с ОНМТ Diprose и соавт. [37] выяснили, что в случае гипотонии показатели АД, определенные с помощью метода осциллометрии, оказались завышенными. В исследовании нет величины отношения ширина манжеты/окружность руки (но авторы указывают, что ширина манжеты в действительности была большой из-за того, что обследованные новорожденные относились к группе ОНМТ при рождении), а показатели среднего АД не учитывали. Fanaroff и Wright [38] обнаружили, что значения среднего АД в первые 48 час жизни, определенные с помощью метода осциллометрии, выше установленных прямым методом примерно на 3 мм рт. ст., однако авторы не указали размеры используемой манжеты. Другие исследователи также отметили тенденцию к завышению показателей, установленным с помощью метода осциллометрии, по сравнению с прямым методом измерения АД [39]. С другой стороны, Wareham и соавт. [35] установили, что при использовании метода осциллометрии показатели ДАД оказались завышенными, а значения САД и среднего АД — ниже реальных цифр.

Противоречивые данные получены в исследованиях, где сравнивали результаты измерений АД на руках и ногах [40–44]. У доношенных новорожденных Park и Lee [45] не обнаружили различий при измерении АД на руке и на голени. Piazza и соавт. [46] сравнивали значения САД, измеренного на руках и на ногах у доношенных новорожденных в течение первых 24 час жизни. Установлено, что показатели АД на руках чаще превышали таковые, измеренные на ногах, а не наоборот. Кроме того, более высокие значения АД на ногах регистрировали сравнительно часто (28%), на основании чего исследователи пришли к выводу, что любое превалирование показателей необходимо рассматривать как вариант нормы. При последующем динамическом на-

блюении 25 новорожденных до трехлетнего возраста САД оказалось более высоким при измерении на ногах у 24.

Позднее Cowan и соавт. [47] изучали АД, измеренное на руке и на голени, у доношенных новорожденных в первые 5 дней жизни во время бодрствования и спокойного сна. Повышение АД в течение данных временных периодов было более выраженным при измерении на руке. Кроме того, АД при измерении на голени в большей степени было подвержено изменениям во время спокойного сна, чем зарегистрированное на руке. Впоследствии Kunk и McCain [48] обследовали 65 доношенных новорожденных со средней массой тела 1629 г. С первого по пятый дни жизни авторы не обнаружили достоверных различий показателей САД, ДАД и среднего АД при измерении на руке или голени. Однако значения АД на руке были несколько выше. На седьмой день жизни обнаружены достоверные различия САД — показатели АД на руке были выше измеренных на голени в среднем на 2,7 мм рт. ст.

Nwankwo и соавт. [21] проводили оценку стандартного протокола измерения АД для изучения влияния локализации манжеты, первоначальной реакции в ответ на нагнетание воздуха в манжету, а также положения новорожденного. С помощью осцилляторного прибора Dinamar авторы обнаружили намного большие значения АД в положении новорожденного на спине, а также при первом из трех стандартных успешно выполненных измерений АД. При соблюдении стандартного протокола различия в измерении АД оказались меньше, чем при регистрации АД средним медицинским персоналом. Авторы особо подчеркнули важность периода адаптации после наложения манжеты, а также соблюдения стандартизированного подхода при измерении АД [21].

Paradouroulos и соавт. [49] протестировали на тренажере три прибора, в основу работы которых положен метод осциллометрии — Dinamar 8100 (Criticon), SpaceLabs M90426 (SpaceLabs Medical) и блок HP M1008B (Hewlett-Packard). Результаты, полученные с помощью Dinamar и SpaceLabs, хорошо соотносились с данными референтного метода. В то же время средняя погрешность при измерении САД и ДАД с использованием блока HP составила 21 и 15 мм рт. ст. соответственно.

Сравнительную оценку двух широко используемых приборов, работающих на принципах осциллографии (монитор HP CMS 68S с блоком HP M1008B и Dinamar 8100), провели Pichler и соавт. [50]. С помощью анализа Bland–Altman продемонстрировано, что среднее АД было достоверно выше при измерении с помощью прибора Dinamar, чем при использовании монитора HP. Интерпретировать результаты данного исследования достаточно сложно, т.к. прямое определение АД не применяли. Необходимо отметить, что результаты неинвазивного измерения АД зависят от типа приборов, в т.ч. используемых в некоторых ОИТН.

Позднее сравнительную оценку измерения АД с помощью трех различных мониторов (Dinamar Compact, Criticare 506 DXN2 и монитор HP с блоком HP M1008B) провели Dannevig и соавт. [51], при этом результаты сопоставлялись с данными инвазивного определения (монитор HP). В течение первой недели жизни обследовано 20 новорожденных с массой тела при рождении от 531 до 4660 г. Различия, установленные между инвазивным методом и осциллометрией (отклонение измерений), зависели от двух основных факторов: (1) размеров новорожденного; (2) модели прибора. У новорожденных с наиболее

низкой массой тела отмечалась тенденция к существенному завышению значений, установленных при неинвазивном измерении АД. По мере увеличения окружности плеча отмечено уменьшение различий с результатами, полученными с помощью референтного метода, для всех тестируемых приборов. Более низкие значения АД получены при использовании монитора НР в сравнении с приборами, производимыми Criticare и Dinamar (рис. 3–3). Последние два прибора существенно завышали показатели АД у новорожденных с наиболее низкой массой тела, в то время как при использовании монитора НР у крупных детей отмечена тенденция к значимому занижению результатов. С учетом полученных результатов авторы пришли к заключению, что у новорожденных в критическом состоянии и у недоношенных артериальное давление предпочтительнее оценивать инвазивным методом.

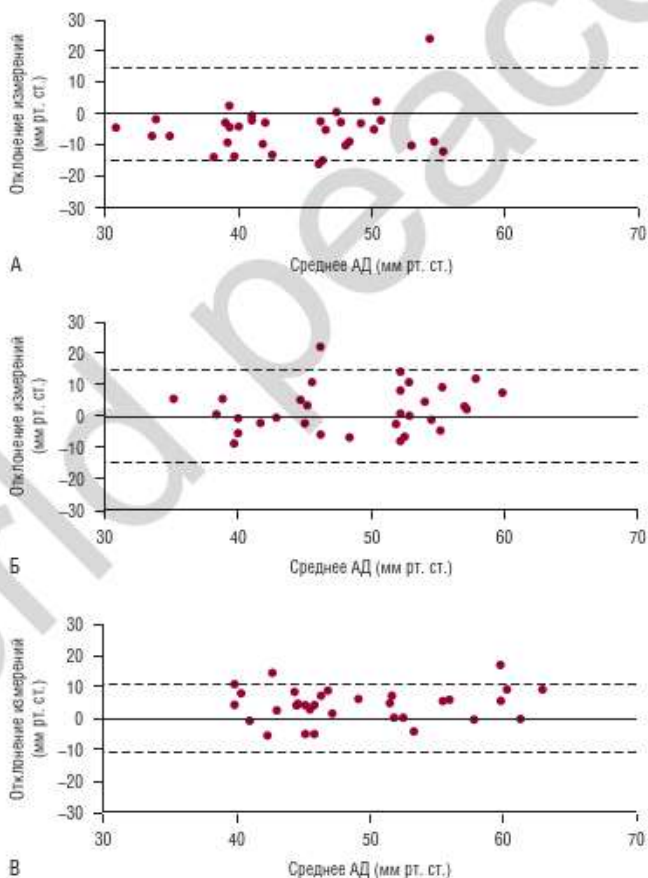


РИС. 3–3 Графики анализа Bland–Altman: сравнение инвазивного измерения артериального давления (АД) и показателей АД, полученных при осциллометрии тремя приборами: (А) Hewlett-Packard; (Б) Dinamar; (В) Criticare [Dannevig I, Dale HC, Liestol K, Lindemann R. Blood pressure in the neonate: three non-invasive oscillometric pressure monitors compared with invasively measured blood pressure. *Acta Paediatr* 2005;94:191–196, Fig. 1].

Несмотря на то что определенная настороженность при трактовке результатов неинвазивного измерения АД весьма очевидна и необходима, использование данных приборов в повседневной клинической практике постепенно возрастает. В большинстве случаев у конкретного новорожденного большее клиническое значение имеет динамика показателей АД, точные абсолютные значения могут обладать низкой ценностью. К счастью, у новорожденных, состояние которых расценивают как критическое и существует необходимость принятия решения о лечении вероятной гипотонии, в подавляющем большинстве случаев есть артериальный доступ. Если доступ через наиболее часто используемый в данной ситуации артериальный сосуд (пупочную артерию) отсутствует, как, например, в клиническом наблюдении, представленном в начале данной главы, должна быть предпринята попытка катетеризации периферической артерии.

Для повседневной неинвазивной оценки АД наилучший метод — осциллометрия. В настоящее время используют современные, усовершенствованные системы прикроватного мониторинга основных параметров, характеризующих работу сердечно-легочной системы, что позволяет клиницисту оценивать динамику АД через произвольно установленные временные интервалы с отображением значений на экране прибора одновременно с ЧСС, сатурацией кислородом и другими показателями. Несмотря на различия в результатах измерений разными осциллометрическими приборами, в настоящее время отсутствуют объективные данные, позволяющие отдать предпочтение какому-либо конкретному прибору.

НОРМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Многие исследователи пытаются определить границы нормальных показателей АД у новорожденных, при этом результаты, полученные в различных центрах, неплохо соотносятся между собой [52]. В большинстве опубликованных исследований показатели АД были выше у крупных, более зрелых новорожденных и прямо зависели от постнатального возраста [6, 15, 53–70]. АД у новорожденных с малой массой тела для гестационного возраста может быть более низким по сравнению с АД у детей с большей массой тела при таком же гестационном возрасте [56, 70–72]. Однако показатели АД при одинаковом гестационном возрасте могут и не зависеть от массы тела при рождении [73].

Необходимо отметить, что на значения, принятые за норму, влияет протокол ведения пациентов конкретного клинического центра. Кроме того, в большинстве исследований не учитывают тот факт, что допустимые пределы отклонений значений АД регистрируют при условии нормального кровообращения в органах [74, 75]. Kluckow и Evans [75, 76] обнаружили незначительную взаимосвязь между средним артериальным давлением и кровотоком ВПВ при оценке системного кровообращения у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 нед в течение первых двух дней жизни. В данных условиях функционирующие фетальные коммуникации не позволяют оценить системный кровоток по выбросу из АЖ. Напротив, Mungo и соавт. [77] обнаружили, что у новорожденных с ЭНМТ при наличии гипотонии в течение первого дня жизни регистрировались более низ-

кие показатели МК по сравнению с детьми, у которых АД находилось в пределах нормы.

В 1963 г. Moss и Duffie [78] обнаружили, что АД у недоношенных новорожденных выше, чем у доношенных, однако впоследствии эти данные не получили подтверждения. Kitterman и соавт. [71] опубликовали в 1969 г. результаты первого исследования, посвященного оценке АД у новорожденных. Результаты этого исследования повсеместно использовались в работе ОИТН, однако в данное исследование было включено только 9 новорожденных с массой тела при рождении ≤ 1500 г. Висси и соавт. [56] измеряли САД непрямым методом с использованием прибора, снабженного кислородным датчиком пульсации. Исследователи вывели регрессионное уравнение, характеризующее САД с учетом массы тела при рождении, гестационного и постнатального возраста, по результатам обследования 189 новорожденных с массой тела при рождении от 860 до 2300 г, гестационным возрастом от 25 до 41 нед и постнатальным возрастом от 3 до 96 час:

$$\text{САД} = 23,20 + 8,13\chi_w + 0,503\chi_{\text{гел}} + 0,226\chi_{\text{ра}} - 0,0016\chi_{\text{ра}}^2,$$

где САД — систолическое артериальное давление (мм рт. ст.); χ_w — масса тела (кг); $\chi_{\text{гел}}$ — гестационный возраст (нед); $\chi_{\text{ра}}$ — постнатальный возраст (час).

В 1981 г. Versmold и соавт. [72] опубликовали результаты обследования 16 клинически стабильных новорожденных с массой тела при рождении от 610 до 980 г, 8 из которых были с низкой массой тела для гестационного возраста. АД оценивали в течение первых 12 час жизни прямым методом с доступом через катетер, установленный в пупочную артерию. В соответствии с данным исследованием 95% ДИ для среднего АД находится в пределах от 24 до 44 мм рт. ст., а значение 30 мм рт. ст. широко используют в качестве критического нижнего уровня давления у недоношенных новорожденных. Использование данного критерия основано на наблюдениях, в которых нижняя граница кривой ауторегуляции МК находится на отметке, близкой к 30 мм рт. ст. [77, 79]. Соответственно, новорожденные с показателями среднего АД < 30 мм рт. ст. имеют высокую вероятность развития патологических процессов ЦНС (см. далее).

Впоследствии Watkins и соавт. [80] установили, что 10-я перцентиль среднего АД для новорожденных с массой тела при рождении 600 г находится ниже 30 мм рт. ст. в течение первых 72 час жизни (табл. 3–1). Аналогичные низкие значения для новорожденных с ЭНМТ (рис. 3–4) зарегистрированы в работе Nuntnagumit и соавт. [6]. На графике отражены существенные различия показателей среднего АД у доношенных и недоношенных новорожденных, причем абсолютные значения возрастали после первых 72 час жизни параллельно. Интересно, что в течение первых 6–12 час жизни МК первоначально снижается, а затем увеличивается как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных [81]. Однако первоначальное снижение мозгового кровотока наиболее существенно у новорожденных с ОНМТ, но в дальнейшем следует период быстрого, значительного улучшения кровообращения — реперфузия, в течение которой возможны ПИВК [75].

В исследованиях Tap [82, 83] обобщены результаты обследования доношенных и недоношенных новорожденных. Обнаружено, что у доношенных новорожденных значения АД различаются во время сна и в процессе пробуждения, у недоношенных с ОНМТ эти отличия отсутствуют.

ТАБЛИЦА 3-1 Показатели среднего артериального давления* у новорожденных в возрасте от 3 до 96 час в зависимости от массы тела при рождении [80]

Масса тела (г)	Постнатальный возраст (час)									
	3	12	24	36	48	60	72	84	96	
500	35/23	36/24	37/25	38/26	39/28	41/29	42/30	43/31	44/33	
600	35/24	36/25	37/26	39/27	40/28	41/29	42/31	44/32	45/33	
700	36/24	37/25	38/26	39/28	42/29	42/30	41/31	44/32	45/34	
800	36/25	37/26	39/27	40/28	41/29	42/31	44/32	45/33	46/34	
900	37/25	38/26	39/27	40/29	42/30	43/31	44/32	45/34	47/35	
1000	38/26	39/27	40/28	41/29	42/31	43/32	45/33	46/34	47/35	
1100	38/27	39/27	40/29	42/30	43/31	44/32	45/34	46/35	48/36	
1200	39/27	40/28	41/29	42/30	43/32	45/33	46/34	47/35	48/37	
1300	39/28	40/29	41/30	43/31	44/32	45/33	46/35	48/36	49/37	
1400	40/28	41/29	42/30	43/32	44/33	46/34	47/35	48/36	49/38	
1500	40/29	42/30	43/31	44/32	45/33	46/35	48/36	49/37	50/38	

* В таблице указаны средние величины среднего АД/10-я перцентиль среднего АД.

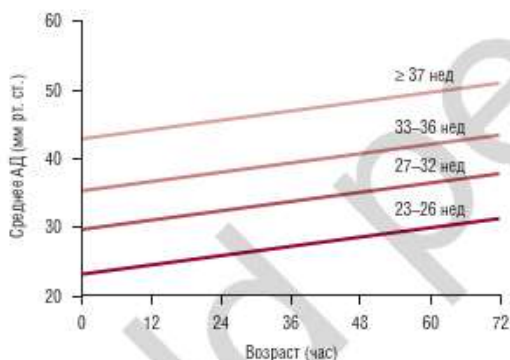


РИС. 3-4 Среднее артериальное давление (АД) у новорожденных с гестационным возрастом от 23 до 43 нед ($n = 103$, новорожденные переведены в ОИТН). График демонстрирует прогнозируемую величину среднего АД в течение первых 72 час жизни. Каждая линия соответствует нижнему пределу 80% ДИ среднего АД для каждой группы в соответствии с гестационным возрастом (двусторонний анализ); у 90% новорожденных при соответствующем сроке гестации значения среднего АД находятся на уровне либо выше соответствующей линии, которая является нижней границей ДИ [6].

В 1999 г. Lee и соавт. [67] продемонстрировали, что минимальный 95% ДИ для среднего АД даже ниже, чем определенный Versmold и соавт. [72], и составляет от 20 до 23 мм рт. ст. для новорожденных с массой тела от 500 до 800 г. Исследователи рекомендовали с осторожностью подходить к коррекции низкого АД как изолированного симптома, пока отсутствуют сопутствующие признаки нарушения микроциркуляции: неадекватное наполнение капилляров, олигурия и метаболический ацидоз (см. далее).

В исследовании Adams и соавт. [84], опубликованном в 1983 г., авторы осуществляли постоянную регистрацию АД у 15 новорожденных с массой тела ≤ 1500 г с помощью прибора, способного проводить

ежеминутно 60 измерений и сохранять полученные результаты. С помощью линейного регрессионного анализа оценивали почасовые значения среднего АД как функцию постнатального возраста, при этом авторы обнаружили достоверную взаимосвязь с гестационным возрастом и массой тела при рождении с характерными наклонами и перерывами линейной зависимости. Исследователи акцентировали внимание на том, что сравнительно резкое повышение среднего АД у менее зрелых новорожденных может быть причиной развития внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК). Следует отметить, что у 13 из 15 обследованных новорожденных масса тела при рождении составила ≥ 1180 г. Впоследствии Cunningham и соавт. [85] также провели анализ постоянной регистрации АД и обратили внимание на наличие циклических изменений показателей с формированием гипертензивных «волн». Авторы предположили, что обнаруженная нестабильность показателей АД может быть фактором, предрасполагающим к развитию ВЖК [86]. Позднее Cunningham и соавт. [87] опубликовали границы значений среднего АД, установленные при обследовании 232 новорожденных с ОНМТ. ВЖК сочетались с регистрацией низких значений АД непосредственно в день установления диагноза либо в предыдущие дни жизни. В отношении ПВА взаимосвязи с АД обнаружено не было.

Dimitriou и соавт. [88] установили у новорожденных с гестационным возрастом от 24 до 28 нед наличие периодических изменений ритмов АД (циркадных и ультрадианных) на второй, но не на седьмой день жизни. Исследователи заключили, что указанные изменения в большей степени зависят от циклических процессов в организме матери, нежели определяются наличием «биологических часов» у новорожденного. Наличие циркадных изменений АД на четвертый день жизни обнаружили и Gemelli и соавт. [89], однако только у новорожденных мужского пола. Наибольшие изменения регистрировали в утреннее время — с 6 до 9 час. По мнению авторов, физиологические колебания имеют большое значение и их необходимо учитывать в клинической практике.

При обследовании 32 новорожденных с ОНМТ Shortland и соавт. [58] обнаружили, что среднее АД было выше при массе тела при рождении 1251 г и более, нежели при значениях менее 1250 г. Одновременно авторы отметили, что при массе тела при рождении менее 1250 г отсутствовала взаимосвязь между постнатальным возрастом (в период с первого по шестой дни жизни) и показателями АД. Однако при массе тела при рождении 1251 г и более обнаружена достоверная зависимость между артериальным давлением и постнатальным возрастом ($r = 0,34, p < 0,005$).

Emery и Greenough [90] оценивали АД у новорожденных с ОНМТ в течение первых 28 дней жизни и в более позднем возрасте. Исследователи обнаружили статистически значимую взаимосвязь между средним АД и постнатальным возрастом среди новорожденных как с развитием, так и с отсутствием впоследствии хронических заболеваний легких ($r = 0,94, p < 0,02$ и $r = 0,92, p < 0,05$ соответственно). При введении поправки на массу тела при рождении АД было выше со второго дня жизни и характеризовалось более высокими значениями в течение всего неонатального периода у новорожденных, у которых в дальнейшем была зарегистрирована хроническая легочная патология.

В двух исследованиях Negyi и соавт. указали границы значений АД у недоношенных новорожденных непосредственно после рож-

дения [91] и в течение первой недели жизни [92]. Непосредственно после рождения у 20–50% новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар значения АД находились на уровне ниже 5-й перцентили, рассчитанной для здоровых новорожденных. Необходимо отметить, что у здоровых новорожденных как в случае проведения ИВА, так и при наличии гипертензии у матери границы САД и ДАД не зависели от массы тела при рождении и гестационного возраста на момент родоразрешения. В более позднем исследовании [92] обнаружено постепенное повышение значений АД в течение первой недели жизни. Тем не менее авторы указали на отсутствие взаимосвязи между показателями АД и массой тела при рождении, полом ребенка и его расовой принадлежностью.

Предметом ретроспективного исследования, выполненного Cordero и соавт. [93], стало изучение среднего АД в течение первых 24 час жизни у 101 новорожденного с массой тела при рождении ≤ 600 г. Показатели среднего АД при рождении оказались сопоставимыми у клинически стабильных и нестабильных новорожденных. Впоследствии при нестабильном состоянии ребенка среднее АД в течение первых 24 час жизни возрастало в меньшей степени, несмотря на коррекцию артериальной гипотонии (рис. 3–5). Авторы пришли к выводу, что отсутствие повышения среднего АД в период с 3 до 6 час жизни либо значения среднего АД ≤ 28 мм рт. ст. в возрасте 3 час жизни являются надежными прогностическими критериями необходимости коррекции гипотонии. Однако нужно отметить, что в группах клинически стабильных и нестабильных новорожденных средний гестационный возраст составил 27 и 25 нед соответственно.

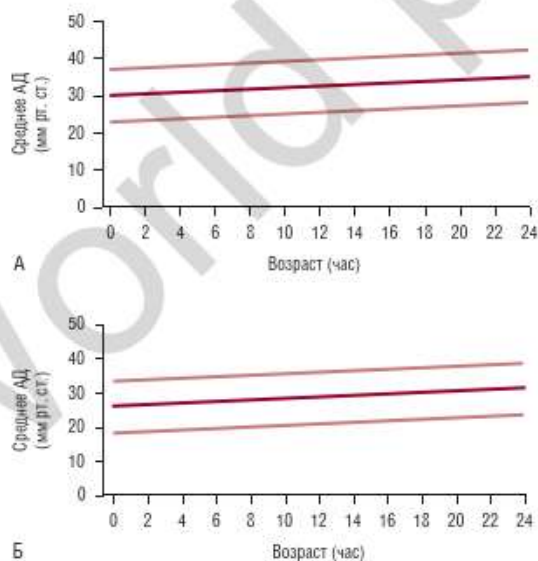


РИС. 3–5 Регрессионные линии и 80% ДИ: 531 измерение среднего артериального давления (АД) у 36 стабильных новорожденных с ЭНМТ (А), Среднее АД = $(0,237 \times \text{Часы жизни}) + 29,90$; 1066 измерений среднего АД у 65 нестабильных новорожденных с ЭНМТ (Б), Среднее АД = $(0,196 \times \text{Часы жизни}) + 25,74$ [93].

В публикации Zubrow и соавт. [63] обобщены результаты крупного многоцентрового исследования, проведенного Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. В представленной работе САД и ДАД достоверно коррелировали с массой тела при рождении, гестационным и постконцептуальным возрастом. В каждой из четырех обследованных групп, выделенных на основании гестационного возраста, обнаружена статистически значимая взаимосвязь САД и ДАД с постнатальным возрастом, но после пятого дня жизни.

В исследовании LeFlore и соавт. [69] 116 новорожденных с ОНМТ находились под наблюдением в течение первых 72 час жизни. Значения среднего АД в течение указанного периода наблюдения повышались на 38% ($r = 0,96$). Динамика АД у новорожденных с массой тела при рождении ≤ 1000 г представлена на рис. 3–6. Кроме того, установлена аналогичная динамика показателей АД у новорожденных с массой тела при рождении от 1001 до 1500 г. В то же время показатели среднего АД у новорожденных с наиболее низкой массой тела были примерно на 20% ниже в сравнении с более крупными младенцами.

В соответствии с рекомендациями Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine среднее АД непосредственно после рождения должно поддерживаться на уровне или выше численных значений, соответствующих гестационному возрасту новорожденного в неделях [94]. Этот принцип, безусловно, вполне обоснован и заслуживает внимания [95], однако для оценки безопасности и эффективности подобного подхода необходимо проведение дальнейших исследований. Действительно, в ситуации, когда конкретный специалист ориентируется на уровень АД как соответствующий значениям гестационного возраста в неделях либо выше 10-й перцентили для гестационного возраста или массы тела при рождении, крайне важно помнить, что рождение глубоко недоношенного новорожденного представляет собой неординарную ситуацию. Иными словами, поддержка показателей АД на приемлемом уровне в каждом конкретном случае не гарантирует безопасности данного подхода по отношению к другим пациентам. Отдельно взятый пациент с помощью костылей способен передвигаться со скоростью, соответствующей 50-й перцентили для всех больных, использующих при ходьбе костыли. Однако данный факт не гарантирует ему безопасности при переходе улицы с оживленным движением. Pellicer и соавт. [96] в качестве критериев гипотонии использовали значения среднего АД ниже показателей гестационного возраста, выраженного в неделях. Исследователи отметили улучшение внутрисосудистой церебральной оксигенации в течение первого дня жизни при лечении гипотонии у новорожденных с ОНМТ с использованием допамина или норадреналина. Представленное наблюдение свидетельствует, что значения среднего АД, соответствующие либо более низкие по отношению к выраженному в неделях гестационному возрасту, в течение первого дня жизни у новорожденных с ОНМТ находятся ниже границы ауторегуляции АД для МК. Действительно, в недавно опубликованном исследовании Mungo и соавт. [97] пришли к выводу, что величина среднего АД < 30 мм рт. ст. по-прежнему представляет собой надежный клинический критерий [79]. С другой стороны, у новорожденных с ОНМТ электрическая активность мозга может быть вполне нормальной, несмотря на объективно низкие показатели АД [98], а также может отсутствовать корреляция между средним АД и церебральной ФЭК в течение первого дня жизни [99]. Также представляют интерес данные, свидетельствующие,

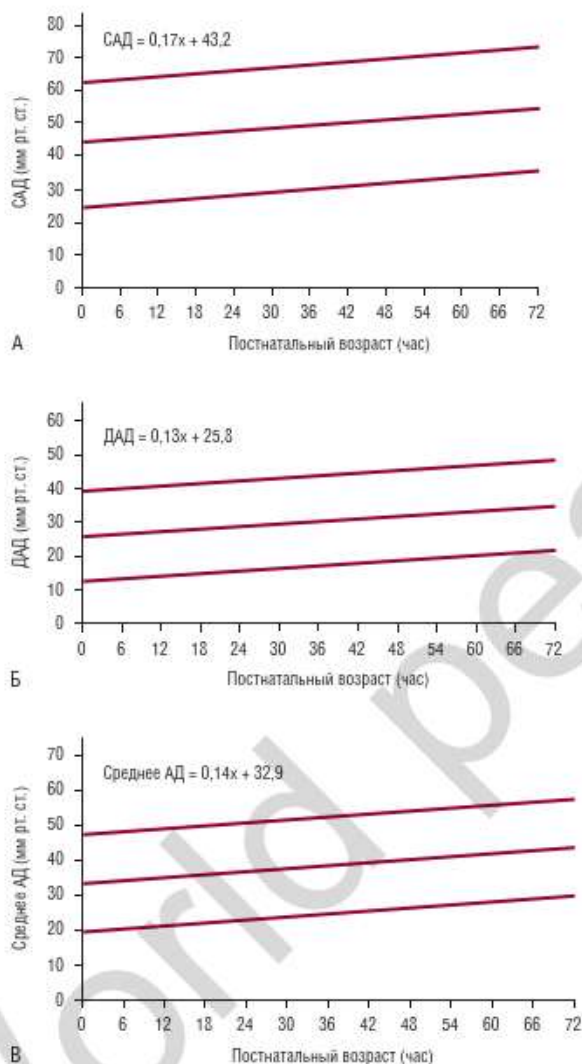


РИС. 3-6 Динамика систолического артериального давления (САД) (А), диастолического артериального давления (ДАД) (Б) и среднего артериального давления (АД) (В) у новорожденных с массой тела при рождении ≤ 1000 г ($n = 36$) в течение первых 72 час жизни. Линии на графиках соответствуют средним значениям и 95% ДИ ($p < 0,0001$). Для каждого из оцениваемых показателей отрезок на оси у расположен достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с аналогичной линией, наиболее точно отражающей такую же переменную у новорожденных с массой тела при рождении в пределах 1001–1500 г. Между группами не обнаружено достоверных различий в угле наклона кривых, наиболее точно характеризующих конкретный показатель АД в зависимости от массы тела [69].

что электрическая активность мозга может быть нарушена в течение первого дня жизни у новорожденных с ОНМТ при значениях среднего АД на уровне или ниже 23–24 мм рт. ст. [100]. Однако необходимо помнить, что, скорее всего, временные функциональные нарушения также не всегда оказывают отрицательное воздействие на развитие мозга и не обязательно приводят к его структурным повреждениям, как и появление неврологической симптоматики не всегда свидетельствует о повреждении структур мозга.

Безусловно, необходимо проведение многочисленных исследований для оценки взаимосвязи АД, кровообращения в органах и отдаленных результатов исследования, особенно у новорожденных с ОНМТ в течение первых дней жизни, т.к. именно в данный период времени возможны наиболее тяжелые повреждения ЦНС. Возвращаясь к клиническому наблюдению, описанному в начале данной главы, среднее АД у новорожденного стабилизировалось на значениях, близких к 30 мм рт. ст., поэтому вполне оправданно дальнейшее наблюдение с частым осциллометрическим измерением показателей.

Механизм постепенного повышения АД в течение первой недели жизни не изучен. Ранее у недоношенных новорожденных в течение первых трех дней жизни было обнаружено [101] постепенное снижение концентрации PGE_2 в моче и 6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$ (стабильный метаболит простаглицлина) в плазме крови. Подобные изменения должны приводить к повышению сосудистого тонуса и увеличению сосудистой реактивности [102, 103]. Однако эндокринные механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы к внеутробной жизни более сложны и не могут быть объяснены только изменением концентрации одного гормона либо изменением функции паракринной системы. Например, представляет интерес одновременное снижение уровней катехоламинов и вазопрессина, что должно способствовать снижению АД. Более того, установлено, что процессы образования белка в клетках гладких мышц сосудов и мышечного сокращения во время развития организма становятся все более совершенными в функциональном отношении [104, 105].

Таким образом, повышение АД во время перехода от внутриутробного к внеутробному существованию может быть следствием снижения активности и продукции сосудорасширяющих факторов, крайне необходимых для жизни и развития плода, а также изменением функции гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что наблюдается до и после рождения. Оба процесса, по-видимому, регулируются ЦНС. Определенную роль играет также гемодинамическая адаптация незрелого миокарда к относительно высокому сосудистому сопротивлению, возникающему во время родов [4].

Таким образом, артериальное давление ниже у недоношенных по сравнению с доношенными новорожденными в первый день жизни, и существует прямая связь между средним АД и гестационным возрастом у новорожденных различного срока гестации при рождении. Это различие сохраняется в течение первой недели жизни, и АД относительно параллельно повышается у новорожденных с различным гестационным возрастом. В течение первых четырех месяцев жизни АД продолжает расти как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных. Значения САД и ДАД зависят от массы тела, при этом в случае графического отображения наклон линий более выражен у новорожденных с ОНМТ в сравнении с детьми с низкой и нормальной массой тела при рождении [65].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Perkin и Levin [106] описали 3 фазы развития шока. Следует помнить, что изменения АД в начальной или компенсированной фазе могут быть минимальны либо вообще отсутствовать [107]. Существуют косвенные клинические признаки нарушения кровообращения в не жизненно важных органах, включающие снижение продукции мочи (олигурию), увеличение ВНК более 3 сек, увеличение разницы периферической и центральной температуры, учащенное дыхание (тахипноэ), тахикардию, бледность кожных покровов и слизистых [108]. В декомпенсированную фазу шока снижается не только АД, но также и перфузия жизненно важных органов (головного мозга, сердца, надпочечников). Клиническое наблюдение за косвенными признаками нарушения кровообращения в органах крайне важно, однако их изолированная оценка может приводить к диагностическим ошибкам, особенно у новорожденных с ОНМТ в период адаптации к внеутробной жизни непосредственно после рождения. Наибольшее клинико-диагностическое значение данные признаки приобретают при их комплексной оценке и в сочетании с постоянным либо достаточно частым контролем АД.

Темп диуреза

Адекватный диурез рассматривают в качестве индикатора нормального кровообращения. Это также может свидетельствовать о том, что АД фактически находится в пределах физиологической нормы для конкретного новорожденного. Напротив, снижение диуреза, как правило, считают клиническим признаком нарушения кровообращения, т.е. АД может быть весьма низким. На основании данного критерия делают заключение о достаточном или нет поступлении жидкости в организм и нарушении функции почек новорожденного. Считается, что непосредственно после рождения на мочевыделительную систему оказывают необходимое влияние высокие уровни вазопрессина и катехоламинов. Однако существуют патологические состояния, при которых риск гипотонии очень высок, например гипоксически-ишемическое повреждение, когда поражение почек длительное и выраженное [109]. В этой ситуации диурез в качестве индикатора функции сердечно-сосудистой системы утрачивает свою клиническую значимость.

В клинической практике есть и другая существенная проблема, связанная с оценкой диуреза для принятия решения. Дело в том, что снижение диуреза представляет собой физиологический феномен в первые дни жизни и даже какое-то время после рождения. Например, у некоторых здоровых доношенных и недоношенных новорожденных диурез может отсутствовать в первые 24 часа жизни [110]. Именно в данный временной период состояние новорожденных вызывает максимальную обеспокоенность, особенно недоношенных, что обусловлено возможной гипотонией и вероятной гипоперфузией органов, прежде всего ЦНС [4].

Недостаточный диурез может быть важным клиническим признаком нарушения кровообращения, особенно в случае, если до этого диурез был стабильным и достаточным. Если поступление жидкости в организм не изменилось, не изменились условия, в которых находился новорожденный (например, ребенок не был выведен из кювета под открытый источник лучистого тепла), то существенное снижение диу-

реза, вероятно, свидетельствует о развитии нарушений циркуляции. Важно помнить, что в компенсированной фазе шока АД может оставаться нормальным вследствие перераспределения кровотока в пользу жизненно важных органов. При этом снижается кровоток в почках и в других не жизненно важных органах [106].

Метаболический ацидоз

Клиническое значение метаболического ацидоза и олигурии сопоставимо. В частности, при отсутствии метаболического ацидоза, как правило, предполагают отсутствие нарушений кровообращения. Недостаточное кровоснабжение приводит к развитию гипоксии ткани, в результате происходит образование лактата. Несмотря на едва выраженный характер изменений, большинство клиницистов рассматривают развитие метаболического ацидоза у больных с ненарушенным газообменом в легких как диагностический признак, свидетельствующий о наличии нарушений кровообращения.

Иногда нарушение периферического кровообращения настолько выражено, что при усиленном образовании лактата последний не мобилизуется в системный кровоток и не определяется в образце крови, отобранной для оценки кислотно-основного баланса. В подобной ситуации в распоряжении клинициста, как правило, есть другие симптомы, например, крайне низкие показатели АД, помогающие диагностировать наличие недостаточного кровообращения.

Наконец, клиницист должен отличить ацидоз с высокой анионной разницей (лактат-ацидоз) и ацидоз с нормальной анионной разницей (вследствие потери бикарбоната). Данный признак имеет особое значение для новорожденных с ОНМТ, когда вследствие незрелости тубулярного аппарата почек происходит потеря бикарбоната, что в данной ситуации представляет собой в большей степени закономерность, чем случайность. Соответственно, обнаружение только изменений дефицита оснований может быть недостаточным для косвенной оценки гемодинамики, а определение лактата в сыворотке, по-видимому, оправданно в тех случаях, когда состояние кровообращения в тканях точно неизвестно.

Гиперкалиемия

Kluckow и Evans [111] изучали взаимосвязь между системным кровообращением (определяемым по оценке кровотока в ВПВ) и начальными изменениями уровня калия в сыворотке у недоношенных новорожденных. Средние значения минимального кровотока оказались достоверно меньше у новорожденных с гиперкалиемией по сравнению с детьми с нормальным уровнем калия в сыворотке. Прирост калия в сыворотке более чем 0,12 ммоль/л/час в течение первых 12 час позволяет прогнозировать нарушение кровообращения с точностью до 93%. Представленные результаты необходимо изучать в дальнейшем, однако уже в настоящее время в распоряжении клинициста появился дополнительный метод определения калия в сыворотке для оценки состояния сердечно-сосудистой системы. В то же время регуляция распределения калия в организме между внутриклеточной и внеклеточной средами представляет собой весьма сложный процесс, определяемый главным образом зрелостью и функциональной активностью Na^+/K^+ -АТФазы. С учетом изложенного и особенностей функциони-

рования незрелых почек динамическое определение калия в сыворотке в качестве критерия, подтверждающего либо опровергающего наличие нарушений системного кровообращения у новорожденных, следует использовать с большой осторожностью, особенно в течение периода ранней адаптации к внеутробной жизни.

Частота сердечных сокращений

Взаимосвязь тахикардии и шока — классический признак, часто описываемый при тяжелых травмах и большой кровопотере. Для организма новорожденного наиболее эффективным способом повышения СВ является увеличение ЧСС, т.к. возможность увеличения ударного объема до известной степени ограничена. Таким образом, тахикардия у новорожденного представляет собой надежный признак, свидетельствующий о наличии гипотонии и нарушений циркуляции. В то же время необходимо учитывать, что у большинства новорожденных с гипотонией гиповолемия отсутствует, особенно в раннем постнатальном периоде [112].

Тем не менее существуют многочисленные проблемы при оценке гипотонии на основании ЧСС. Во-первых, границы нормальных значений ЧСС весьма велики [113]. Во-вторых, помимо гипотонии есть многочисленные факторы, приводящие к тахикардии у новорожденных: голодовое возбуждение, болевой синдром, беспокойство, повышение температуры тела, повышенный уровень шума и воздействие некоторых лекарственных средств. ЧСС у новорожденных ягнят была ниже, если беременным овцам вводили бетаметазон [114]. В-третьих, новорожденный с гипотонией также может находиться в состоянии гипоксии, а в такой ситуации типичной реакцией организма на гипоксию (в отличие от детей более старшего возраста и взрослых) является снижение ЧСС, опосредованное влиянием блуждающего нерва. Кроме того, при органическом повреждении миокарда, послужившем причиной развития гипотонии, сердце может оказаться неспособным длительно поддерживать высокую ЧСС. В недавно опубликованном исследовании не было обнаружено достоверной взаимосвязи между системным кровообращением и ЧСС у недоношенных новорожденных [75].

Несмотря на приведенные результаты исследований, оценка ЧСС может оказаться крайне полезной, потому ее следует проводить у новорожденных, которым угрожает развитие гипотонии. Четко зафиксированное повышение ЧСС по отношению к предшествующему базальному ритму при отсутствии других факторов, способных вызывать тахикардию, указывает на нарушения кровообращения, даже если АД находится на границе нормы.

Время наполнения капилляров и разница между периферической и центральной температурой

ВНК достаточно подробно исследовали у новорожденных, детей старшего возраста и взрослых. Оценка данного показателя вызывает серьезные дебаты среди специалистов [115–117]. ВНК — это время, необходимое для восстановления нормальной окраски кожных покровов после компрессии. Впервые данный симптом был описан в оригинальном исследовании Веесчер и соавт. [118] в 1947 г. ВНК учитывают в шкале травмы [119, 120] и используют в многочисленных про-

токолах интенсивной терапии и реанимации, в т.ч. в Pediatric Advanced Life Support. В многочисленных исследованиях, посвященных ВНК, установлено, что на результаты теста оказывают влияние возраст, температура кожи и окружающей среды, анатомический участок тела и продолжительность компрессии [121, 122].

Wodey и соавт. [123] при обследовании 100 новорожденных, нуждающихся в проведении интенсивной терапии, не обнаружили взаимосвязи между ВНК и степенью систолического уменьшения переднезаднего размера ЛЖ, отношением диаметра левого предсердия (АП) к диаметру корня аорты, АД и ЧСС. В то же время обнаружена статистически значимая корреляция между ВНК и значениями сердечного индекса. LeFlore и Engle [124] обследовали здоровых доношенных новорожденных в период от 1 до 4 час жизни. Выполняли короткую (от 1 до 2 сек) и пролонгированную (от 3 до 4 сек) компрессию на различных участках тела. Прогнозируемая обратная зависимость между ВНК и АД в данном исследовании не подтвердилась. В отдельных наблюдениях, напротив, была обнаружена выраженная, статистически значимая прямая взаимосвязь между указанными признаками, что позволило предположить наличие вазоактивных веществ, циркулирующих в раннем неонатальном периоде и способствующих увеличению сосудистого сопротивления, повышению АД и увеличению ВНК.

В исследовании Osborn и соавт. [125] изучали ВНК, разницу между центральной и периферической температурой (рЦПТ) $\geq 2^\circ\text{C}$ и АД как признаки, позволяющие диагностировать низкий кровоток в ВПВ у новорожденных в гестационном возрасте < 30 нед (табл. 3–2). Чувствительность оцениваемых симптомов возрастала до 78% при комбинации значений среднего АД < 30 мм рт. ст. и центрального ВНК ≥ 3 сек. В то же время при обследовании детей после оперативных вмешательств на сердце Tibby и соавт. [126] не обнаружили взаимосвязи между ВНК и рЦПТ со всеми гемодинамическими показателями.

ТАБЛИЦА 3–2 Взаимосвязь рЦПТ и ВНК с другими параметрами в возрасте 3 и 10 час* [125]

	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ППЦ (%)	ОПЦ (%)	ОП+ (%)	ОП– (%)
рЦПТ $\geq 2^\circ\text{C}$						
3 час	29 (15–42)	78 (65–90)	20 (8–32)	85 (74–96)	1,29	0,92
10 час	41 (27–55)	66 (52–79)	41 (27–55)	66 (52–79)	1,19	0,90
За все время	40 (32–48)	69 (61–77)	23 (16–30)	83 (77–90)	1,30	0,87
ВНК ≥ 3 сек						
3 час	54 (45–63)	79 (72–86)	23 (16–31)	93 (89–98)	2,55	0,58
10 час	59 (50–68)	75 (67–82)	51 (42–60)	80 (73–87)	2,33	0,55
За все время	55 (50–60)	80 (76–84)	33 (29–38)	91 (88–94)	2,78	0,56
ВНК ≥ 4 сек						
3 час	38 (30–47)	93 (88–97)	38 (30–47)	93 (88–97)	5,24	0,66
10 час	26 (18–33)	97 (93–100)	77 (70–84)	74 (67–82)	7,44	0,77
За все время	29 (24–33)	96 (94–98)	55 (50–60)	88 (85–91)	6,84	0,75

* В круглых скобках указаны значения 95% Ди.

ВНК — время наполнения капилляров; ОП+ — положительное отношение правдоподобия; ОП– — отрицательное отношение правдоподобия; ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность; ППЦ — положительная прогностическая ценность; рЦПТ — разница между центральной и периферической температурой.

Оценка ВНК стала частью рутинного клинического обследования. Использование данного критерия сочетается с пониманием его вероятных ограничений. Аналогичные ограничения существуют и при оценке рЦПТ, однако данный признак оценивают на практике реже.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Как обсуждалось ранее, масса тела при рождении, гестационный и постнатальный возраст представляют собой значимые факторы, определяющие АД у новорожденных с ОНМТ. Существуют и другие факторы, способные оказывать влияние на АД в популяции новорожденных высокого риска. Ряд клинических состояний, оказывающих существенное воздействие на артериальное давление, например кровопотеря, асфиксия и сепсис, рассмотрены в других главах этой книги.

Возраст матери и артериальное давление

В крупном исследовании Project Viva (Harvard Vanguard Medical Associates) Gillman и соавт. [127] установили прямую зависимость между возрастом матери и САД у новорожденных. У 96% новорожденных АД определяли в первые 72 час жизни. С помощью комбинированной линейной регрессионной модели продемонстрировано, что САД у новорожденных (средний гестационный возраст составил 39,7 нед) возрастает на 0,8 мм рт. ст. на каждые 5 лет увеличения возраста матери, в т.ч. и при введении поправок на прочие вероятные факторы риска. АД матери также представляет собой сильный независимый прогностический фактор в отношении АД у новорожденного. Каждое увеличение САД на 10 мм рт. ст. у беременной в III триместре сопровождается повышением АД у новорожденного на 0,9 мм рт. ст. [127].

Метод родоразрешения

В своем исследовании Faxelius и соавт. [128] сравнивали симпатoadреналовую активность и периферический кровоток у доношенных новорожденных, родившихся через естественные родовые пути и с помощью кесарева сечения. Периферическое сосудистое сопротивление у новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, было выше как непосредственно при рождении, так и в возрасте 2 час жизни, что связано с более высокой продукцией катехоламинов. В то же время в небольшом исследовании ($n = 24$) значения среднего АД оказались сопоставимыми в обеих группах. Существенно позднее Agata и соавт. [129] обнаружили достоверно более высокие концентрации катехоламинов у новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, по сравнению с детьми, родившимися с помощью кесарева сечения. При этом выброс из ЛЖ и регионарное распределение кровотока в обеих группах существенно не различались. Pohjaniemi и Fyhriquist [130] установили взаимосвязь между уровнями аргинина-вазопрессина и АСТН в пуповинной крови, методом родоразрешения и АД. У новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, наблюдались наиболее высокие значения АД и уровни аргинина-вазопрессина и АСТН. Меньшие значения указанных показателей зарегистрированы среди детей, родившихся оперативным путем после начала родовой деятельности, а наиболее низкие — при

плановом кесаревом сечении. Однако во всех исследованиях [128–130] под наблюдением находились доношенные новорожденные. У новорожденных с ОНМТ [69] зарегистрированы сопоставимые значения АД независимо от метода родоразрешения. Zubrow и соавт. [63] с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа не удалось подтвердить значение метода родоразрешения как значимого фактора, определяющего различия АД у недоношенных новорожденных. После родов в тазовом предлежании АД у новорожденных соответствовало нижней границе нормальных значений [131]. Наконец, на АД оказывает влияние величина плацентарной и постнатальной трансфузии [132].

Открытый артериальный проток

Влияние ОАП на функцию сердечно-сосудистой системы Слупан и соавт. [133] изучали на недоношенных ягнятах с возможностью регуляции просвета сосуда. Значительное достоверное снижение ДАД зарегистрировано при сбросе крови слева направо независимо от диаметра протока. САД при незначительном сбросе крови не менялось и претерпевало лишь незначительные изменения при умеренном или выраженном шунтировании.

Ratner и соавт. [134] описали результаты наблюдения 34 недоношенных новорожденных, у 17 из которых был клинически значимый ОАП. Авторы отметили, что о наличии ОАП свидетельствует ДАД < 28 мм рт. ст. ДАД при наличии ОАП было достоверно ниже уже с первого дня жизни, но САД снижалось только после второго дня жизни. После хирургического лигирования ОАП АД достигало значений, установленных среди новорожденных с отсутствием ОАП.

Сопоставимые значения АД независимо от наличия либо отсутствия ОАП обнаружили Evans и Moorcraft [135] у новорожденных с массой тела при рождении от 1000 до 1500 г. При массе тела при рождении < 1000 г у новорожденных с наличием ОАП отмечались меньшие значения среднего АД, САД и ДАД по сравнению с детьми без ОАП. Более того, гемодинамические изменения регистрировали значительно раньше, чем появлялись очевидные признаки ОАП. Авторы данного исследования предостерегали в отношении применения объемной пробы (объемной жидкостной нагрузки) и/или инотропных препаратов у таких новорожденных. Результаты подобной терапии при наличии гемодинамически значимого, но клинически не выраженного ОАП могут быть противоположны ожидаемым. Более того, объемная проба может быть фактором риска в отношении развития клинически выраженного ОАП у новорожденных с ОНМТ [136, 137]. Очевидно, что низкое АД вследствие ОАП, особенно ДАД, является результатом недостаточности кровообращения в органах вследствие феномена обкрадывания [138]. Решение данной клинической проблемы, безусловно, заключается в закрытии ОАП, а не в нормализации АД другими методами.

Апноэ

Изменения кровообращения вследствие апноэ у новорожденных обобщены в публикации Miller и Martin [139]. Первоначально снижение ЧСС сопровождается увеличением пульсового давления, обычно в результате повышения САД. Иногда отмечается и снижение ДАД

[140]. Предполагается, что подобный феномен развивается вторично в связи с увеличением диастолического наполнения желудочка при брадикардии. Впоследствии в соответствии с законом Старлинга происходит увеличение ударного объема. При тяжелом апноэ и прогрессировании брадикардии АД может снижаться одновременно с ухудшением скорости МК [141]. Таким образом, при продолжительном апноэ возможно значительное ухудшение МК, что позволяет отнести новорожденного к группе риска по развитию повреждения головного мозга.

Респираторная поддержка

АД у новорожденных с тяжелым РДС может быть ниже, чем у недоношенных новорожденных без РДС или в случае его менее тяжелого течения [142, 143]. Продемонстрирована взаимосвязь между значимыми колебаниями АД и скоростью МК у новорожденных с РДС [144]; взаимосвязь данных колебаний с развитием ВЖК может быть обусловлена изменениями как в венозном, так и в артериальном русле МК [144, 145]. В исследовании, в котором был установлен низкий коэффициент варибельности САД, колебания давления были ниже у новорожденных с последующим развитием ВЖК [146]. Кроме того, описана взаимосвязь между развитием острой гипоксии и выраженной системной гипотонией [147]. Подобная ассоциация позволяет отнести новорожденных к группе крайне высокого риска по развитию повреждений ЦНС.

На АД при проведении респираторной поддержки у недоношенных новорожденных могут оказывать влияние три фактора: (1) повышенное давление в дыхательных путях, создаваемое при ИВА постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР) и при традиционной или высокочастотной ИВА; (2) санация дыхательных путей; (3) введение экзогенного сурфактанта. Holzmann и Scarpelli [148] не обнаружили влияния положительного давления в конце выдоха (РЕЕР) на среднее АД у здоровых лабораторных собак. При обследовании новорожденных Yu и Rolfe [149] не выявили изменений среднего АД как при СРАР, так и без него. В ряде исследований отмечено, что системное АД не снижалось, несмотря на высокое давление в дыхательных путях [150, 151], что свидетельствует об увеличении системного сосудистого сопротивления. В публикациях Kluscow и Evans [76], а также Evans и Kluscow [152] отмечено весьма выраженное отрицательное влияние среднего давления в дыхательных путях на среднее АД у недоношенных новорожденных, нуждающихся в ИВА. Аналогичные результаты опубликовали Skinner и соавт. [153]. При обследовании 33 недоношенных новорожденных с болезнью гиалиновых мембран авторы обнаружили отрицательную корреляцию между системным АД и средним давлением в дыхательных путях. Уменьшение колебаний АД во время ИВА может быть достигнуто за счет применения различных методов синхронизации проводимой респираторной поддержки, что продемонстрировано в исследовании Hummler и соавт. [154].

Perlman и Volpe [155] изучали 35 интубированных недоношенных новорожденных, которым проводили регулярную санацию дыхательных путей. У всех, за исключением одного ребенка, при выполнении санации регистрировалось повышение среднего АД. Исследователи пришли к заключению, что наблюдаемое увеличение скорости МК и

внутричерепного давления непосредственно связаны с увеличением АД. Perry и соавт. [61] установили, что повышение АД связано по времени с санацией дыхательных путей и выполнением других манипуляций. Авторы также указали на взаимосвязь повышения САД выше «границы стабильности» с повышенным риском развития ПИВК. Изменения АД при проведении манипуляций по уходу за новорожденным (санация дыхательных путей, аускультация, физиотерапия, обработка полости рта, пеленание, энтеральное зондовое кормление) изучали Opat и соавт. [156]. Под наблюдением находились 22 недоношенных новорожденных, которым проводили ИВЛ. Был установлен двухфазный характер изменений: снижение АД с последующим длительным повышением.

Многие специалисты изучали физиологические процессы, происходящие в организме новорожденных в ответ на введение сурфактанта. Установленные различия в опубликованных исследованиях могли быть вторичными и зависели от дозы вводимого сурфактанта, метода его введения, изменения параметров ИВЛ с целью исключения выраженных колебаний PCO_2 , а также других факторов [6, 157–161]. В большинстве публикаций отмечено преходящее влияние этих факторов на АД. Более выраженный гемодинамический эффект обусловлен использованием натурального сурфактанта, что можно объяснить более быстрым ответом со стороны легких, а также высокой вероятностью местной продукции вазоактивных медиаторов, по сравнению с использованием синтетического сурфактанта [6, 159, 161].

Антенатальное применение стероидов

Введение кортизола плодам овец приводило к увеличению АД и снижению ОЦК [162]. Stein и соавт. [163] установили, что у рожденных ягнят, получавших внутриутробно гидрокортизон, отмечалось усиление функции сердечно-сосудистой системы, несмотря на более позднее изменение концентрации катехоламинов плазмы крови и снижение продукции адреналина. При этом возрастала функциональная активность аденилатциклазы в ткани миокарда [163].

В ряде исследований отмечено, что АД в неонатальном периоде выше у недоношенных новорожденных, матери которых получали стероиды во время беременности с целью ускорения созревания легочной ткани у плода [164, 165]. Подобное заключение не было неожиданным, т.к. в некоторых публикациях указывалось, что у больных недоношенных новорожденных присутствует относительная адренокортикостероидная недостаточность [166–168]. Кроме того, документально подтверждена эффективность применения гидрокортизона или дексаметазона при лечении гипотонии, резистентной к традиционной терапии [169–174].

Kagi и соавт. [164] провели рандомизированное контролируемое исследование, цель которого — оценить, насколько применение дексаметазона во время беременности способствует улучшению исходов выхаживания недоношенных новорожденных, получавших экзогенный сурфактант. У новорожденных, матери которых получали дексаметазон, отмечена тенденция к более высоким значениям среднего АД в течение первых трех дней жизни. В то же время эта зависимость становилась менее значимой с учетом поправки на массу тела при рождении. В данном случае достоверные различия показателей АД присутствовали только в течение 2 час после введения первой дозы сур-

фактанта. Впоследствии Moise и соавт. [165] оценивали потребность в коррекции АД у глубоко недоношенных (от 23 до 27 нед гестации) в зависимости от назначения их матерям стероидов в антенатальном периоде. У новорожденных, не подвергшихся воздействию стероидов внутриутробно, среднее АД было ниже в период с 16 до 48 час жизни. Кроме того, отсутствие воздействия стероидов внутриутробно сочеталось с более частым использованием допамина в процессе выхаживания данных новорожденных. У новорожденных, матери которых получали стероиды во время беременности, АД находилось в пределах нормы, что продемонстрировано в исследовании, выполненном Garland и соавт. [175] и с чем авторы связали снижение частоты тяжелых форм ВЖК. Позднее Demarini и соавт. [176] установили, что среднее АД в течение первых 24 час жизни было выше у новорожденных с ОНМТ, матери которых получали стероиды во время беременности, а следовательно, снижалась потребность в велемической нагрузке и вазопрессорной поддержке. Результаты получили подтверждение в экспериментах на новорожденных ягнятах [114] и павианах [177, 178].

Напротив, LeFlore и соавт. [69] не выявили различий в показателях АД при обследовании 116 новорожденных с ОНМТ в зависимости от назначения их матерям стероидов во время беременности. Аналогичные результаты были представлены в исследованиях Omar и соавт. [179] и Cordero и соавт. [93]. Mantaring и Ostrea [180] у новорожденных, подвергшихся воздействию стероидов в антенатальном периоде, обнаружили тенденцию к повышению АД при массе тела при рождении ≥ 1000 г и, наоборот, тенденцию к снижению АД при массе тела при рождении < 1000 г. Leviton и соавт. [181] не обнаружили различий в частоте регистрации у новорожденных АД < 30 мм рт. ст. в зависимости от проведения их матерям полного курса дородовой профилактики глюкокортикостероидами. Наконец, в недавно опубликованном исследовании Dalziel и соавт. [182] при обследовании детей в возрасте 6 лет не установлено различий в значениях АД в зависимости от того, подвергался ли ребенок воздействию бетаметазона в пренатальном периоде или нет.

Другие показатели нарушения кровообращения

Курение матери во время беременности может сочетаться с повышением ДАД у новорожденных [64]. На повышение САД и ДАД у новорожденных при курении матери во время беременности указали также Veratis и соавт. [183]. Авторы обнаружили прямую зависимость между АД у новорожденного и количеством выкуриваемых матерью во время беременности сигарет, причем влияние сохранялось минимум в течение первых 12 мес жизни. Артериальная гипертензия у беременной рассматривается как фактор, ассоциирующийся с повышенным АД у новорожденного, однако данная зависимость наблюдается не всегда [69, 91, 92, 180, 184–186]. Также продемонстрировано, что воздействие кокаина *in utero* сопровождается повышением АД у доношенных новорожденных в первые дни жизни [187, 188] и увеличением уровня циркулирующих катехоламинов [189, 190]. Среднее АД новорожденного не изменялось, однако вариабельность значений снижалась под влиянием панкурония и петидина (меперидина) [191], а использование фентанила и мидазолама могло вызвать у новорожденного гипотонию. В недавно опубликованном исследовании Simons и соавт. [192] продемонстрировали, что показатели среднего АД у новорожденных

при проведении ИВА не различались при использовании морфина и плацебо. При развитии пневмоторакса АД может увеличиваться [145] и снижаться [193]. Разнонаправленное влияние на показатели АД может оказывать судорожная активность [145]. Наконец, повышенное АД регистрируется у детей с хроническими заболеваниями легких, получавших терапию дексаметазоном [194, 195].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет существенно расширили наши познания о сложных процессах регуляции АД у плода и новорожденного. В клинических исследованиях были установлены нормативные значения АД для новорожденных с ОНМТ, в частности в течение первых дней жизни. Продemonстрировано, что у подавляющего большинства незрелых недоношенных новорожденных среднее АД находится в пределах от 20 до 25 мм рт. ст., особенно в первые дни жизни. С другой стороны, стабилизация АД в пределах нормальных значений не всегда обеспечивает безопасное выживание ребенка. Оценка дополнительных клинических признаков, например продукции мочи и ВНК, может быть крайне полезна, особенно при одновременном учете нескольких показателей. В то же время клиницист обычно стоит перед выбором, когда нужно взвешивать все риски и преимущества терапии при вероятной гипотонии. В дальнейшем необходимы исследования с изучением отдаленных результатов для объективной оценки состояния сердечно-сосудистой системы у недоношенных и доношенных новорожденных с учетом гестационного и постнатального возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lou HC, Skov H, Psych C and Pedersen H: Low cerebral blood flow: a risk factor in the neonate. *J Pediatr*. 95:1979; 606–609.
2. Kopelman AE: Blood pressure and cerebral ischemia in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 116:1990; 1000–1002.
3. Guyton AC and Hall JE: Textbook of Medical Physiology. 9th edn. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
4. Kluckow M: Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Human Dev*. 81:2005; 429–437.
5. Emery EF and Greenough A: Assessment of non-invasive techniques for measuring blood pressure in preterm infants of birthweight less than or equal to 750 grams. *Early Human Dev*. 33:1993; 217–222.
6. Nuntarumit P, Yang W and Bada-Ellzey HS: Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol*. 26:1999; 981–996.
7. Darnall RA: Blood-pressure monitoring. In: Brans Y and Hay WJ (eds). *Physiological Monitoring and Instrument Diagnosis in Perinatal and Neonatal Medicine*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995; 246–266.
8. O'Rourke MF: What is blood pressure? *Am J Hypertens*. 3:1990; 803–810.
9. Gardner RM: Direct blood pressure measurement — dynamic response requirements. *Anesthesiology*. 54:1981; 227–236.
10. Hales S: *Statistical Essay Containing Haemastatics*. London: Innys & Mamby; 1733.
11. Park MK, Robotham JL and German VF: Systolic pressure amplification in pedal arteries in children. *Crit Care Med*. 11:1983; 286–289.
12. Lotze A, Rivera O and Walton DM: Blood pressure monitoring. In: MacDonald MG and Ramasethu J (eds). *Atlas of Procedures in Neonatology*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002; 51–59.
13. Weindling AM: Blood pressure monitoring in the newborn. *Arch Dis Child*. 64:1989; 444–447.
14. Cunningham S, Symon AG and McIntosh N: Changes in mean blood pressure caused by damping of the arterial pressure waveform. *Early Hum Devel*. 36:1994; 27–30.

15. Butt WW and Whyte H: Blood pressure monitoring in neonates: comparison of umbilical and peripheral artery catheter measurements. *J Pediatr.* 105:1984; 630–632.
16. Gevers M, Hack WW, Ree EF, Lafeber HN and Westerhof N: Arterial blood pressure wave forms in radial and posterior tibial arteries in critically ill newborn infants. *J Dev Physiol.* 19:1993; 179–185.
17. Darnall RA: Noninvasive blood pressure measurement in the neonate. *Clin Perinatol.* 12:1985; 31–49.
18. Stebor AD: Basic principles of noninvasive blood pressure measurement in infants. *Adv Neonatal Care.* 52:2005; 52–261.
19. Association for the Advancement of Medical Instrumentation: American National Standard: Manual, Electronic, or Automated Sphygmomanometers, ANSI/AAMI SP10. ANSI: Arlington, VA; 2002.
20. Nelson RM, Stebor AD, Groh CM, Timoney PM, Theobald KS and Friedman BA: Determination of accuracy in neonates for non-invasive blood pressure device using an improved algorithm. *Blood Press Monit.* 7:2002; 123–129.
21. Nwankwo MU, Lorenz JM and Gardiner JC: A standard protocol for blood pressure measurement in the newborn. *Pediatrics.* 99:1997; E10.
22. Andriessen P, Schoffelen RL and Berendsen RC, et al.: Noninvasive assessment of blood pressure variability in preterm infants. *Pediatr Res.* 55:2004; 220–223.
23. Ramsey M: Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure. *Med Biol Eng Comput.* 17:1979; 11–18.
24. Drouin E, Gournay V, Calamel J, Mouzard A and Roze J-C: Feasibility of using finger arterial pressure in neonates. *Arch Dis Child.* 77:1997; F139–F140.
25. Kimble KJ, Darnall RA, Yelderman M, Ariagno RL and Ream AK: An automated oscillometric technique for estimating mean arterial pressure in critically ill newborns. *Anesthesiology.* 54:1981; 423–425.
26. Lui K, Doyle PE and Buchanan N: Oscillometric and intra-arterial blood pressure measurements in the neonate: a comparison of methods. *Aust Paediatr J.* 18:1982; 32–34.
27. Colan SD, Fujii A, Borow KM, MacPherson D and Sanders SP: Noninvasive determination of systolic, diastolic, and end-systolic blood pressure in neonates, infants, and young children: comparison with central aortic pressure measurements. *Am J Cardiol.* 52:1983; 867–870.
28. Park MK and Menard SM: Accuracy of blood pressure measurement by the dynamap monitor in infants and children. *Pediatr.* 79:1987; 907–914.
29. Friesen RH and Lichter JL: Indirect measurement of blood pressure in neonates and infants utilizing an automatic noninvasive oscillometric monitor. *Anesth Analg.* 60:1981; 742–745.
30. Pilosoff V, Schober JG, Peters D and Buhlmeier K: Non-invasive oscillometric measurement of systolic, mean and diastolic blood pressure in infants with congenital heart defects after operation. A comparison with direct blood pressure measurements. *Eur J Pediatr.* 144:1985; 324–330.
31. Cullen PM, Dye J and Hughes DG: Clinical assessment of the neonatal Dinamap 847 during anesthesia in neonates and infants. *J Clin Monit.* 3:1987; 229–234.
32. Pellegrini-Caliumi G, Agostino R, Nodari S, Maffei G, Moretti C and Bucci G: Evaluation of an automatic oscillometric method and of various cuffs for the measurement of arterial pressure in the neonate. *Acta Paediatr Scand.* 71:1982; 791–797.
33. Sonesson S-E and Broberger U: Arterial blood pressure in the very low birthweight neonate. *Acta Paediatr Scand.* 76:1987; 338–341.
34. Clark JA, Lieh-Lai MW, Sarnaik A and Matto TK: Discrepancies between direct and indirect blood pressure measurements using various recommendations for arm cuff selection. *Pediatrics.* 110:2002; 920–923.
35. Wareham JA, Haugh LD, Yeager SB and Horbar JD: Prediction of arterial blood pressure in the premature neonate using the oscillometric method. *AJDC.* 141:1987; 1108–1110.
36. Briassoulis G: Arterial pressure measurement in preterm infants. *Crit Care Med.* 14:1986; 735–738.
37. Diprose GK, Evans DH, Archer LN and Levene MI: Dinamap fails to detect hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child.* 61:1986; 771–773.
38. Fanaroff AA and Wright E: Profiles of mean arterial blood pressure (MAP) for infants weighing 501–1500 grams. *Pediatr Res.* 27:1990; 205A.
39. Chia F, Ang AT and Wong TW, et al.: Reliability of the Dinamap non-invasive monitor in the measurement of blood pressure of ill Asian newborns. *Clin Pediatr (Philadelphia).* 29:1990; 262–267.
40. Goldring D and Wohltmann H: Flush method for blood pressure determinations in newborn infants. *J Pediatr.* 40:1952; 285–289.

41. Moss AJ, Liebling W and Dams FH: The flush method for determining blood pressures in infants. II. Normal values during the first year of life. *Pediatrics*. 21:1958; 950–957.
42. de Swiet M, Peto J and Shinebourne EA: Difference between upper and lower limb blood pressure in normal neonates using Doppler technique. *Arch Dis Child*. 49:1974; 734–735.
43. Forfar JO and Kibel MA: Blood pressure in the newborn estimated by the flush method. *Arch Dis Child*. 31:1956; 126–130.
44. Uhari M, Isotalo H, Kauppinen R and Kouvalainen K: Difference between upper and lower limb blood pressure in newborns. *Acta Paediatr Scand*. 70:1981; 941–942.
45. Park MK and Lee DH: Normative arm and calf blood pressure values in the newborn. *Pediatrics*. 83:1989; 240–245.
46. Piazza SF, Chandra M, Harper RG, Sia CG, McVicar M and Huang H: Upper- vs lower-limb systolic blood pressure in full-term normal newborns. *Am J Dis Child*. 139:1985; 797–799.
47. Cowan F, Thoresen M and Walloe L: Arm and leg blood pressures — are they really so different in newborns? *Early Hum Dev*. 26:1991; 203–211.
48. Kunk R and McCain GC: Comparison of upper arm and calf oscillometric blood pressure measurement in preterm infants. *J Perinatol*. 16(2 Pt 1):1996; 89–92.
49. Papadopoulos G, Mieke S and Elisaf M: Assessment of the performances of three oscillometric blood pressure monitors for neonates using a simulator. *Blood Press Monit*. 4:1999; 27–33.
50. Pichler G, Urlesberger B, Reiterer F, Gradnitzer E and Muller W: Non-invasive oscillometric blood pressure measurement in very-low-birthweight infants: a comparison of two different monitor systems. *Acta Paediatr*. 88:1999; 1044–1045.
51. Dannevig I, Dale HC, Liestol K and Lindemann R: Blood pressure in the neonate: three non-invasive oscillometric pressure monitors compared with invasively measured blood pressure. *Acta Paediatr*. 94:2005; 191–196.
52. Engle WD: Blood pressure in the very low birth weight neonate. *Early Hum Dev*. 62:2001; 97–130.
53. Pipkin FB and Smales ORC: Blood pressure and angiotensin II in the newborn. *Arch Dis Child*. 50:1975; 330.
54. Goodman HG, Cumming GR, Raber MB and Abbasi S: Photocell oscillometer for measuring systolic pressure in newborn. *Am J Dis Child*. 103:1962; 152–159.
55. Levison H, Kidd BSL, Gemmell PA and Swyer PR: Blood pressure in normal full-term and premature infants. *Am J Dis Child*. 111:1966; 374–379.
56. Bucci G, Scalamandre A, Savignoni PG, Mendicino M and Picece-Bucci S: The systemic systolic blood pressure of newborns with low weight. *Acta Paediatr Scand*. 229:1972; 5–26.
57. Ingelfinger JR, Powers L and Epstein MF: Blood pressure norms in low-birth-weight infants: birth through 4 weeks. *Pediatr Res*. 17:1983; 319A.
58. Shortland DB, Evans DH and Levene MI: Blood pressure measurements in very low birth weight infants over the first week of life. *J Perinat Med*. 16:1988; 93–97.
59. Hulman S, Edwards R, Chen YQ, Polansky M and Falkner B: Blood pressure patterns in the first three days of life. *J Perinatol*. 11:1991; 231–234.
60. Spinazzola RM, Harper RG, de Soler M and Lesser M: Blood pressure values in 500- to 750-gram birthweight infants in the first week of life. *J Perinatol*. 11:1991; 147–151.
61. Perry EH, Bada HS, Ray JD, Korones SB, Arheart K and Magill HL: Blood pressure increases, birth weight-dependent stability boundary, and intraventricular hemorrhage. *Pediatrics*. 85:1990; 727–732.
62. D'Souza SW, Janakova H and Minors D, et al.: Blood pressure, heart rate, and skin temperature in preterm infants: associations with periventricular haemorrhage. *Arch Dis Child*. 72:1995; F162–F167.
63. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H and Falkner B: Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J Perinatol*. 15:1995; 470–479.
64. O'Sullivan MJ, Kearney PJ and Crowley MJ: The influence of some perinatal variables on neonatal blood pressure. *Acta Paediatr*. 85:1996; 849–853.
65. Georgieff MK, Mills MM, Gomez-Marin O and Sinaiko AR: Rate of change of blood pressure in premature and full term infants from birth to 4 months. *Pediatr Nephrol*. 10:1996; 152–155.
66. Alves JGB, Vilarim JND and Figueiroa JN: Fetal influences on neonatal blood pressure. *J Perinatol*. 19:1999; 593–595.
67. Lee J, Rajadurai VS and Tan KW: Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 81:1999; F168–F170.

Раздел I

Патофизиология неонатального шока

World peace!

World peace!

Глава 1

Этиология, патофизиология
и фазы неонатального шока

Shahab Noori • Istvan Seri

Определение и фазы неонатального шока**Гиповолемия****Дисфункция миокарда****Нарушение регуляции сосудистого тонуса****Надпочечниковая недостаточность****Заключение**

Адекватность перфузии органа определяется сердечным выбросом (СВ) и общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС). Снижение СВ и изменения ОПСС приводят к снижению перфузии органов. Изменения СВ и ОПСС в какой-то мере непредсказуемо влияют на артериальное давление (АД), которое представляет собой результат взаимодействия СВ (системного кровотока) и ОПСС:

$$АД = ОПСС \times СВ.$$

Следовательно, колебания АД могут быть следствием изменений СВ, ОПСС либо обеих переменных. При зрелой сердечно-сосудистой системе АД остается в пределах нормы даже при значительном снижении СВ так долго, сколько кровоток поддерживает увеличившееся ОПСС, обеспечивая перфузию жизненно важных органов. Это состояние называют компенсированной фазой шока (см. далее). С другой стороны, АД может поддерживаться системным кровотоком на уровне нижней границы нормальных значений даже при снижении ОПСС, пока перфузионное давление способно обеспечивать необходимую перфузию органов.

Вследствие такого сложного взаимодействия уровень АД в качестве единственного критерия оценки статуса циркуляции не позволяет адекватно оценить состояние сердечно-сосудистой системы и возникает необходимость одновременной оценки системной перфузии и перфузии органов.

Все это особенно актуально как для недоношенных, так и для доношенных новорожденных в период ранней постнатальной адаптации. У таких пациентов незрелость сердечно-сосудистой системы и сложные процессы адаптации системы кровообращения к внеутробной жизни

ограничивают возможность определения границы нормальных значений АД, и, соответственно, изолированное измерение АД для точной оценки состояния системы кровообращения имеет ограниченную ценность. В то же время не существует иного метода постоянного мониторинга системного кровообращения у новорожденных, кроме измерения АД. Таким образом, неонатологу остается полагаться на довольно слабочувствительные и низкоспецифичные способы оценки перфузии органов, например увеличение времени наполнения капилляров (ВНК) (симптом «белого пятна»), увеличение разницы между периферической и центральной температурой, снижение диуреза и/или наличие лактат-ацидоза.

Поскольку в повседневную практику прочно вошло рутинное измерение АД у доношенных и недоношенных новорожденных, оценку показателей проводят в соответствии со «статистически определенными нормальными значениями» [1–3]. К сожалению, данные значения не вполне точно отражают границы нормальных значений АД с учетом срока гестации и возраста новорожденного, достаточного для поддержания перфузии органов. Недавние исследования, использующие гемодинамические и физиологические методы определения изменений ауторегуляции мозгового кровотока (МК) [4] и электрической активности коры головного мозга [5] соответственно, позволили получить некоторую информацию о нижней границе средних значений АД для новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) (рис. 1–1), но соотношение между МК и системным АД у новорожденных остается все еще малоизученным [6–8].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ФАЗЫ НЕОНАТАЛЬНОГО ШОКА

Шок — это состояние энергетического дефицита клетки в результате несоответствия между потребностью тканей в кислороде и его доставкой. В начальной, компенсированной фазе шока адаптационные нейроэндокринные механизмы обеспечивают необходимое кровообращение и адекватное снабжение кислородом жизненно важных органов (сердца, головного мозга, надпочечников). На этом этапе за счет избирательной вазоконстрикции в микроциркуляторном русле происходит перераспределение кровотока в пользу жизненно важных органов. Основные проявления данной фазы шока — холодные конечности, увеличение ВНК, олигурия и увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при нормальных показателях АД. К сожалению, данные клинические признаки приемлемы в диагностике начальной фазы шока у детей и взрослых, но имеют ограниченное практическое применение у новорожденных. Более того, в период адаптации к внеутробной жизни, особенно недоношенных новорожденных, нарушения циркуляции диагностируют редко, эти нарушения практически всегда прогрессируют в декомпенсированную фазу шока еще до того, как будут распознаны. В этой фазе шока происходит срыв компенсаторных нейроэндокринных механизмов, в результате развивается гипотония, уменьшается перфузия жизненно важных органов и прогрессирует лактат-ацидоз. Однако даже в данной фазе диагностика неонатального шока может быть затруднена, что связано с отсутствием точных критериев гипотонии, особенно у недоношенных младенцев в течение периода ранней адаптации [9, 10]. При отсутствии лечения шок прогрессирует в терминальную фазу и становится необратимым.

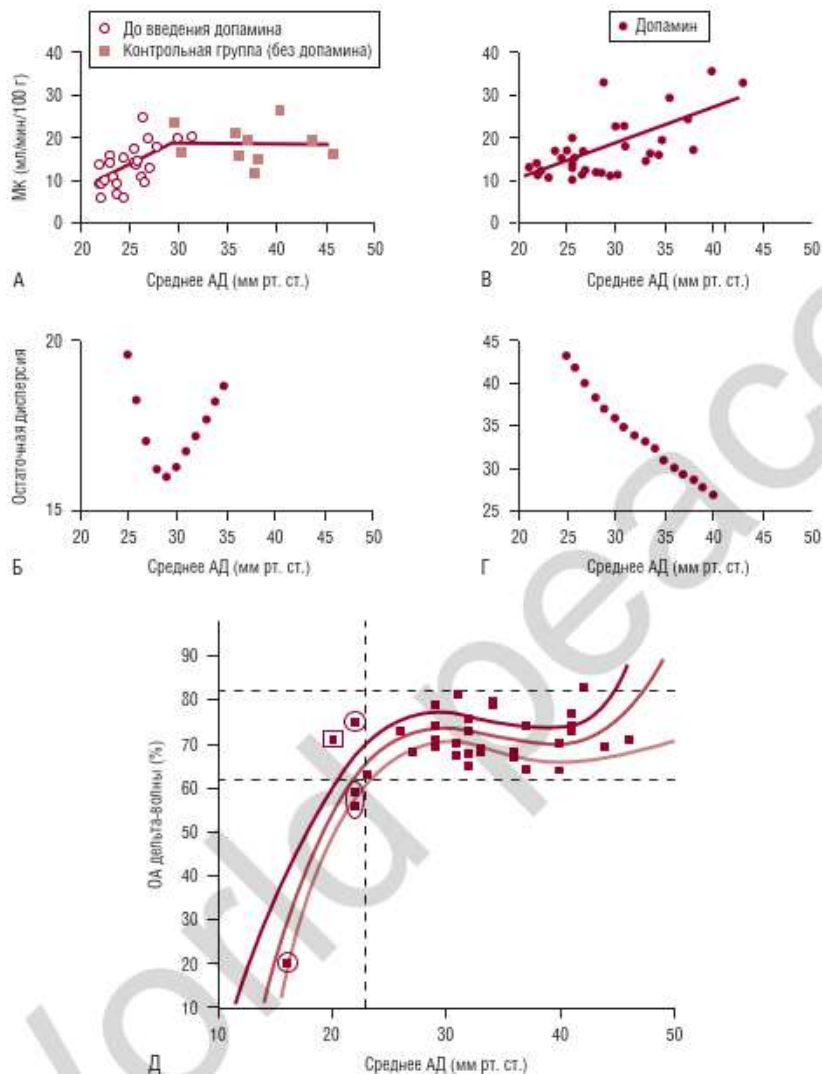


РИС. 1-1 (А, В) Серийное исследование мозгового кровотока (МК) и среднего артериального давления (АД) у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) в возрасте от 13 до 40 час жизни при нормальных показателях АД и некорригированной гипотонии. На кривой, отражающей ауторегуляцию и взаимосвязь МК и среднего АД, присутствует критическая точка, соответствующая значению 30 мм рт. ст. (Б, Г) Выраженная взаимосвязь МК и среднего АД после введения допамина (в дозе 10 мкг/кг/мин) при гипотонии у новорожденных с ЭНМТ. Допамин нормализует среднее АД и МК, но не приводит к незамедлительному восстановлению ауторегуляции МК. График зависимости МК от среднего АД (Г) на основании данных (Б) показывает положительную линейную корреляцию ($r = 0,88$; $p < 0,001$) [4]. (Д) Взаимосвязь между средним АД и относительной амплитудой (ОА) дельта-волны на амплитудной интегрированной электроэнцефалограмме у новорожденных с ЭНМТ представлена кривой с точно повторяющим ее 95% ДИ. Горизонтальные пунктирные линии — границы нормальных значений относительной амплитуды дельта-волны (от 10-й до 90-й перцентили). Вертикальная пунктирная линия — граница нормальных значений среднего АД. Обведенные квадраты соответствуют новорожденным с патологическими значениями церебральной фракционной экстракции кислорода [5].

68. Hindmarsh PC and Brook CGD: Evidence for an association between birth weight and blood pressure. *Acta Paediatr.* 428:1999; 66–69.
69. LeFlore JL, Engle WD and Rosenfeld CR: Determinants of blood pressure in very low birth weight neonates: lack of effect of antenatal steroids. *Early Hum Dev.* 59:2000; 37–50.
70. Gupta JM and Scopes JW: Observations on blood pressure in newborn infants. *Arch Dis Child.* 40:1965; 637–644.
71. Kitterman JA, Phibbs RH and Tooley WH: Aortic blood pressure in normal newborn infants during the first 12 hours of life. *Pediatrics.* 44:1969; 959–968.
72. Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH, Gregory GA and Toley WH: Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics.* 67:1981; 607–613.
73. Strambi M, Vezzosi P, Buoni S, Berni S and Longini M: Blood pressure in the small-for-gestational age newborn. *Minerva Pediatr.* 56:2004; 603–610.
74. Seri I and Evans J: Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr.* 13:2001; 116–123.
75. Kluckow M and Evans N: Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 82:2000; F188–F194.
76. Kluckow M and Evans N: Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr.* 129:1996; 506–512.
77. Munro MJ, Walker AM and Barfield CP: Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics.* 114:2004; 1591–1596.
78. Moss AJ and Duffie ER: Emmanouilides G. Blood pressure and vasomotor reflexes in the newborn infant. *Pediatrics.* 32:1963; 175–179.
79. Miall-Allen VM, de Vries LS and Whitelaw AGL: Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child.* 62:1987; 1068–1069.
80. Watkins AMC, West CR and Cooke RWI: Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Develop.* 19:1989; 103–110.
81. Kehrer M, Blumenstock G, Ehehalt S, Goelz R, Poets C and Schoning M: Development of cerebral blood flow volume in preterm neonates during the first two weeks of life. *Pediatr Res.* 58:2005; 927–930.
82. Tan KL: Blood pressure in full-term healthy neonates. *Clin Pediatr (Philadelphia).* 26:1987; 21–24.
83. Tan KL: Blood pressure in very low birth weight infants in the first 70 days of life. *J Pediatr.* 112:1988; 266–270.
84. Adams MA, Pasternak JF, Kupfer BM and Gardner TH: A computerized system for continuous physiologic data collection and analysis: initial report on mean arterial blood pressure in very low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 71:1983; 23–30.
85. Cunningham S, Deere S and McIntosh N: Cyclical variation of blood pressure and heart rate in neonates. *Arch Dis Child.* 69:1993; 64–67.
86. Goddard J, Lewis RM, Armstrong DL and Zeller RS: Moderate, rapidly induced hypertension as a cause of intraventricular hemorrhage in the newborn beagle model. *J Pediatr.* 96:1980; 1057–1060.
87. Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C and McIntosh N: Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev.* 56:1999; 151–165.
88. Dimitriou G, Greenough A, Karyadia V and Mantagos S: Blood pressure rhythms during the perinatal period in very immature, extremely low birthweight neonates. *Early Hum Dev.* 56:1999; 49–56.
89. Gemelli M, Manganaro R, Mami C, Rando F and De LF: Circadian blood pressure pattern in full-term newborn infants. *Biol Neonate.* 56:1989; 315–323.
90. Emery EF and Greenough A: Neonatal blood pressure levels of preterm infants who did and did not develop chronic lung disease. *Early Hum Develop.* 31:1992; 149–156.
91. Hegyi T, Carbone MT and Anwar M, et al.: Blood pressure ranges in premature infants. I. The first hours of life. *J Pediatr.* 124:1994; 627–633.
92. Hegyi T, Anwar M and Carbone MT, et al.: Blood pressure ranges in premature infants: II. The first week of life. *Pediatrics.* 97:1996; 336–342.
93. Cordero L, Timan CJ, Waters HH and Sachs LA: Mean arterial pressures during the first 24 hours of life in < or = 600-gram birth weight infants. *J Perinatol.* 22:2002; 348–353.
94. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians: Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child.* 67:1992; 1221–1227.
95. Seri I and Noori S: Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev.* 81:2005; 405–411.

96. Pellicer A, Valverde E and Elorza MD, et al.: Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*. 115:2005; 1501–1512.
97. Munro MJ, Walker AM and Barfield CP: Preterm circulatory support is more complex than just blood pressure: in reply. *Pediatrics*. 115:2005; 1115–1116.
98. Weindling AM and Bentham J: Blood pressure in the neonate. *Acta Paediatr*. 94:2005; 138–140.
99. Kissack CM, Garr R, Wardle SP and Weindling AM: Cerebral fractional oxygen extraction in very low birth weight infants is high when there is low left ventricular output and hypoxemia but is unaffected by hypotension. *Pediatr Res*. 55:2004; 400–405.
100. Victor S, Marson AG, Appleton RE, Beirne M and Weindling AM: Relationship between blood pressure, cerebral electrical activity, cerebral fractional oxygen extraction, and peripheral blood flow in very low birth weight newborn infants. *Pediatr Res*. 59:2006; 314–319.
101. Engle WD, Arant BS, Wiriyathian S and Rosenfeld CR: Diuresis and respiratory distress syndrome: physiologic mechanisms and therapeutic implications. *J Pediatr*. 102:1983; 912–917.
102. Joppich R, Scherer B and Weber PC: Renal prostaglandins: relationship to the development of blood pressure and concentrating capacity in pre-term and full term healthy infants. *Eur J Pediatr*. 132:1979; 253–259.
103. Joppich R and Hauser I: Urinary prostacyclin and thromboxane A₂ metabolites in pre-term and full-term infants in relation to plasma renin activity and blood pressure. *Biol Neonate*. 42:1982; 179–184.
104. Chern J, Kamm KE and Rosenfeld CR: Smooth muscle myosin heavy chain isoforms are developmentally regulated in male fetal and neonatal sheep. *Pediatr Res*. 38:1995; 697–703.
105. Arens Y, Chapados RA, Cox BE, Kamm KE and Rosenfeld CR: Differential development of umbilical and systemic arteries. II. Contractile proteins. *Am J Physiol, Regul Integr Comp Physiol*. 274:1998; R1815–R1823.
106. Perkin RM and Levin DL: Shock in the pediatric patient. *Part I. J Pediatr*. 101:1982; 163–169.
107. Noori S and Seri I: Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev*. 81:2005; 399–404.
108. Faix RG and Pryce CJE: Shock and hypotension. In: Donn SM and Faix RG (eds). *Neonatal Emergencies*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing; 1991: 371–385.
109. Myers BD and Moran SM: Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med*. 314:1986; 97–105.
110. Clark DA: Times of first void and first stool in 500 newborns. *Pediatrics*. 60:1977; 457–459.
111. Kluckow M and Evans N: Low systemic blood flow and hyperkalemia in preterm infants. *J Pediatr*. 139:2001; 227–232.
112. Seri I: Inotrope, lusitrope, and pressor use in neonate. *J Perinatol*. 25(Suppl 2):2005; S28–S30.
113. Garson AJ, Smith RJ and Moak J: Tachyarrhythmias. In: Long W (eds). *Fetal and Neonatal Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1990: 511–518.
114. Smith LM, Ervin MG, Wada N, Ikegami M, Polk DH and Jobe AH: Antenatal glucocorticoids alter postnatal preterm lamb renal and cardiovascular responses to intravascular volume expansion. *Pediatr Res*. 47:2000; 622–627.
115. Baraff LJ: Capillary refill: is it a useful clinical sign? *Pediatrics*. 92:1993; 723–724.
116. Harris GD, Saavedra JM and Finberg L: Capillary refill? *Pediatrics*. 94(2, Pt 1):1994; 240.
117. Saavedra JM, Harris GD, Li S and Finberg L: Capillary refilling (skin turgor) in the assessment of dehydration. *Am J Dis Child*. 145:1991; 296–298.
118. Beecher HK, et al.: The internal state of the severely wounded man on entry to the most forward hospital. *Recent Advances in Surgery*. 22:1947; 672–681.
119. Champion HR, Sacco WJ, Hannan DS, Lepper RL, Atzinger ES and Copes WS, et al.: Assessment of injury severity: the triage index. *Crit Care Med*. 8:1980; 201–208.
120. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W and Fouty WJ: Trauma score. *Crit Care Med*. 9:1981; 672–676.
121. Gorelick MH, Shaw KN and Baker MD: Effect of ambient temperature on capillary refill in healthy children. *Pediatrics*. 92:1993; 699–702.
122. Schriger DL and Baraff L: Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med*. 17:1988; 932–935.
123. Wodey E, Pladys P, Betremieux P, Kerebel C and Ecoffey C: Capillary refilling time and hemodynamics in neonates: a Doppler echocardiographic evaluation. *Crit Care Med*. 26:1998; 1437–1440.

124. LeFlore JL and Engle WD: Capillary refill time is an unreliable indicator of cardiovascular status in term neonates. *Adv Neonatal Care*. 5:2005; 147–154.
125. Osborn DA, Evans N and Kluckow M: Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central–peripheral temperature difference. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 89:2004; F168–F173.
126. Tibby SM, Hatherill M and Murdoch IA: Capillary refill and core–peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child*. 80:1999; 163–166.
127. Gillman MW, Rich-Edwards JW, Rifas-Shiman SL, Lieberman ES, Kleinman KP and Lipshultz SE: Maternal age and other predictors of newborn blood pressure. *J Pediatr*. 144:2004; 240–245.
128. Faxelius G, Lagercrantz H and Yao A: Sympathoadrenal activity and peripheral blood flow after birth: comparison in infants delivered vaginally and by cesarean section. *J Pediatr*. 105:1984; 144–148.
129. Agata Y, Hiraishi S and Misawa H, et al.: Hemodynamic adaptations at birth and neonates delivered vaginally and by cesarean section. *Biol Neonate*. 68:1995; 404–411.
130. Pohjavuori M and Fyhrquist F: Vasopressin, ACTH and neonatal haemodynamics. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 305:1983; 79–83.
131. Holland WW and Young IM: Neonatal blood pressure in relation to maturity, mode of delivery, and condition at birth. *Br Med J*. 2:1956; 1331–1333.
132. Peltonen T: Placental transfusion — advantage and disadvantage. *Eur J Pediatr*. 137:1981; 141–146.
133. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA and Roman C: Cardiovascular effects of patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress. *J Pediatr*. 111:1987; 579–587.
134. Ratner I, Perelmutter B, Toews W and Whitfield J: Association of low systolic and diastolic blood pressure with significant patent ductus arteriosus in the very low birth weight infant. *Crit Care Med*. 13:1985; 497–500.
135. Evans N and Moorcraft J: Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child*. 67:1992; 1169–1173.
136. Furzan JA, Reisch J, Tyson JE, Laird P and Rosenfeld CR: Incidence and risk factors for symptomatic patent ductus arteriosus among inborn very-low-birth-weight infants. *Early Hum Develop*. 12:1985; 39–48.
137. Mouzinho AI, Rosenfeld CR and Risser R: Symptomatic patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants: 1987–1989. *Early Hum Develop*. 27:1991; 65–77.
138. Alverson DC, Eldridge MW and Johnson JD, et al.: Effect of patent ductus arteriosus on left ventricular output in premature infants. *J Pediatr*. 102:1983; 754–757.
139. Miller MJ and Martin RJ: Pathophysiology of apnea of prematurity. In: Polin RA and Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology*. 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1129–1143.
140. Girling DJ: Changes in heart rate, blood pressure, and pulse pressure during apnoeic attacks in newborn babies. *Arch Dis Child*. 47:1972; 405–410.
141. Perlman JM and Volpe JJ: Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatr*. 76:1985; 333–338.
142. Cabal LA, Larrazabal C and Siassi B: Hemodynamic variables in infants weighing less than 1000 grams. *Clin Perinatol*. 13:1986; 327–338.
143. Korvenranta H, Kero P and Valimaki I: Cardiovascular monitoring in infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. 44:1983; 138–145.
144. Perlman JM, McMenamin JB and Volpe JJ: Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med*. 309:1983; 204–209.
145. Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*. 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders; 1995: 172–207.
146. Miall-Allen VM, de Vries LS, Dubowitz LM and Whitelaw AG: Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infant of less than 31 weeks' gestation. *Pediatrics*. 83:1989; 657–661.
147. Jacobs MM and Phibbs RH: Prevention, recognition, and treatment of perinatal asphyxia. *Clin Perinatol*. 16:1989; 785–807.
148. Holzman BH and Scarpelli EM: Cardiopulmonary consequences of positive end-expiratory pressure. *Pediatr Res*. 13:1979; 1112–1120.
149. Yu VYH and Rolfe P: Effect of continuous positive airway pressure breathing on cardiorespiratory function in infants with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 66:1977; 59–64.
150. Maayan C, Eyal F, Mandelberg A, Sapoznikov D and Lewis BS: Effect of mechanical ventilation and volume loading on left ventricular performance in premature infants with respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 14:1986; 858–860.

151. Hausdorf G and Hellwege H-H: Influence of positive end-expiratory pressure on cardiac performance in premature infants: a doppler-echocardiographic study. *Crit Care Med.* 15:1987; 661–664.
152. Evans N and Kluckow M: Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child.* 74:1996; F88–F94.
153. Skinner JR, Boys RJ, Hunter S and Hey EN: Pulmonary and systemic arterial pressure in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child.* 67:1992; 366–373.
154. Hummler H, Gerhardt T, Gonzalez A, Claure N, Everett R and Bancalari E: Influence of different methods of synchronized mechanical ventilation on ventilation, gas exchange, patient effort, and blood pressure fluctuations in premature neonates. *Pediatr Pulmonol.* 22:1996; 305–313.
155. Perlman JM and Volpe JJ: Suctioning in the preterm infant: effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure, and arterial blood pressure. *Pediatrics.* 72:1983; 329–334.
156. Omar SY, Greisen G, Ibrahim MM, Youssef AM and Friis-Hansen B: Blood pressure responses to care procedures in ventilated preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 74:1985; 920–924.
157. Cowan F, Whitelaw A, Wertheim D and Silverman M: Cerebral blood flow velocity changes after rapid administration of surfactant. *Arch Dis Child.* 66:1991; 1105–1109.
158. Segerer H, van Gelder W and Angenent WM, et al.: Pulmonary distribution and efficacy of exogenous surfactant in lung-lavaged rabbits are influenced by the instillation technique. *Pediatr Res.* 34:1993; 490–494.
159. Chan JO, Moglia BA, Reeves IV, Kim AH, Darrow KA and Seaton JF, et al.: Cardiorespiratory and stress hormone responses during first dose surfactant administration in neonates with RDS. *Pediatr Pulmonol.* 17:1994; 246–249.
160. Schipper JA, Mohammad GI, van Straaten HLM and Koppe JG: The impact of surfactant replacement therapy on cerebral and systemic circulation and lung function. *Eur J Pediatr.* 156:1997; 224–227.
161. Moen A, Yu X-Q, Almaas R, Curstedt T and Saugstad OD: Acute effects on systemic circulation after intratracheal instillation of Curosurf or Survanta in surfactant-depleted newborn piglets. *Acta Paediatr.* 87:1998; 297–303.
162. Wood CE, Cheung CY and Brace RA: Fetal heart rate, arterial pressure, and blood volume responses to cortisol infusion. *Am J Physiol, Regul Integ Comp Physiol.* 253:1987; R904–R909.
163. Stein HM, Oyama K and Martinez A, et al.: Effects of corticosteroids in preterm sheep on adaptation and sympathoadrenal mechanisms at birth. *Am J Physiol, Endocrinol Metab.* 264:1993; E763–E769.
164. Kari MA, Hallman M and Eronen M, et al.: Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics.* 93:1994; 730–736.
165. Moise AA, Wearden ME, Kozinets CA, Gest AL, Welty SE and Hansen TN: Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics.* 95:1995; 845–850.
166. Colasurdo AA, Hanna CE, Gilhooly JT and Reynolds JW: Hydrocortisone replacement in extremely premature infants with cortisol insufficiency. *Clin Res.* 37:1989; 180A.
167. Watterberg KL and Scott SM: Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 95:1995; 120–125.
168. Hanna CE, Jett PL, Laird MR, Mandel SH, LaFranchi SH and Reynolds JW: Corticosteroid binding globulin, total serum cortisol, and stress in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol.* 14:1997; 201–214.
169. Tantivit P, Subramanian N, Garg M, Ramanathan R and deLemos RA: Low serum cortisol in term newborns with refractory hypotension. *J Perinatol.* 19:1991; 352–357.
170. Derleth DP: Extraordinary response to dexamethasone therapy for hypotension in a premature newborn: a case report. *Pediatr Res.* 31:1992; 200A.
171. Fauser A, Pohlandt F, Bartmann P and Gortner L: Rapid increase of blood pressure in extremely low birth weight infants after a single dose of dexamethasone. *Eur J Pediatr.* 152:1993; 354–356.
172. Helbock HJ, Insoft RM and Conte FA: Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics.* 92:1993; 715–717.
173. Ramanathan R, Siassi B, Sardesai S and deLemos R: Dexamethasone versus hydrocortisone for hypotension refractory to high dose inotropic agents and incidence of candida infection in extremely low birth weight infants. *Pediatr Res.* 39:1996; 240A.
174. Gaissmaier RE and Pohlandt F: Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr.* 134:1999; 701–705.

175. Garland JS, Buck R and Leviton A: Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr*. 126:1995; 272–279.
176. Demarini S, Dollberg S, Hoath SB, Ho M and Donoan EF: Effects of antenatal corticosteroids on blood pressure in very low birth weight infants during the first 24 hours of life. *J Perinatol*. 19:1999; 419–425.
177. Smith LM, Altamirano AK, Ervin MG, Seidner SR and Jobe AH: Prenatal glucocorticoid exposure and postnatal adaptation in premature newborn baboons ventilated for six days. *Am J Obstet Gynecol*. 191:2004; 1688–1694.
178. Ervin MG, Seidner SR, Leland MM, Ikegami M and Jobe AH: Direct fetal glucocorticoid treatment alters postnatal adaptation in premature newborn baboons. *Am J Physiol*. 274(4, Pt 2):1998; R1169–R1176.
179. Omar SA, DeCristofaro JD, Agarwal BI and LaGamma EF: Effects of prenatal steroids on water and sodium homeostasis in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics*. 104:1999; 482–488.
180. Mantaring JV and Ostrea EM: Effect of perinatal factors on blood pressure in preterm neonates. *Pediatr Res*. 39:1996; 228A.
181. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN and Van ML: Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics*. 91:1993; 1083–1088.
182. Dalziel SR, Liang A, Parag V, Rodgers A and Harding JE: Blood pressure at 6 years of age after prenatal exposure to betamethasone: follow-up results of a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 114:2004; e373–e377.
183. Beratis NG, Panagoulas D and Varvarigou A: Increased blood pressure in neonates and infants whose mothers smoked during pregnancy. *J Pediatr*. 128:1996; 806–812.
184. Woodbury RA, Robinow M and Hamilton WF: Blood pressure studies on infants. *Am J Physiol*. 122:1938; 472–479.
185. Cabal LA, Reed J, Miller F and Hodgman JE: Elevated blood pressure in infants of preeclamptic mothers. *Pediatr Res*. 15:1981; 459A.
186. Miller FC, Read JA, Cabal L and Siassi B: Heart rate and blood pressure in infants of preeclamptic mothers during the first hour of life. *Crit Care Med*. 11:1983; 552–555.
187. van de Bor M, Walther FJ and Ebrahimi M: Decreased cardiac output in infants of mothers who abused cocaine. *Pediatrics*. 85:1990; 30–32.
188. van de Bor M, Walther FJ and Sims ME: Increased cerebral blood flow velocity in infants of mothers who abuse cocaine. *Pediatrics*. 85:1990; 733–736.
189. Mirochnick M, Meyer J, Cole J, Herren T and Zuckerman B: Circulating catecholamine concentrations in cocaine-exposed neonates: a pilot study. *Pediatrics*. 88:1991; 481–485.
190. Ward SLD, Schuetz S and Wachsman L, et al.: Elevated plasma norepinephrine levels in infants of substance-abusing mothers. *AJDC*. 145:1991; 44–48.
191. Miall-Allen VM and Whitelaw AGL: Effect of pancuronium and pethidine on heart rate and blood pressure in ventilated infants. *Arch Dis Child*. 62:1987; 1179–1180.
192. Simons SHP, van Dijk M and van Lingen RA, et al.: Randomized controlled trial evaluating effects of morphine on plasma adrenaline/noradrenaline concentrations in newborns. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 90:2005; F36–F40.
193. Zak LK and Donn SM: Thoracic air leaks. In: Donn SM and Faix RG (eds). *Neonatal Emergencies*. Mount Kisco, NY: Futura; 1991: 311–325.
194. Ng PC: The effectiveness and side effects of dexamethasone in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*. 68(3, Spec No):1993; 330–336.
195. Marinelli KA, Burke GS and Herson VC: Effects of dexamethasone on blood pressure in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 130:1997; 594–602.

World peace!

Раздел II

Диагностика неонатального шока

World peace

World peace!

Глава 4

Оценка кровотока в органах при диагностике и лечении неонатального шока

Gorm Greisen

Ультразвуковая доплерография
 Близкая к инфракрасной спектроскопия
 Магнитно-резонансная томография
 Метод Кети–Шмидта
 Метод оценки клиренса ^{133}Xe
 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 Компьютерная томография со стабильным ксеноном
 Позитронная эмиссионная томография
 Другие методы
 Заключение

В данной главе описаны применяемые в настоящее время методы оценки кровотока в органах у новорожденных и обсуждены сильные и слабые стороны этих методов, а также причины возможных ошибок. Наиболее детально представлены ультразвуковая доплерография и БИК-спектроскопия, поскольку эти методы наиболее часто используют у постели больного. С помощью этих методов диагностики в ближайшее время, вероятно, будут получены новые научные данные. Измерение МК описано первым и подробно, т.к. именно в этой области получен самый богатый опыт. Краткий раздел в конце главы посвящен оценке кровотока в других органах.

Кровоток в органах обычно выражается в миллилитрах в минуту (мл/мин), т.к. это наиболее оптимальная единица измерения в тех случаях, когда орган кровоснабжается из одной артерии и/или отток крови осуществляется по одной вене. Действительно, в ходе экспериментов на животных самым простым методом измерения кровотока к органу является дренирование оттекающей крови в калиброванный контейнер. Измерение скорости кровотока в мл/мин используют, чтобы судить о кровотоке к органу как о фракции СВ. Изменение этой фракции в процессе роста и развития организма либо при таких

патологических состояниях, как гипоксия, артериальная гипотония и/или состояния, связанные с низким СВ, — клинически важный вопрос физиологии развития и патофизиологии. Наконец, чтобы сравнить группы детей с различным гестационным возрастом и с различной массой тела, нужно соотносить кровотоки с массой тела, что выражают в миллилитрах на килограмм в минуту (мл/кг/мин). Однако кровоток в органе также можно выразить в миллилитрах на 100 г ткани в минуту (мл/100 г/мин). Это измерение может относиться к органу в целом или к его части либо к специфическому региону в зависимости от метода измерения. Самые простые методы оценки кровотока в органах основаны на принципе Фика для введенных инертных маркеров: «Поток равен степени изменения концентрации маркера в ткани, деленной на разницу артериовенозной концентрации маркера». Это измерение особенно полезно для оценки кровотока, соотношенного с метаболизмом и функцией органа.

Важно подчеркнуть, что кровоток — сложная и динамическая величина. Кроме физиологических колебаний кровотока, которые определяются изменениями функциональной активности органа и, следовательно, метаболической потребностью данного органа, кровоток может значительно меняться в течение нескольких секунд при патологических состояниях организма (например, внезапном изменении АД или возникновении гипоксии). Кроме того, распределение кровотока в различных частях органа значимо меняется во время стресса.

В течение нескольких десятилетий авторы, занимающиеся исследованием кровообращения в перинатальном периоде, указывали на необходимость учитывать и кровоток, а не только АД. Неонатолог должен использовать в своей практике и непрямые методы оценки интенсивности кровотока, например по цвету кожных покровов, разнице между центральной и периферической температурой тела, ВНК, темпу диуреза и наличию лактат-ацидоза. К сожалению, эти непрямые признаки перфузии тканей либо имеют недостаточную чувствительность и специфичность (в частности, разность центральной и периферической температуры, ВНК), либо не могут своевременно отражать изменения гемодинамического статуса (в частности, темп диуреза и лактат-ацидоз).

Что же касается доступных методов прямой оценки кровотока в органах у новорожденных, то очень немногие используют эти методы регулярно. Почему же так сложилось?

Существует 4 основные причины, по которым оценку кровотока в органах не проводят рутинно в клинической практике. Во-первых, ни один из методов, которые использовали в исследовательских программах, не получил широкого применения, т.к. все они были инвазивными и достаточно дорогими, ни один из них не обеспечивал легкость, точность и четкость измерений. Таким образом, в распоряжении клиницистов фактически нет ни одного реально подходящего метода: для методов с использованием стандартного оборудования (например, при ультразвуковом исследовании) нужны навыки, а для других, действующих по принципу «включил и работает», необходимы специальное оборудование и подтверждение достоверности получаемых результатов. Во-вторых, метод измерения признается подходящим, если он объективен. Путем анализа данных, полученных после исследования группы субъектов, еще возможно добиться статистически значимых результатов, однако для клинического использования необходимо, чтобы однократное измерение было абсолютно точным.

В-третьих, исследования кровотока в органах у новорожденных в основном были сосредоточены на вопросах физиологии и патофизиологии, а для определения клинической пользы измерения кровотока в органах сделано мало. Это означает, что для преодоления упомянутых ранее трудностей клиницистам явно недостает побудительных мотивов. И наконец, в-четвертых, было бы целесообразно постоянно мониторировать кровотоки в органах, выраженный в абсолютных значениях (мл/мин), как при рутинном измерении АД прямым методом. На сегодняшний день ни один из существующих методов не отвечает всем этим требованиям в полной мере.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ

Ультразвуковую доплерографию для оценки изменений МК у новорожденных впервые применили в 1979 г. [1]. В это время интерес клиницистов и исследователей был направлен на МК и для оценки его у новорожденных были внедрены несколько методов, включая ультразвуковую доплерографию. Использование ультразвуковой доплерографии у новорожденных при функциональной диагностике с помощью ЭхоКГ в деталях описано в главе 5.

Принцип Допплера

В соответствии с принципом Допплера частота колебаний отраженного звука («эха») пропорциональна скорости объекта, его отражающего. Поскольку эритроциты крови отражают ультразвук, скорость кровотока можно измерять, базируясь на законах физики. Это уравнение определяет, что частота колебаний равна скорости потока, умноженной на излучаемую частоту и деленной на скорость звука в ткани. Однако существует несколько факторов, которые необходимо учитывать, когда используют принцип Допплера. Во-первых, скорость следует скорректировать для угла между стенкой сосуда и ультразвуковым лучом. Во-вторых, следует иметь в виду, что при исследовании сосуда определяют множественные частоты, т.к. скорость потока уменьшается от его центра по направлению к стенке сосуда. Ко всему прочему, сама стенка сосуда влияет на сигнал, и скоростью естественным образом пульсирует, например, во время систолы она выше, чем во время диастолы (рис. 4-1).

Первые инструменты

Измерительным средством 1970-х и начала 1980-х гг. служили постоянные волны (без учета глубины, без изображения и с грубым определением частоты колебаний). Артериальный сигнал определяли вслепую, основываясь на общих познаниях анатомии и используя различимый звуковой сигнал с частотой колебаний от 50 до 500 Гц, фиксируя самый громкий пульсирующий сигнал с максимальной высотой тона. Угол и истинное пространственное усреднение при этом не определяли, следовательно, шкала измерения была неточной. Часто применяли индекс пульсации (ИП) и индекс резистентности (ИР), поскольку они не зависят от угла наклона датчика:

$$\text{ИП} = (SV_{\max} - DV_{\text{end}}) / \text{Средняя скорость потока,}$$

$$\text{ИР} = (SV_{\max} - DV_{\text{end}}) / SV_{\text{end}}$$

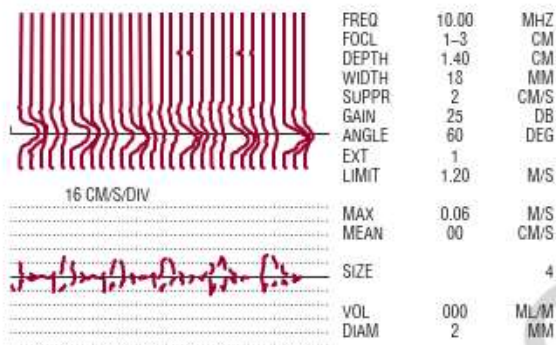


РИС. 4-1 Данные прототипа прибора Допплера с множественными трактами (конец 1980-х гг.). Вертикальные линии отражают среднюю скорость, определяемую в каждом из 128 трактов каждые 50 мсек. Все 128 трактов установлены на промежутке в 18 мм, т.е. каждый из них покрывает расстояние 0,15 мм. Чтобы измерить поток в общей СА, датчик поместили на шею новорожденного ребенка. Глубина измерения 1,4 см. Профиль потока имеет параболическую форму и в фазу систолы — большую крутизну подъема. Из профиля потока можно определить, что диаметр сосуда равен = 3 мм при угле наклона датчика 60°. На этом основан принцип нецветовой ультразвуковой доплерографии. В результате изменения скорости обработки данных у новых аппаратов ультразвуковой доплерографии есть данные от двухмерного изображения. Диаметр сосуда исследователю определяет по цветному изображению, используя электронный кронциркуль. Для оценки средней скорости потока при объемной доплерографии можно использовать два принципа. Пробный объем установлен таким образом, чтобы покрыть весь сосуд. Аппарат может зафиксировать сдвиг частот (т.е. скорости) по степени их интенсивности, например по массе эритроцитов, двигающихся на каждой частоте. Однако интенсивность не является идеальной мерой массы, и не все ультразвуковые преобразователи обеспечивают однородное исследование всего сосуда. В качестве альтернативы можно использовать максимальную скорость, деленную на 2. Это соответствует равенству объема параболы и цилиндра в половину его высоты. Максимальная частота обычно хорошо измеряется, но этот метод будет бесполезен, если профиль потока не является параболой.

где SV_{max} — максимальная скорость систолического потока; DV_{end} — конечная скорость диастолического потока; SV_{end} — конечная скорость систолического потока.

Индекс пульсации и индекс резистентности

ИП и ИР отражают сопротивление потоку дистальнее места измерения. Большое клиническое значение в мониторинге плода приобрела пульсация в пупочной артерии [2]. Однако у новорожденных детей ИР в передней церебральной артерии имел лишь слабую связь с МК, который измеряли с помощью метода оценки клиренса ^{133}Xe [3]. В дальнейшем более сложное моделирование показало, что пульсовые колебания АД и эластичность стенки артерии — важные детерминанты ИП, как и сопротивление потоку дистальнее места измерения [4]. Таким образом, ИР, полученный при доплерографии, может быть ценной информацией и часто подтверждается результатами других методов, но может быть и неточным и недостаточно объективным. В одном исследовании было продемонстрировано независимое прогностическое значение ИП у доношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией [5].

Скорость кровотока

Технический прогресс в 1980-х гг. обеспечил доступность дуплексного сканирования, сочетающего традиционное ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплеровским, при котором можно определить поток в выделенном небольшом контрольном объеме. Появился частотный анализ, дающий возможность правильно оценивать максимальные и средние частоты колебаний и способствующий более точному измерению скорости кровотока. Вместе с тем до сих пор остается неразрешенным вопрос о правильном определении калибра сосуда. Это очень важно, поскольку:

$$\text{Абсолютный кровоток (мл/мин)} = \text{Скорость кровотока (см/сек)} \times \text{Площадь поперечного сечения сосуда (см}^2\text{)}.$$

Невозможность точно измерить площадь поперечного сечения сосуда препятствует сравнению показателей одного ребенка с показателями другого, одного органа с другим и, по сути, одного состояния с другим, т.к. калибр сосуда у незрелого новорожденного динамично изменяется [6, 7]. Таким образом, несмотря на то что новые технологии позволяют в настоящее время более тщательно и точно измерять скорость кровотока, до сих пор остается неясным, повышает ли это ценность данного метода, т.к. измерение абсолютного кровотока более информативно, чем определение только скорости кровотока.

Объемные измерения

Волуметрическое измерение потока, при котором результаты наиболее приближены к точным значениям, проводили путем ультразвуковой диагностики с измерением площади поперечного сечения сосуда как частью метода. В настоящее время при исследовании сосудов крупного диаметра этот метод может давать вполне достоверные результаты.

Например, чтобы измерить выброс из ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), необходимо точно определить диаметр восходящего отдела аорты и легочного ствола соответственно. Диаметр этих двух больших сосудов составляет от 6 до 10 мм, и при измерении дуплексными сканерами первого поколения ошибка в 0,5 мм приводила к воспроизводимости от 10 до 15%. В исследовании при использовании датчика 7 МГц для измерения кровотока в ВПВ на уровне входа сосуда диаметром от 3 до 6 мм в правое предсердие (ПП) воспроизводимость кровотока в ВПВ составила 14% [8]. С внедрением в практику цветового картирования и использования более высоких частот стало возможным объемное измерение потока в распределительных артериях новорожденных. В частности, при использовании датчика 15 МГц [9] было описано измерение потока в правой общей СА диаметром от 2 до 3 мм с воспроизводимостью от 10 до 15%, в то время как подобное измерение в обеих внутренних сонных и обеих вертебральных артериях диаметром от 1 до 2 мм с использованием датчика 10 МГц выявило 7% суммы кровотока в этих четырех артериях [10].

БЛИЗКАЯ К ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИЯ

При БИК-спектроскопии (см. главу 6) возможна трансиллюминация головы небольших животных. С применением этого метода были

проведены первые клинические исследования новорожденных [11]. Позднее (в 1986 г.) была выполнена количественная спектроскопия [12]. В последующие годы опубликовано большое количество работ по использованию БИК-спектроскопии у новорожденных.

Геометрия

Голова новорожденного ребенка идеально подходит для использования БИК-спектроскопии. Поверхностные ткани относительно тонки, что обеспечивает преобладание сигнала, отраженного от тканей мозга, включая белое и серое вещество.

У новорожденного ребенка с низкой массой тела БИК-спектроскопия может быть проведена *способом трансмиссии*: свет направляют на одну сторону и принимают с другой стороны головы, имеющей бипаритетальный диаметр от 6 до 8 см. В данной ситуации измерение охватывает большую часть мозга и результаты можно интерпретировать как оценку общего МК.

Более крупных детей можно обследовать только с использованием *способа отражения*: эмиссионный и принимающий оптоволоконные световоды расположены под углом, обычно с двумя оптодами, установленными на одной стороне головы. В такой ситуации исследуется меньший объем ткани головного мозга, находящейся между датчиками.

Этот метод можно выбрать специально для детей, имеющих меньшие размеры тела, чтобы получить результаты локального измерения кровотока в участке головного мозга. При меньшем расстоянии между оптодами под исследование подпадает кровоток в узком и поверхностном объеме ткани с относительно большой фракцией экстрацеребральных тканей, поэтому не рекомендуется устанавливать расстояние между оптодами менее 3 см.

Алгоритмы и длина волны

Для БИК-спектроскопии применяют приборы нескольких типов и от 2 до 6 волн различной длины, при этом математические алгоритмы разделения сигналов от HbO_2 , дезоксигемоглобина (ННб) и цитохромоксидазы aa3 (Cyt aa3) различаются [13]. Возможно, это оказало влияние на адекватность интерпретации данных, полученных в исследованиях, особенно в тех, результаты которых были опубликованы ранее. Некоторые несовпадения обусловлены различиями применяемых методов БИК-спектроскопии.

Длина траектории света

Для того чтобы посчитать концентрацию, т.е. провести количественное измерение, необходимо знать длину траектории света, проходящего сквозь ткани. Длина траектории света превышает геометрическое расстояние между оптодами на фактор от 3 до 6. Этот фактор называют дифференциальным фактором длины траектории.

Правильная оценка длины траектории света — одна из основных проблем БИК-спектроскопии, т.к. у детей длина траектории света может иметь погрешность до 20%. Хотя и существуют инструменты, которые позволяют провести прямое измерение длины траектории, но используют их редко.

Количественный анализ мозгового кровообращения

Определение кровотока путем БИК-спектроскопии основано на принципе Фика [14] и использует быстрое изменение уровня HbO_2 в артериальной крови, который является внутрисосудистым маркером.

Используя индекс оксигенации (OI) — изменение концентрации кислорода в артериальной крови, можно подсчитать МК (рис. 4–2) по следующей формуле:

$$\text{МК} = \Delta \text{OI} / (k \times [\text{SaO}_2 \times \Delta t]),$$

где МК — мозговой кровоток (мл/100 г/мин); OI — индекс оксигенации (мкмоль/л); k — коэффициент; SaO_2 — сатурация гемоглобина кислородом в артериальной крови (%); Δt — изменение времени (мин).

Коэффициент можно высчитать по следующей формуле:

$$k = \text{Hb} \times 1,05 \times 100,$$

где Hb — гемоглобин в крови (моль/л).

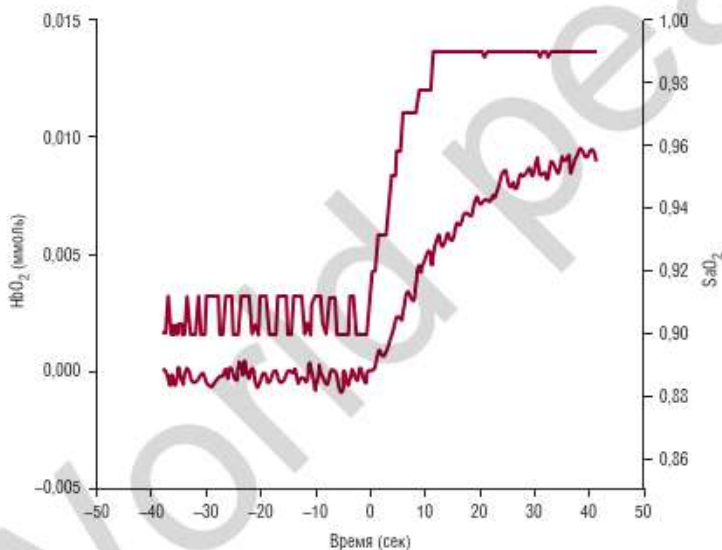


РИС. 4–2 Измерение МК у новорожденных детей с помощью БИК-спектроскопии. Сатурация гемоглобина кислородом в артериальной крови (SaO_2), определенная с помощью пульсоксиметрии, стабильно держится на уровне 90–91%, пока не повысится FiO_2 . В течение нескольких секунд SaO_2 увеличивается до 95% и более. Повышение церебральной концентрации оксигемоглобина (HbO_2) происходит медленнее, поскольку для заполнения сосудистого русла головного мозга кровью, в большей мере насыщенной кислородом, необходимо время. Ограничивая анализ первыми 6–8 сек и допуская, что SvO_2 остается неизменной, можно использовать упрощенную версию принципа Фика. Показатели общего МК со всех участков головного мозга, измеренные через несколько секунд после введения внутрисосудистого маркера при БИК-спектроскопии, подобны показателям, полученным методом оценки клиренса ^{133}Xe . Ксенон является способным к диффузии маркером, равномерно распределяющимся в крови и тканях. Его вымывание происходит медленнее, и измерение проводят в течение 8–15 мин.

Допущения

Метод измерения МК основан на нескольких допущениях. Во-первых, допускается, что во время измерения объем мозгового кровотока (ОМК) и экстракция кислорода являются постоянными величинами. Во-вторых, период измерения короче, чем время прохождения крови через мозг (примерно 10 сек). Этот метод измерения МК имеет значительные практические ограничения.

Например, у детей с тяжелым заболеванием легких SaO_2 может стойко держаться на низком уровне, несмотря на применение кислорода, в то время как у детей с нормальными легкими SaO_2 почти 100% при дыхании воздухом. Эту проблему можно решить путем использования смеси воздуха с азотом и перехода затем на дыхание воздухом, но о результатах таких экспериментов сообщений нет. Кроме того, есть существенные этические соображения относительно использования гипоксической смеси газов даже в течение короткого периода времени у здоровых новорожденных.

Воспроизводимость результатов измерений и проверка их достоверности

Измерения кровотока с помощью БИК-спектроскопии имеют воспроизводимость от 17 до 24% и прошли проверку достоверности методом оценки клиренса ^{133}Xe у больных новорожденных. Соответствие между методами БИК-спектроскопии и оценки клиренса ^{133}Xe было признано приемлемым [15, 16].

Индоцианин зеленый как альтернативный маркер

Вместо кислорода использовали альтернативный маркер — краситель индоцианин зеленый, который вводили внутривенно и измеряли его концентрацию в артериальной крови с помощью специального фиброоптического инструмента [17]. Результаты были сходными, однако воспроизводимость измерений при данном методе была лучше (15%), чем при традиционной БИК-спектроскопии. Не так давно был предложен и улучшенный метод на основе гибкого алгоритма расчета венозного оттока с использованием неинвазивного пульсового краситель-денситометра для измерения концентрации индоцианина зеленого в артериальной крови. Результаты экспериментов на поросятах выглядят многообещающими [18], но этот новейший метод еще не применяли в клинике. Подобно традиционной БИК-спектроскопии, при которой чувствительность пульсоксиметра представляет одну из технических проблем, пульсовая краситель-денситометрия является главным техническим ограничением БИК-спектроскопии, использующей индоцианин зеленый в качестве маркера.

Мониторинг регистрируемых сигналов от гемоглобина

БИК-спектроскопия позволяет в оперативном режиме регистрировать изменения HbO_2 и HHb и, следовательно, общего гемоглобина (HbT). HbT равен сумме HbO_2 и HHb , пропорционален изменениям ОМК и может быть использован в качестве суррогатной единицы измерения МК. Правомерность данного допущения была установлена для изменений давления CO_2 в артериальной крови [19]. Более того, постоянное расхождение между оптодами — решающий момент в монито-

ринге: если окружность головы изменится даже на долю миллиметра в результате изменений ОМК или содержания жидкости в мозге, то возможна значительная погрешность. Кроме того, небольшие изменения контакта оптод–кожа индуцируют значительные резкие подъемы сигнала и/или смещения базовой линии.

Разница по гемоглобину

Разницу между HbO_2 и HbT называют разницей по гемоглобину. Она является индикатором средней сатурации кислородом во всех типах кровеносных сосудов в тканях. Этот показатель, как было отмечено, изменяется соответствующим образом во многих экспериментальных моделях и клинических исследованиях, но у него есть важные ограничения. Во-первых, с точки зрения интерпретации неизвестно, какая часть сигнала поступает от крови артерий, какая — от капилляров и вен. По данным, полученным в результате экспериментов на поросятах, артериовенозное соотношение составляет примерно 1 : 2 [20]. Сигнал может быть значительно искажен изменениями уровня HbT , т.к. отражает количество крови, распределенное в артериальном, капиллярном или венозном русле. И наконец, отсутствие фиксированной нулевой точки делает невозможным определение пороговой величины для вмешательства и допустимого уровня для клинического использования.

Количественное определение сатурации кислородом

Существует три принципа, которые используют в приборах второго поколения для измерения сатурации кислородом без применения в расчетах с FiO_2 или другим маркером наподобие красителя. При спектроскопии с пространственным разрешением распознавание передаваемого света на разных расстояниях (двух или более) от испускающего свет оптода позволяет монитировать отношение абсолютной $[\text{HbO}_2]$ к абсолютной $[\text{HbT}]$, т.е. сатурацию кислородом. Сатурацию кислородом, измеренную таким методом, называют индексом оксигенации тканей (ТОI) [21]. Эта единица измерения является средним взвешенным оксигенации артериальной, капиллярной и венозной крови. Достоверность ТОI легко подтвердить невозможно. Измерение зависит от того, является ли исследуемая ткань оптически гомогенной, что практически трудно достижимо. Было обнаружено, что показатели ТОI близки к цереброваскулярным показателям, соответствующие изменения ТОI были задокументированы при изменении SaO_2 и PaCO_2 . Поскольку отношение сигнал/шум не столь оптимально, как при ОI, ТОI менее пригоден для количественного определения реакции организма пациента на терапевтические вмешательства. Другие два принципа используют при спектроскопии с временным разрешением, при которой определяют время пролета короткого импульса света [22], и спектроскопии фазового сдвига, которая выявляет фазу сдвига и фазу модуляции постоянного частотно-модулированного источника света [23]. При использовании этих двух методов также можно оценить абсолютные $[\text{HbO}_2]$ и $[\text{HbT}]$ и вычислить ТОI.

Ошибки измерения индекса оксигенации тканей

ТОI подобно ОI (см. ранее) нельзя сравнить напрямую с каким-либо иным методом измерения, потому что ТОI представляет собой данные, полученные из смешанной крови (из артерий, капилляров и вен).

Однако интересно, что показатель TOI недавно был валидирован во время катетеризации сердца младенцев, страдающих сердечными заболеваниями [24]. В этом исследовании колебания TOI составляли от 40 до 80%, среднее значение было почти идентичным сатурации кислородом, измеренной в яремной вене с помощью кооксиметрии. Это предполагает наличие значительной погрешности, т.к. TOI отражает состояние помимо венозной крови также артериальной и капиллярной крови.

Кроме того, TOI не сравнивали ни с каким иным показателем SvO_2 , у недоношенных и доношенных новорожденных, не было даже описано согласованности между TOI и SvO_2 , измеренной с помощью БИК-спектроскопии во время перекрытия венозного оттока.

Точность индекса оксигенации тканей

В исследовании детей грудного возраста с заболеваниями сердца [24], когда средние различия в расчет не принимали, допустимые отклонения отдельных измерений TOI находились в пределах от -12 до $+11\%$. Поскольку кооксиметрия — очень точный метод, вариабельность представляет собой ошибку TOI. С использованием тех же измерительных приборов при исследовании новорожденных и грудных детей было обнаружено, что допустимые отклонения после перемещения оптодов составили от -17 до $+17\%$ [25]. У новорожденных низкая точность измерений может быть обусловлена изменениями, связанными с перемещением оптодов [26]. Скорее всего, основная причина значительной вариабельности TOI кроется в небольших анатомических различиях и, соответственно, различных положениях оптодов, а не в рассеянной изотропии. Для сравнения: SaO_2 можно измерить с помощью метода пульсоксиметрии с допустимыми отклонениями $\pm 6\%$.

Значение малой точности индекса оксигенации тканей

TOI является суррогатной единицей измерения церебральной SvO_2 . Эта важная физиологическая переменная четко регулируется, в норме составляет 60–70%.

При гипоксемии или церебральной ишемии, когда МК снижается, а потребление кислорода остается на прежнем уровне, церебральная SvO_2 снижается. Следовательно, SvO_2 — ценная единица измерения церебральной перфузии. Однако значительной технической проблемой является, например, снижение МК на 30%, что приводит к снижению церебральной SvO_2 с 70 до 60% и находится в пределах ошибки измерения.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

МРТ в деталях обсуждена в главе 7, в данной главе приведен обзор основ метода. Ядро молекулы водорода стабильно, но имеет магнитную асимметрию, поэтому ведет себя как магнитный диполь. Находясь в сильном магнитном поле (от 0,2 до 3,0 Тл), ядро имеет тенденцию встраиваться в поле (лонгитюдная магнетизация), вращаясь по направлению магнитного поля. Такое вращение (называемое прецессией), похожее на вращение детского волчка, происходит с частотой, пропорциональной силе магнитного поля. Под воздействием импульса электромагнитной энергии с пропорциональной частотой под углом

90° к полю вращение может быть синхронизировано, что приведет к поперечной магнетизации и снижению лонгитюдной магнетизации. После этого воздействия на протяжении какого-то времени синхронизация продолжается и происходит повторное испускание электромагнитной энергии. Изображение зависит от градиентов магнитного поля, при котором возникает особая частота, специфическая для определенной плоскости. Используя градиенты в плоскостях X, Y и Z, возможно получить трехмерное изображение. Контрастность изображения обусловлена различным химическим и физическим состоянием ядер молекул водорода, содержащихся в тканях.

Измерение кровотока

Кровоток — это, по существу, движущаяся жидкость, т.е. движутся молекулы водорода с ядрами, что вызывает ослабление сигнала. Простейшим путем общей МК можно оценить, получив изображения четырех артерий на шее и умножив суммарную площадь поперечного сечения сосудов на скорость кровотока, оцененную по потере магнетизации, вызванной притоком в плоскость изображения свежей крови (жидкости). Однако данная процедура является более сложной, чем использование ультразвука, и, вероятно, менее точной.

Визуализация качественных изменений потока

Для визуализации качественных изменений потока используют маркер (рис. 4–3), обычно гадолиний, связанный с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) таким образом, чтобы гадолиний сохранялся в сосудистом русле [27]. Гадолиний является парамагнетиком, т.е. влияет на находящиеся рядом ядра молекулы водорода, сокращая время их релаксации и таким образом значительно влияя на изображение. Гадолиний, вводимый внутривенно, накапливается в ткани головного мозга и выводится так же, как и внутривенный краситель при БИК-спектроскопии. У взрослых концентрацию гадолиния измеряют около средней церебральной артерии, чтобы получить функцию артериального притока для количественной оценки МК.

Визуализация количественных изменений потока

Маркировку артериального потока проводят путем подачи радиочастотного импульса на толстую пластину, размещенную у основания черепа. Так метят кровь по сегментам больших артерий, осуществляющих кровоснабжение головного мозга. После паузы, соответствующей периоду времени, необходимому для транзита артериальной крови (менее 1 сек), начинают получать изображения срезов (в количестве, соответствующем техническим возможностям аппарата). Участки с более высоким кровотоком будут содержать больше меченой крови (принцип распределения болюса), и, следовательно, сигнал будет больше. Количественно поток измеряют по относительной разнице интенсивности сигнала, деленной на длительность импульса от меченой крови. Для данного метода также необходима коррекция по коэффициенту распределения кровь/жидкость в головном мозге, любой неполной маркировке артериальной крови и задержке изображения по сравнению со временем релаксации ядер молекул водорода в крови [28]. Этот метод был использован у 25 детей в возрасте до 1 мес с ВПС при обычной вентиляции легких и во время вентиляции с

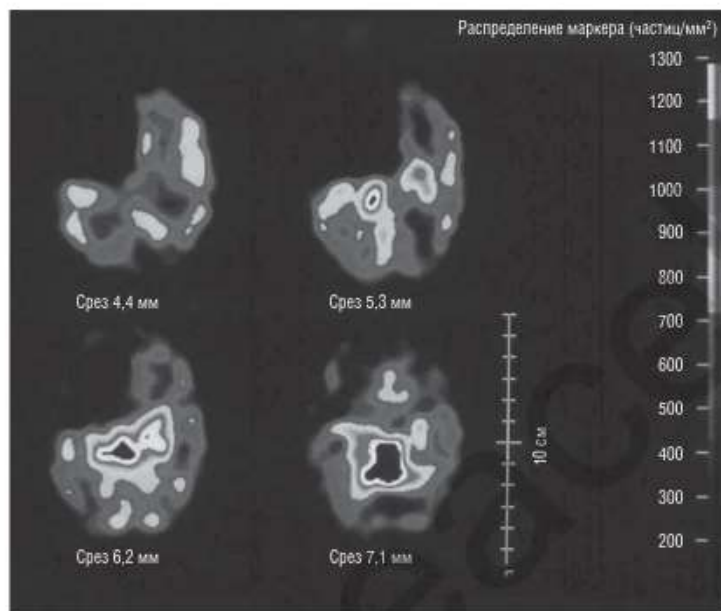


РИС. 4-3 Томограммы потока у недоношенного новорожденного ребенка с большой субдуральной гематомой правой лобной доли (4 аксиальных среза на 10, 20, 30 и 40 мм выше уровня глазницы). Показан поток, который невозможно измерить во всей лобной доле. Более того, поток значителен в центральной части головного мозга и кажется более выраженным в коре мозга по сравнению с белым веществом. Однако последнее будет не слишком хорошо визуализироваться из-за ограниченного пространственного разрешения. Изображение было сделано с помощью НМРАО, «химической микросферы», помеченной ^{99m}Tc и введенной внутривенно. НМРАО после первого же введения фиксируется в тканях. Изображение отражает распределение маркера при болюсном введении. Чтобы перевести данное изображение в поток, помимо линейризации необходимо оценить артериальный приток. Последний для НМРАО определить весьма сложно, но при использовании других маркеров это сделать проще.

добавлением CO_2 [29]. Всем детям проводили ИВА, дети находились под воздействием седативных препаратов. Средний МК в срезе был $19,7 \pm 9,2$ мл/100 г/мин и $40,1 \pm 20,3$ мл/100 г/мин до и во время ингаляции CO_2 соответственно, давая общую реакционную способность МК- CO_2 1 мл/мм рт. ст. или изменение давления на 35% на 1 кПа. Хотя эти показатели выглядят убедительными, необходимо признать возможность недооценки МК, которая может быть вызвана удлинением времени артериального кровотока при низком общем кровотоке, что ведет к переоценке артериального вклада. Действительно, исследования с использованием принципа Допплера показали, что скорость кровотока в головном мозге может понижаться до 5 см/сек.

МЕТОД КЕТИ-ШМИДТА

В соответствии с принципом Фика для метаболически инертных маркеров изменение средней концентрации маркера в тканях ($\Delta C_s/\Delta t$) можно высчитать следующим образом:

$$\Delta C_i / \Delta t = F \times (C_a - C_v),$$

где F — поток; $(C_a - C_v)$ — разница артериовенозной концентрации маркера.

Метод Кети–Шмидта был разработан специально для измерения МК в головном мозге. Для этого используют ингаляцию 15% закиси азота (свободно диффундирующего инертного газа) и определяют концентрацию закиси азота в артериальной и венозной крови (яремная вена) в 6–8 образцах крови, которые берут через точно отмеренные периоды времени через 10 мин после начала ингаляции. Концентрацию закиси азота в головном мозге оценивают, умножив ее концентрацию в венозной крови на коэффициент распределения ткань/кровь при предполагаемом равенстве концентраций. Интегрируя ранее упомянутое уравнение, кровоток подсчитывают как концентрацию закиси азота в головном мозге через 10 мин, деленную на площадь под кривой разницы артериовенозной концентрации во временные точки от 0 до 10-й минуты.

Однако допущение по выравниванию концентраций может не быть верным даже после 10-й минуты, если участки головного мозга кровоснабжаются слабо и поэтому остаются ненасыщенными закисью азота. Это часто встречается у детей [30]. В данной ситуации насыщение закисью азота должно происходить по меньшей мере 15 мин. Очевидно, что участки головного мозга, в которых перфузия отсутствует, представлены не будут. Поскольку возможен переход закиси азота из встречного потока из артерий в вены, разница между венозной концентрацией и концентрацией в тканях будет даже больше. Это приводит к завышению значений МК.

Показатель МК, полученный методом Кети–Шмидт, отражает средний поток после периода насыщения маркером и относится к той части головного мозга, отток крови из которой происходит в яремную вену на стороне забора образца крови. Примечательно, что даже в луковиде яремной вены может быть небольшая примесь экстрацеребральной крови.

Метод Кети–Шмидт использовали у новорожденных [30–32]. Существует несколько ограничений данного метода, включая относительно большой объем (от 2 до 3 мл) крови, необходимой для исследования, а также неустановленную воспроизводимость метода. Однако основной недостаток метода — необходимость взятия проб артериальной и венозной (из яремной вены) крови. Катетеризация луковиды яремной вены у новорожденных технически трудна и сопряжена с большим риском, чем у детей грудного и более старшего возраста. Однако при наличии специального катетера этот метод можно применять без существенного дополнительного риска, и у него есть определенные преимущества: он позволяет измерить общее потребление головным мозгом кислорода и глюкозы, умножив МК на экстракцию в головном мозге кислорода и глюкозы.

МЕТОД ОЦЕНКИ КЛИРЕНСА ^{133}Xe

^{133}Xe — это инертный радиоактивный изотоп. Измерение МК методом оценки клиренса ^{133}Xe основано на модификации метода Кети–Шмидта. Если предположить, что выравнивание концентраций ^{133}Xe в головном мозге и в венозной крови происходит мгновенно, то концентрацию в венозной крови можно определить и по концентрации в тка-

ни, которую измеряют неинвазивным методом путем оценки гамма-излучения, испускаемого ^{133}Xe , содержащимся в головном мозге. Так можно избежать катетеризации яремной вены. После внутривенного введения разведенного в солевом растворе ксенона его концентрацию в артериях оценивают по излучению над грудной клеткой, допуская баланс между альвеолярным газом и артериальной кровью. В небольшом головном мозге новорожденного клиренс ^{133}Xe позволяет измерить общий МК, т.к. детектор осуществляет выборку из объема крови примерно 200 мл. Анализ кривой клиренса позволяет отдельно определить кровоток в сером и белом веществе, но наиболее стабильным является показатель среднего МК. Это идентично данным, полученным методом Кети–Шмидта, определяется в течение 5–10 мин [33] и имеет воспроизводимость от 10 до 15% [34].

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Визуализация локализации радиоизотопа возможна методами, схожими с компьютерной томографией (КТ). Колебания гамма-излучения (фотоны), проходящего через мозг, выявляют с помощью большого количества коллимированных детекторов, расположенных вокруг головы под разными углами. Изображение формируется путем проецирования на светопропускающий экран, обычно при этом используют различные фильтры. Теоретически ограничений для пространственного разрешения не существует, но узкая коллимация, необходимая для получения высокого разрешения, снижает чувствительность метода, поскольку нужно больше считываний для заполнения большего числа пикселей (элементов изображения). Более того, комптоновское рассеивание имеет тенденцию маскировать «холодные» зоны, в то время как небольшие структуры с высоким потоком будут недооценены из-за парциального объемного эффекта. Пространственное разрешение составляет от 6 до 12 мм. Распределение радиоактивных изотопов в ткани головного мозга фиксируют во время первого прохождения. Медленно вращаясь, гамма-камеры отображают распределение меченных радиоактивным изотопом субстанций, например ^{131}I -йодоамфетамин [35] или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО (гексаметил-пропиленоксимом) [36]. Преимущество этих соединений состоит в том, что их можно вводить внутривенно в любое время, а визуализацию осуществлять несколькими часами позже. Недостаток метода — определение только распределения кровотока без подсчета абсолютного кровотока. Оборудование, вращающееся в течение 5–10 сек, может отслеживать локальный захват и клиренс ^{133}Xe [37].

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СО СТАБИЛЬНЫМ КСЕНОНОМ

Данный метод также является разновидностью метода Кети–Шмидта. Распознавание маркера (стабильного, или нерадиоактивного, ксенона) в головном мозге основано на высокой плотности ксенона для рентгеновских лучей. Проводя повторное сканирование во время ингаляции ксенона в концентрации 35%, можно проследить насыщение ксенонем головного мозга. В принципе пространственное разрешение при этом методе не хуже, чем при стандартной КТ, однако низкий для ксенона

коэффициент распределения мозг/кровь в головном мозге новорожденного приводит к низкому отношению сигнал/шум. Несмотря на эти ограничения, очень низкий уровень МК был задокументирован у маленьких детей даже с признаками смерти головного мозга [38].

ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) подобна ОФЭКТ, но есть отличие: при ПЭТ позитронная аннигиляция приводит к излучению двух фотонов под углом 180° ; поэтому локализация достигается лишь путем подсчета, который осуществляется одновременно в двух противоположно расположенных детекторах, и коллимация здесь не нужна. Следовательно, чувствительность ПЭТ лучше при большем по сравнению с ОФЭКТ разрешении. В настоящее время разрешение достигает теоретического максимума — от 3 до 5 мм, отражающего среднее движение позитронов перед аннигиляцией. Однако существующие аппараты в проведенных исследованиях использовали гораздо меньшее пространственное разрешение, обычно от 10 до 14 мм, которого недостаточно для получения изображения коры головного мозга недоношенных детей.

Существуют биологически релевантные, позитрон-излучающие изотопы, например ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O , и много биохимических субстанций, которые можно пометить. ПЭТ идеально подходит для исследований рецепторов, использующих специальные лиганды, т.к. изображение и количественное измерение можно провести, применяя пикомоли маркера. Поскольку позитрон-излучающие изотопы являются короткоживущими (от 2 мин до 2 час), необходимо, чтобы рядом с ПЭТ находился циклотрон. И наконец, МК и ОМК, церебральная ФЭК, общее потребление головным мозгом кислорода и глюкозы — все эти показатели могут быть измерены с помощью ПЭТ [39–42].

ДРУГИЕ МЕТОДЫ

Окклюзионная венозная плетизмография является стандартным методом измерения кровотока в конечностях. Этот метод используют и для оценки кровотока в яремной вене [43]. Несмотря на достоинства (техническая простота и низкий риск при использовании у маленьких детей) метод перестали применять главным образом из-за опасения, что низкая податливость черепа приведет к ошибочным низким показателям краниального кровотока. Слегка пульсирующий транскраниальный импеданс можно измерить, применяя слабый переменный электрический ток. Пульсация коррелирует с МК [44], хотя причина пульсации импеданса остается неясной. Этот метод имеет лишь теоретический риск, дает только качественную информацию, но чувствителен к движению. Хотя данный метод и кажется подходящим для долговременного мониторинга, использовали его редко.

Измерение кровотока к другим органам

Ультразвуковую доплерографию используют у новорожденных для измерения ИР и/или скорости потока в почечной, чревной, верхней мезентериальной, каротидной и вертебральной артериях. Опубликованы несколько исследований объемных показателей. Недавние

исследования показали более правдоподобные значения, а в более ранних исследованиях, кажется, было завышение показателя кровотока, главным образом из-за завышения площади поперечного сечения сосудов вследствие недостаточного разрешения датчика 5 МГц (см. главу 2). Поток легко измерить путем венозной окклюзии и БИК-спектроскопии. Недавно было показано, что модуляция (амплитуда) плетизмографического сигнала пульсоксиметра хорошо коррелирует с потоком [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные в данной главе методы почти все испробованы у новорожденных, т.к. существует потребность в больших знаниях о нарушении функции головного мозга и кровотоке в нем, поражении мозга и отдаленных нервно-психических последствиях недоношенности, о перинатальном инсульте и других тяжелых заболеваниях новорожденных. От использования некоторых методов отказались сами авторы, другие методы были опробованы лишь несколько раз и получили оценку как многообещающие. Однако совсем немногих методов, например УЗИ, БИК-спектроскопия, ПЭТ и МРТ, стали активно используемыми методами визуализации. И все же ни один из них не был признан в качестве эталонного. Это вызывает озабоченность, т.к. результаты, полученные с помощью методов, не имеющих перекрестной валидации, заслуживают меньшего доверия.

Кровоток — слишком сложная физиологическая переменная для интерпретации, определения «истинных» значений или «золотого стандарта» в любом органе. Как утверждал Niels Lassen: «Метод [измерение МК] должен иметь приемлемую точность с воспроизводимостью около 10% и быть способным продемонстрировать правдоподобную реактивность МК-СО₂ и разумную ауторегуляцию МК-среднего АД у пациентов со здоровым мозгом». Для использования у новорожденных метод должен быть легковыводимым и безопасным и позволять определять как абсолютные показатели МК, так и его изменения при постоянном мониторинге. К сожалению, ни один из имеющихся в настоящее время методов этим критериям не отвечает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bada HS, Hajjar W, Chua C and Sumner DS: Noninvasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound. *J Pediatr.* 95:1979; 775–779.
2. Neilson JP and Allirevic Z: Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Issue 2.
3. Greisen G, Johansen K, Ellison PH, Frederiksen PS, Mall J and Friis-Hansen B: Cerebral blood flow in the newborn infant: comparison of Doppler ultrasound and 133-Xenon clearance. *J Pediatr.* 104:1984; 411–418.
4. Greisen G: Analysis of cerebroarterial Doppler flow velocity waveforms in newborn infants: towards an index of cerebrovascular resistance. *J Perinat Med.* 4:1986; 181–187.
5. Levene MI, Sands C, Grindulis H and Moore JR: Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet.* 1985; 67–69.
6. Drayton MR and Skidmore R: Vasoactivity of the major intracranial arteries in newborn infants. *Arch Dis Child.* 62:1987; 236–240.
7. Malcus P, Kjellmer I, Lingman G, Marsal K, Thiringer K and Rosén K: Diameters of the common carotid artery and aorta change in different directions during acute asphyxia in the fetal lamb. *J Perinat Med.* 19:1991; 259–267.
8. Kluckow M and Evans N: Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child.* 82:2000; F182–F187.

9. Sinha AK, Cane C and Kempley ST: Blood flow in the common carotid artery in term and preterm infants: reproducibility and relation to cardiac output. *Arch Dis Child.* 93:2006; 31–35.
10. Ehehalt S, Kehrer M, Goelz R, Poets C and Shöning M: Cerebral blood flow volume measurement with ultrasound: interobserver reproducibility in preterm and term neonates. *Ultrasound Med Biol.* 31:2005; 191–196.
11. Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH and Jöbsis FF: Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observation. *Pediatrics.* 75:1985; 217–225.
12. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Wray S and Reynolds EOR: Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *Lancet.* 2:1986; 1063–1066.
13. Matcher SJ, Ellwell CE, Cooper CE, Cope M and Delpy DT: Performance of several published tissue near infrared spectroscopy algorithms. *Anal Biochem.* 227:1995; 54–68.
14. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson CE, Delpy DT, Cope M and Reynolds EOR: Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near-infrared spectroscopy. *Lancet.* 2:1988; 770–771.
15. Skov L, Pryds O and Greisen G: Estimation cerebral blood flow in newborn infants: comparison of near infrared spectroscopy and ¹³³Xe clearance. *Pediatr Res.* 30:1991; 570–573.
16. Bucher HU, Edwards AD, Lipp AE and Duc G: Comparison between near infrared spectroscopy and ¹³³Xenon clearance for estimation of cerebral blood flow in critically ill preterm infants. *Pediatr Res.* 33:1993; 56–60.
17. Patel J, Marks K and Roberts I, et al.: Measurement of cerebral blood flow in newborn infants using near infrared spectroscopy with indocyanine green. *Pediatr Res.* 43:1998; 34–39.
18. Brown DW, Picot PA, Naeini JG, Springett R, Delpy DT and Lee TY: Quantitative near infrared spectroscopy measurement of cerebral hemodynamics in newborn piglets. *Pediatr Res.* 51:2002; 564–570.
19. Pryds O, Greisen G, Skov L and Friis-Hansen B: The effect of PaCO₂ induced increase in cerebral blood volume and cerebral blood flow in mechanically ventilated, preterm infants. Comparison of near infra-red spectrophotometry and ¹³³Xenon clearance. *Pediatr Res.* 27:1990; 445–449.
20. Brun NC, Moen A, Borch K, Saugstad OD and Greisen G: Near-infrared monitoring of cerebral tissue oxygen saturation and blood volume in newborn piglets. *Am J Physiol.* 273:1997; H682–H686.
21. Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T and Kobayashi Y: A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *SPIE.* 3597:1999; 582–592.
22. Ijichi S, Kusaka T, Isobe K, Kawada K and Imai T: Quantification of cerebral hemoglobin as a function of oxygenation using near-infrared time-resolved spectroscopy in a piglet model of hypoxia. *J Biomed Optics.* 10:2005; 024–026.
23. Zhao J, Ding HS, Hou XL, Zhou CL and Chance B: In vivo determination of the optical properties of infant brain using frequency-domain near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt.* 10:2005; 024–028.
24. Nagdyman N, Fleck T, Schubert S, Ewert P, Peters B, Lange PE and Abdul-Khaliq H: Comparison between cerebral tissue oxygenation index measured by near-infrared spectroscopy and venous jugular bulb saturation in children. *Intensive Care Med.* 31:2005; 846–850.
25. Dullenkopf A, Kolarova A, Schulz G, Frey B, Baenziger O and Weiss M: Reproducibility of cerebral oxygenation measurement in neonates and infants in the clinical setting using the NIRO 300 oximeter. *Pediatr Crit Care Med.* 6:2005; 344–347.
26. Sorensen LC and Greisen G: Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near infrared spectroscopy in term and preterm infants. *J Biomed Op.* 11:2006; 05400.
27. Tanner SF, Cornette L, Ramenghi LA, Miall LS, Ridgway JP, Smith MA and Levene MI: Cerebral perfusion in infants and neonates: preliminary results obtained using dynamic susceptibility contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Arch Dis Child.* 88:2003; 525–530.
28. Wang J, Licht DJ and Jahng GH, et al.: Pediatric perfusion imaging using arterial spin labelling. *J Magn Res Imag.* 18:2003; 404–413.
29. Licht DJ, Wang J and Silvestre DW, et al.: Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 128:2004; 841–849.
30. Sharples PM, Stuart AG and Aynsley-Green A, et al.: A practical method of serial bedside measurement of cerebral blood flow and metabolism during neurointensive care. *Arch Dis Child.* 66:1991; 1326–1332.

31. Garfunkel JM, Baird HW and Siegler J: The relationship of oxygen consumption to cerebral functional activity. *J Pediatr.* 44:1954; 64-72.
32. Frewen TC, Kissoon N, Kronick J, Fox M, Lee R, Bradwin N and Chance G: Cerebral blood flow, cross-brain oxygen extraction, and fontanelle pressure after hypoxic-ischemic injury in newborn infants. *J Pediatr.* 118:1991; 265-271.
33. Greisen G and Pryds O: Intravenous ^{133}Xe clearance in preterm neonates with respiratory distress. Internal validation of CBF-infinity as a measure of global cerebral blood flow. *Scand J Clin Lab Invest.* 48:1988; 673-678.
34. Greisen G and Trojaborg W: Cerebral blood flow, PaCO_2 changes, and visual evoked potentials in mechanically ventilated, preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 76:1987; 394-400.
35. Rubinstein M, Denays R and Ham HR, et al.: Functional imaging of brain maturation in humans using iodine ^{125}I -iodoamphetamine and SPECT. *J Nucl Med.* 30:1989; 1982-1985.
36. Denays R, Ham H, Tondear M, Piepsz A and Noël P: Detection of bilateral and symmetrical anomalies in technetium-99 HMPAO brain SPECT studies. *J Nucl Med.* 33:1992; 485-490.
37. Chiron C, Raynaud C and Maziere B, et al.: Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med.* 33:1992; 696-703.
38. Ashwal S, Schneider S and Thompson J: Xenon computed tomography measuring blood flow in the determination of brain death in children. *Ann Neurol.* 25:1989; 539-546.
39. Volpe JJ, Herscovitch P, Perlman JM and Raichle ME: Positron emission tomography in the newborn. Extensive impairment of regional cerebral blood flow with intraventricular hemorrhage and hemorrhagic cerebral involvement. *Pediatrics.* 72:1983; 589-601.
40. Powers WJ and Raichle ME: Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke.* 16:1985; 361-376.
41. Chugani HT, Phelps ME and Mazziotta JC: Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol.* 22:1987; 487-497.
42. Altman DI, Perlman JM and Volpe JJ, et al.: Cerebral oxygen metabolism in newborns. *Pediatrics.* 92:1993; 99-104.
43. Cross KW, Dear PRF and Hathorn MKS, et al.: An estimation of intracranial blood flow in the newborn infant. *J Physiol.* 289:1979; 329-345.
44. Colditz P, Greisen G and Pryds O: Comparison of electrical impedance and ^{133}Xe clearance for the assessment of cerebral blood flow in the newborn infant. *Pediatr Res.* 24:1988; 461-464.
45. Zaramella P, Freato F and Quaresima V, et al.: Foot pulse oximeter perfusion index correlates with calf muscle perfusion measured by near-infrared spectroscopy in healthy neonates. *J Perinatol.* 25:2005; 417-422.

Глава 5

Функциональная эхокардиография в отделении интенсивной терапии новорожденных

Nicholas J. Evans

Ультразвуковая доплерография

Двухмерное изображение и нормальные структуры сердца

Методы доплерографии

Измерение с помощью функциональной эхокардиографии

Шунтирование через артериальный проток

Шунтирование на уровне предсердий

Давление в легочной артерии

Измерение кровотока и сердечного выброса

Кровоток в верхней полой вене

Показатели функции миокарда

Перспективы исследований функции миокарда

Функциональная эхокардиография в особых клинических ситуациях

Заключение

Один из факторов, значительно ограничивающих работу в ОИТН, — недостаток оборудования для мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы и гемодинамики. В большинстве ОИТН есть возможность проводить постоянный мониторинг только АД и ЧСС прямым методом. Кроме того, нередко многого ожидают от таких недостаточно точных и не прошедших подтверждения индикаторов состояния гемодинамики, как кислотно-основной баланс, ВНК и темп диуреза. В отделениях интенсивной терапии взрослых пациентов существует ряд способов мониторинга СВ, например термодилуция, постоянная доплерография и регистрация АД [1]. У новорожденных ни один из этих методов не применяют, отчасти из-за того, что они не адаптированы к малым размерам пациента, отчасти — из-за сложных изменений гемодинамики, происходящих в переходном периоде от внутриутробной к внеутробной жизни.

Доплеровская эхокардиография (ДЭхоКГ) — неинвазивный метод, пользуясь которым можно получить показатели широкого спек-

тра гемодинамических параметров. По традиции навыками проведения данных исследований обладают специалисты, которые работают большей частью вне ОИТН (преимущественно кардиологи). Результаты подобных исследований отражают главным образом состояние гемодинамики новорожденного в конкретный момент времени. Сейчас растет число специалистов, работающих в ОИТН, приобретающих навыки проведения ЭхоКГ [2]. Поскольку данные специалисты находятся в ОИТН постоянно, это позволяет проводить систематические серийные исследования, вести исследовательскую работу и изучать потенциальные возможности метода в клинической практике с целью дальнейшего его развития. В этой главе будут описаны показатели ДЭхоКГ, которые можно использовать для оценки состояния новорожденных детей и применять в различных клинических ситуациях.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ

Если говорить предельно просто, ультразвук по-разному отражается от границ раздела твердых или жидких субстанций различной плотности, что позволяет определить их структуру. В сердце — это границы раздела между мышцами, сухожильными хордами и кровью. Проекция данных структур во времени позволяет определить как движение самих структур, так и их перемещение относительно других структур. Это составляет сущность одномерного (М-режима) и двухмерного режимов визуализации.

Принцип Допплера можно использовать при УЗИ, т.к. частота ультразвуковых колебаний меняется, когда ультразвук отражается от движущихся объектов. Направление изменений по частоте зависит от направления движения объекта. Движение по направлению к источнику излучения повышает частоту, тогда как движение по направлению от источника частоту замедляет. Изменение частоты прямо пропорционально скорости движения объекта, если угол между источником излучения и направлением движения объекта к источнику излучения либо от него составляет не более 20° . Этот угол называют углом инсонации, он соответствует разнице между направлением ультразвукового импульса и направлением движения объекта, отражающего импульс.

Таким образом, различные типы доплерографии позволяют определить два фактора: направление и скорость кровотока в сердце и кровеносных сосудах. Точное определение скорости кровотока позволяет получить два других показателя. Во-первых, по модифицированному уравнению Бернулли можно определить градиент давления (см. далее). Во-вторых, поскольку при ламинарном характере движения поток является производной средней скорости и площади поперечного сечения этого потока, то, если знать диаметр сосуда и среднюю скорость потока крови, можно оценить кровоток. У новорожденных поток можно оценить только в крупных сосудах, т.к. более мелкие периферические сосуды слишком малы для измерения.

ДВУХМЕРНОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ И НОРМАЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ СЕРДЦА

Для развития навыков диагностики с помощью функциональной ЭхоКГ необходимы хорошее знание анатомии сердца и способность

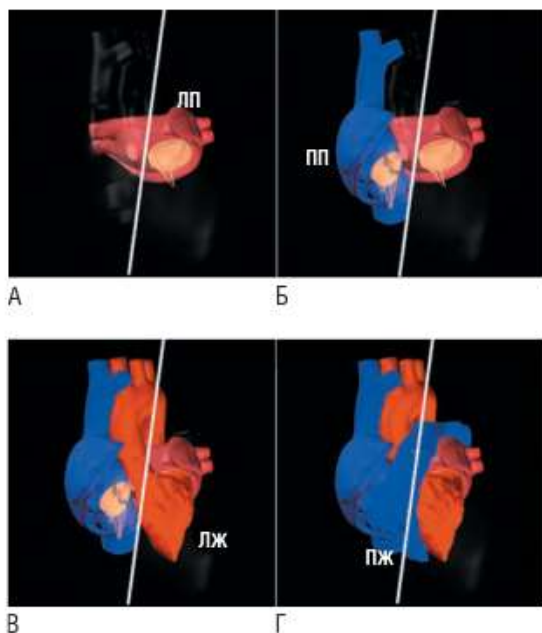


РИС. 5–1 Изображения полостей сердца при движении датчика от задней части сердца к передней. Белая линия показывает место, где ультразвуковой импульс пересекает сердце. (А) Левое предсердие (ЛП) в задней части сердца с двумя впадающими в него сзади с двух сторон легочными венами. (Б) Правое предсердие (ПП), которое находится правее и слегка спереди от ЛП. (В) Внутренняя поверхность левого желудочка (ЛЖ), который получает кровь, идущую по направлению к верхушке сердца через митральный клапан, и выбрасывает ее в восходящий отдел аорты, которая выходит напротив ЛП в направлении правого плеча. (Г) Передняя часть правого желудочка (ПЖ) огибает выходной отдел ЛЖ перед изгнанием крови в легочную артерию.

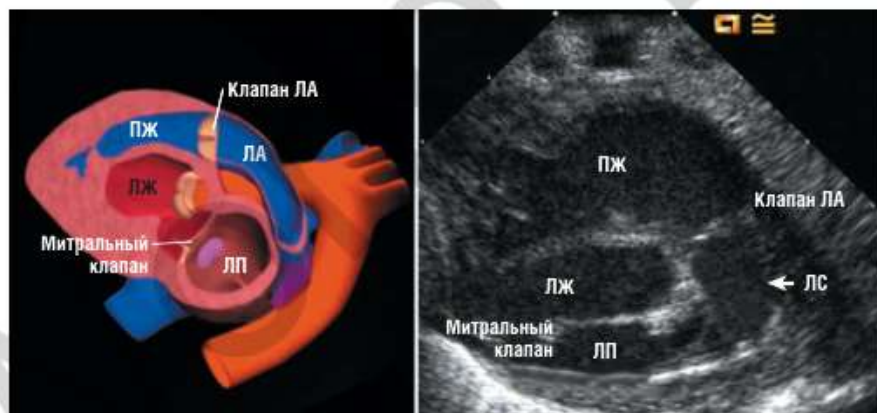


РИС. 5–2 Модель сердца и УЗИ в той же плоскости (см. также рис. 5–1). Правый желудочек (ПЖ) виден спереди соединяющимся с направленной назад легочной артерией (ЛА). Позади ПЖ расположены выходной отдел левого желудочка (ЛЖ), левое предсердие (ЛП) и митральный клапан. ЛС — легочный ствол.

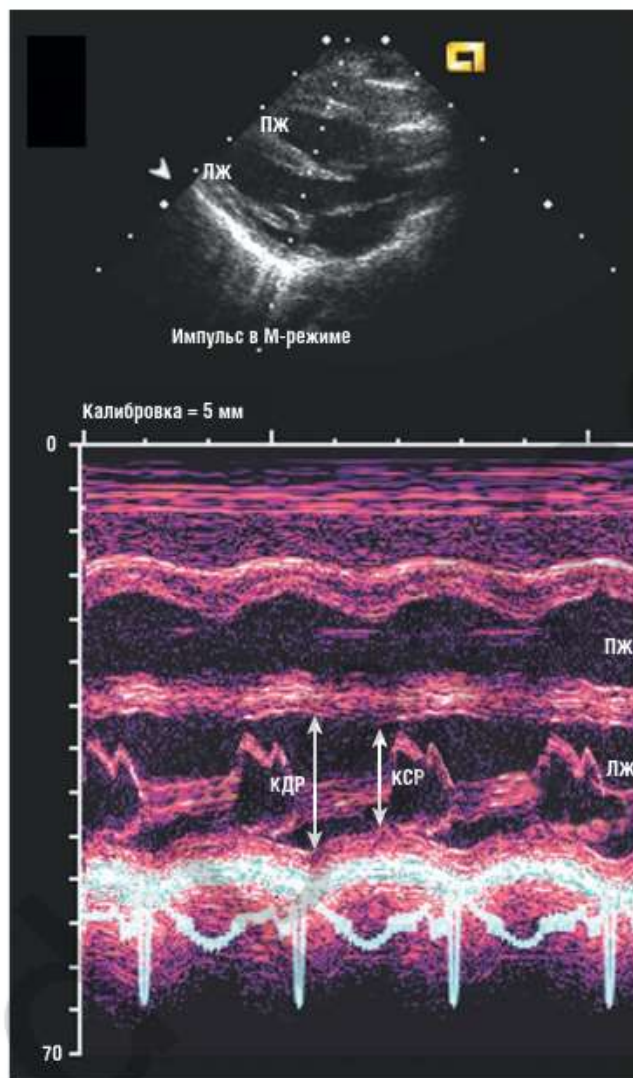


РИС. 5-3 УЗИ в М-режиме от одного датчика (показано на двухмерном изображении во времени). Это позволяет более точно измерить движение и размеры. Показаны конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ). ПЖ — правый желудочек.

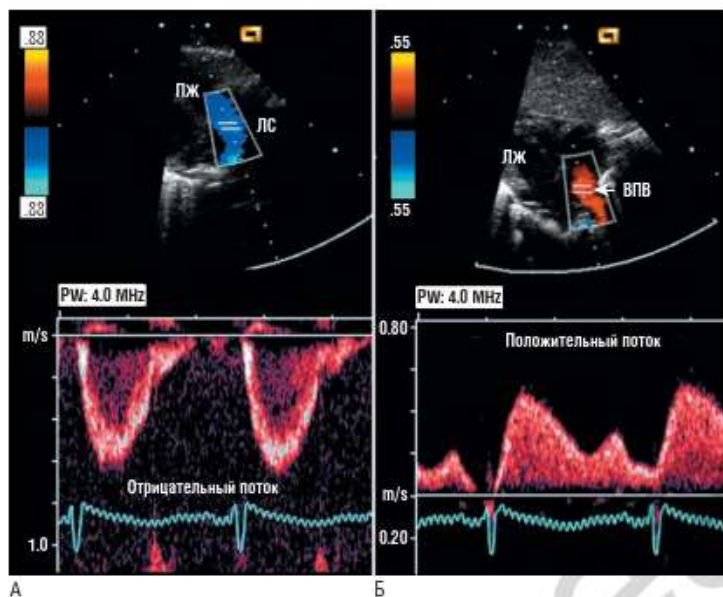


РИС. 5-4 С помощью импульсно-волнового метода доплерографии можно оценить скорость в определенном месте (знак «-»). Поток по направлению от датчика отрицательный (А), а по направлению к датчику положительный (Б). При цветовом доплеровском картировании эти сигналы на двухмерном изображении отображаются синим цветом (А) при потоке, направленном от датчика, и красным цветом (Б) — к датчику. ВПВ — верхняя полая вена; ЛЖ — левый желудочек; ЛС — легочный ствол; ПЖ — правый желудочек.

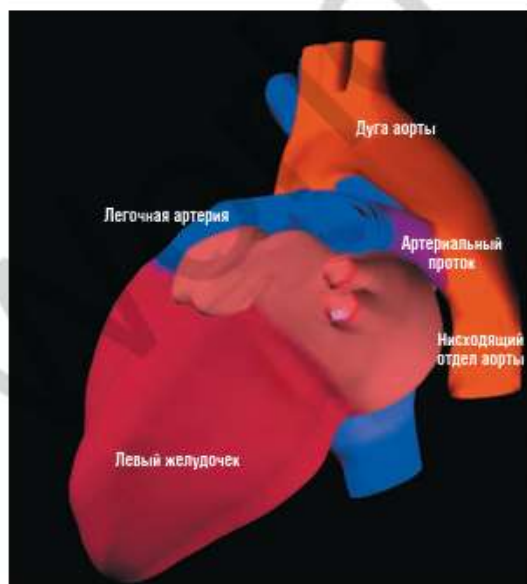


РИС. 5-5 Модель сердца (вид слева). Артериальный проток является продолжением легочной артерии, описывает дугу и впадает в нисходящий отдел аорты. Артериальный проток слегка отклоняется влево, присоединяясь к нисходящему отделу аорты с левой стороны.

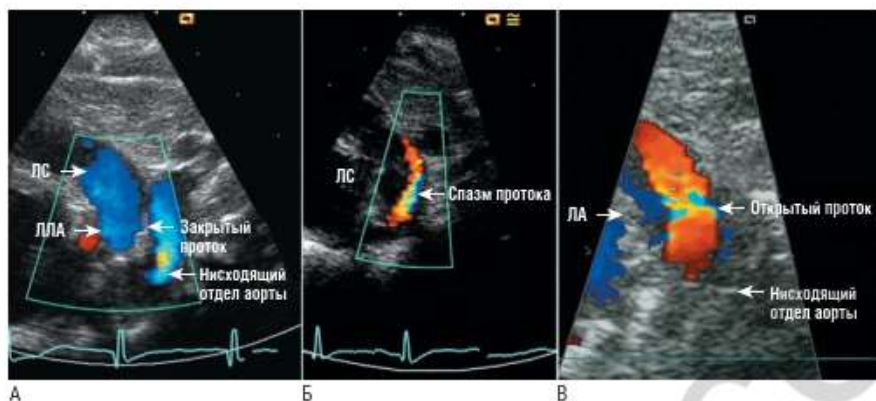


РИС. 5-7 Трехцветная доплерография артериального протока. (А) Закрытый артериальный проток с окрашенными синим цветом потоками в левой легочной артерии (ЛЛА) и нисходящем отделе аорты. Отсутствие цвета на линии протока говорит о том, что он функционально закрыт. (Б) Красным цветом показан поток шунта слева направо через спазмированный артериальный проток, направляющийся назад и вверх по передней стенке легочной артерии (ЛА). (В) Шунтирование слева направо через открытый проток. ЛС — легочный ствол.

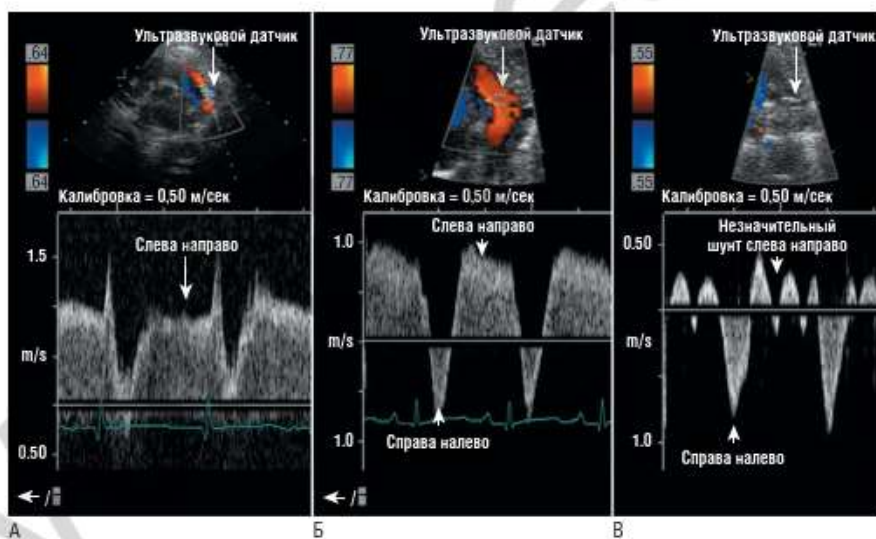


РИС. 5-8 Варианты шунтирования через артериальный проток, выявляемые при импульсно-волновом методе доплерографии. (А) Положительная (по направлению к датчику) кривая потока чистого шунта слева направо. (Б) Двунправленный шунт: слева направо (положительный), справа налево (отрицательный). (В) Шунт преимущественно справа налево (отрицательный) с некоторым компонентом слева направо во время диастолы. Чистый шунт справа налево встречается редко.

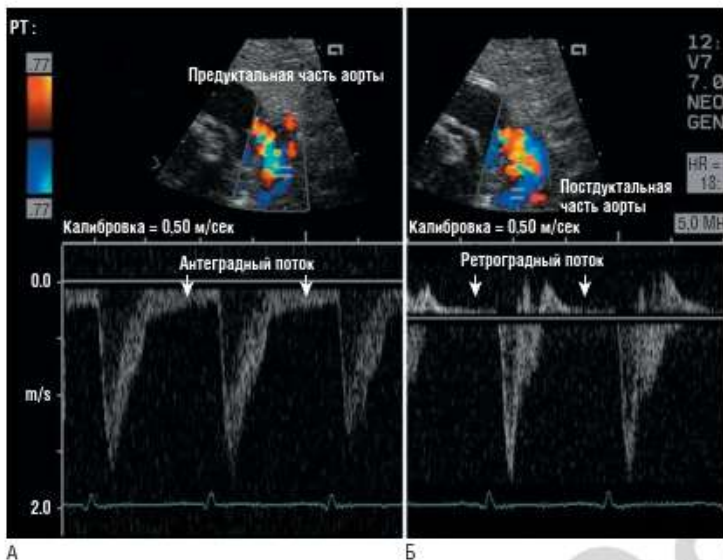


РИС. 5–9 Сравнение нормального, направленного вперед диастолического потока (А), который можно наблюдать вместе с ОАП в преддуктальной части аорты, и ретроградного диастолического потока в постдуктальной части аорты (Б) при наличии гемодинамически значимого ОАП.

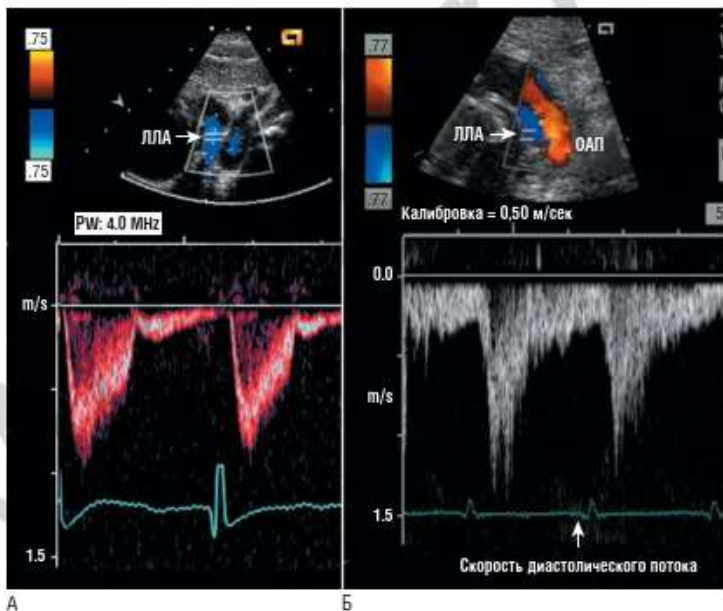


РИС. 5–10 Сравнение скорости диастолического потока в левой легочной артерии (ЛЛА) при закрытом артериальном протоке (А) и повышенной скорости диастолического потока (в данном случае 0,5 м/сек), наблюдаемой при значимом открытом артериальном протоке (ОАП) (Б).

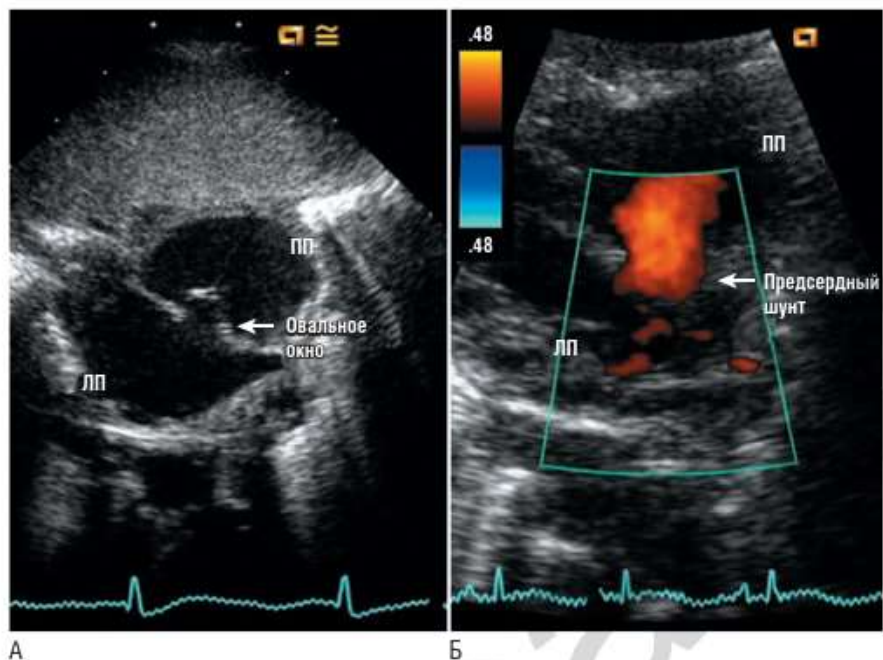


РИС. 5–11 (А) Двухмерное изображение межпредсердной перегородки и овального окна из субкостального доступа в четырехкамерной позиции. (Б) Шунт слева направо через открытое овальное окно, наблюдаемый при цветовом доплеровском картировании. ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие.

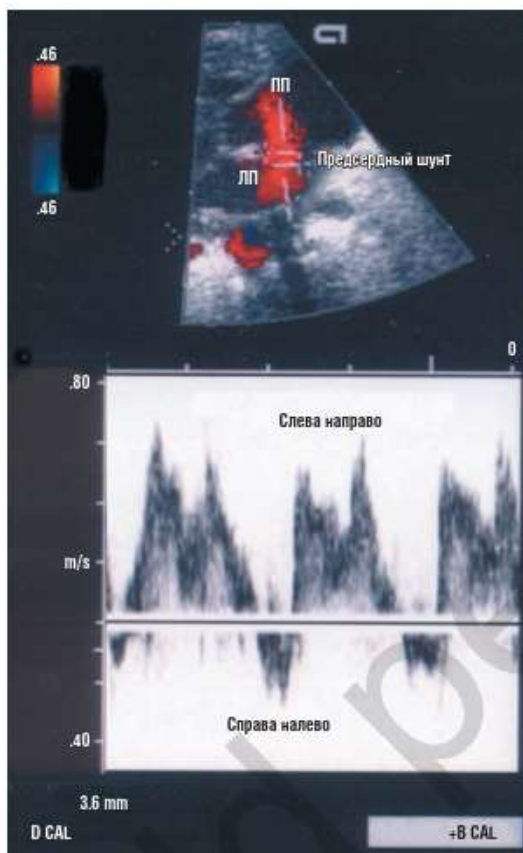


РИС. 5–12 Импульсно-волновой метод доплерографии нормального двунаправленного предсердного шунта с коротким периодом шунтирования справа налево с последующим шунтированием слева направо. ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие.

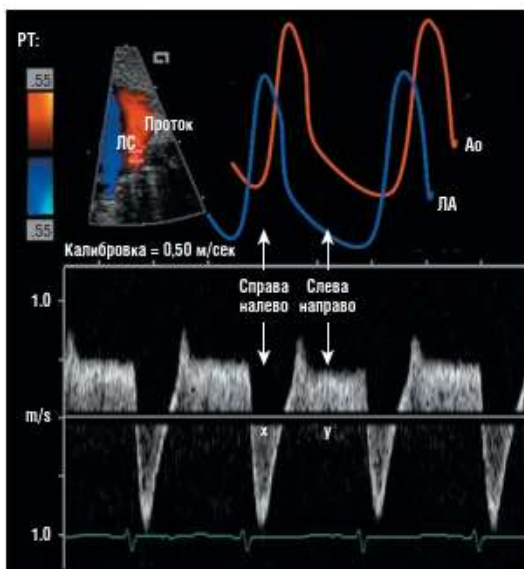


РИС. 5-13 Синхронные кривые давления в легочной артерии (ЛА) (синий цвет) и давления на аортальных (красный цвет) концах артериального протока. Кривая давления на легочном конце возрастает до подъема кривой на аортальном конце. Поскольку давление в ЛА увеличивается (но остается ниже системного), то в самом начале систолы происходит небольшое шунтирование справа налево. По мере дальнейшего роста давления в ЛА увеличивается длительность такого шунтирования (х). Когда длительность шунтирования справа налево составляет около 30% сердечного цикла, давление в ЛА обычно выше системного. Ао — аорта; ЛС — легочный ствол.

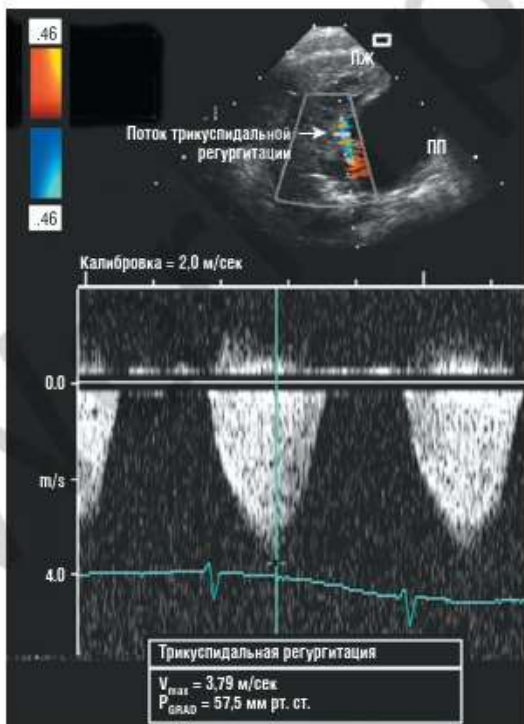


РИС. 5-14 Трикуспидальная регургитация. Максимальная скорость потока (V_{max}) — 3,79 м/сек. Это означает, что градиент давления (P_{GRAD}) на уровне клапана составляет $4 \times 3,79^2 = 57,5$ мм рт. ст. Прибавив давление в правом предсердии (ПП) — 5 мм рт. ст., вычисляют систолическое давление в правом желудочке (ПЖ) ($57,5 + 5 = 62,5$ мм рт. ст.). Таким же будет давление в легочной артерии.

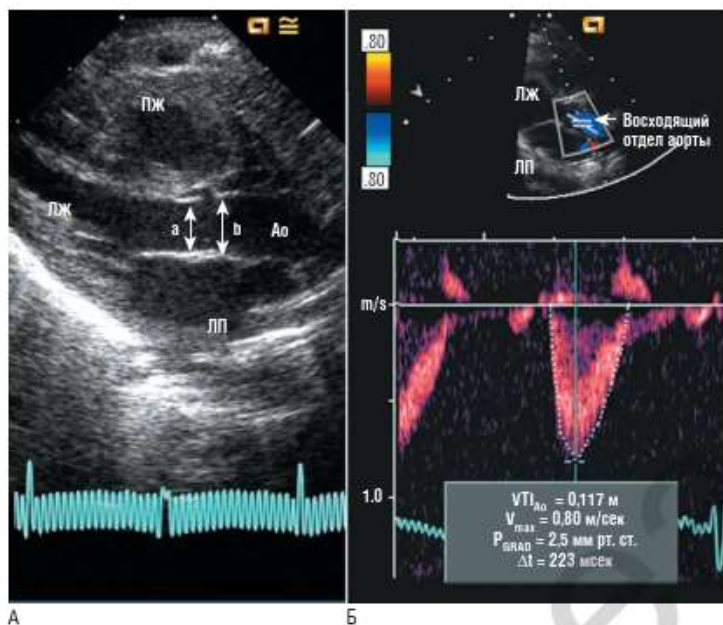


РИС. 5–15 (А) Место измерения диаметра аорты (Ao). Некоторые авторы измеряют его на уровне кольца клапана и места прикрепления створок (а); другие используют внутренний диаметр ниже коронарного синуса (b). (Б) Определение скорости потока в восходящем отделе аорты по длинной оси сердца из апикальной позиции датчика при импульсно-волновом методе доплерографии. Временной интеграл скорости кровотока (VTI) определяют, обведя курсором изображение систолического потока. Δt — изменение времени; $P_{\text{град}}$ — градиент давления; V_{max} — максимальная скорость потока; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек.

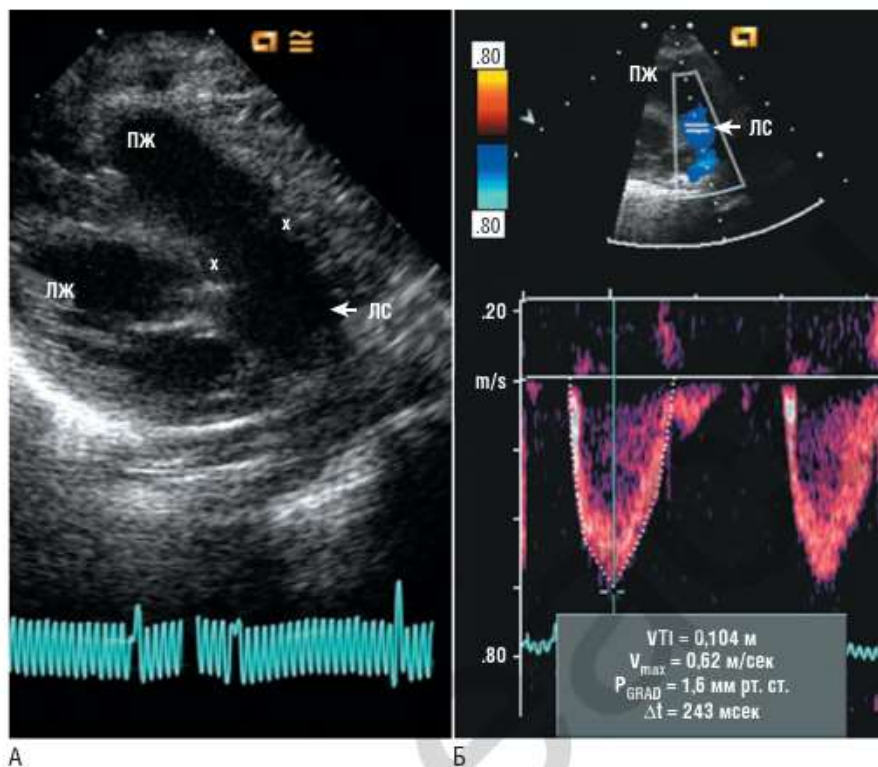


РИС. 5–17 (А) Место измерения диаметра легочной артерии в конце систолы (в месте прикрепления клапана) обозначено знаками «х». (Б) Измерение скорости в легочном стволе (ЛС) с «контрольным объемом» непосредственно под клапаном (импульсно-волновой метод доплерографии). Временной интеграл скорости кровотока (V_{TI}) определяют, обведя курсором изображение систолического потока. Δt — изменение времени, P_{GRAD} — градиент давления; V_{max} — максимальная скорость потока; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек.

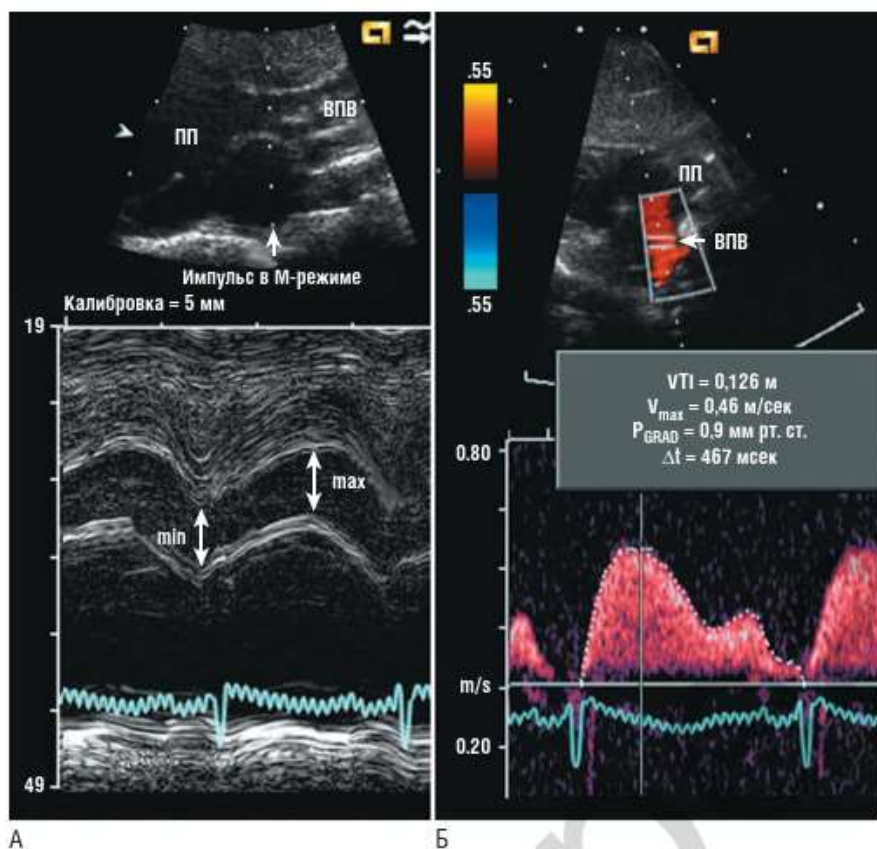


РИС. 5–18 (А) Измерение диаметра верхней полой вены (ВПВ) из средней парастеральной сагитальной позиции. Импульс в М-режиме проходит через ВПВ в том месте, где она начинает впадать в правое предсердие (ПП). Определяется средний диаметр между максимальным (max) и минимальным (min) диаметрами. (Б) Импульсно-волновой метод доплерографии: оценка скорости потока в ВПВ из нижней субкостальной позиции. Временной интеграл скорости кровотока (VTI) определяют, обведя курсором изображение систолического потока, включая отрицательный компонент, если он присутствует. Δt — изменение времени; P_{GRAD} — градиент давления; V_{max} — максимальная скорость потока.

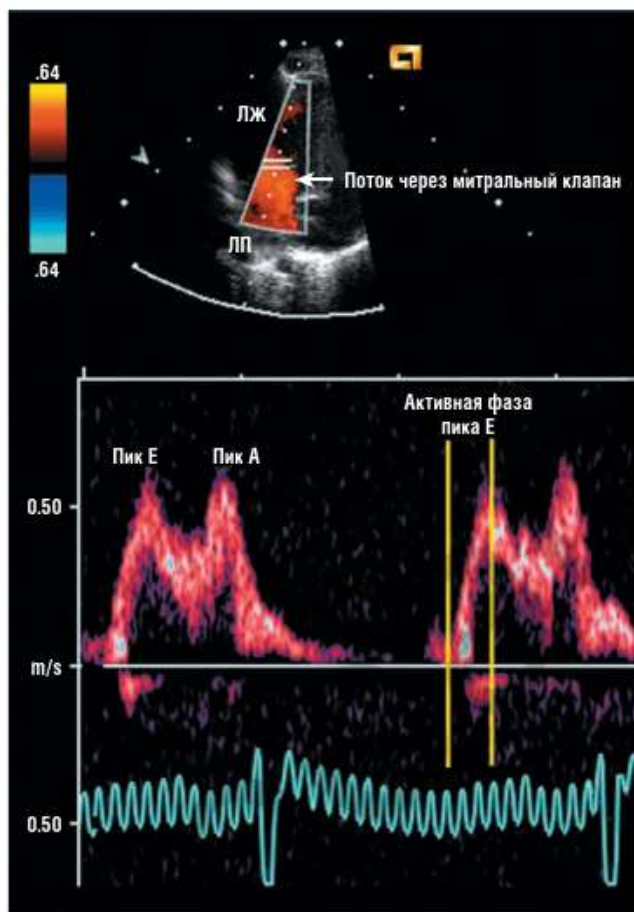


РИС. 5–20 Нормальное изображение потока через митральный клапан у новорожденного, которое используют для измерения диастолической функции (импульсно-волновой метод доплерографии). Пик Е отражает раннее наполнение вследствие активной релаксации желудочка, пик А — наполнение во время систолы предсердий. Активная фаза пика Е отражает время ускорения раннего диастолического наполнения. ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие.

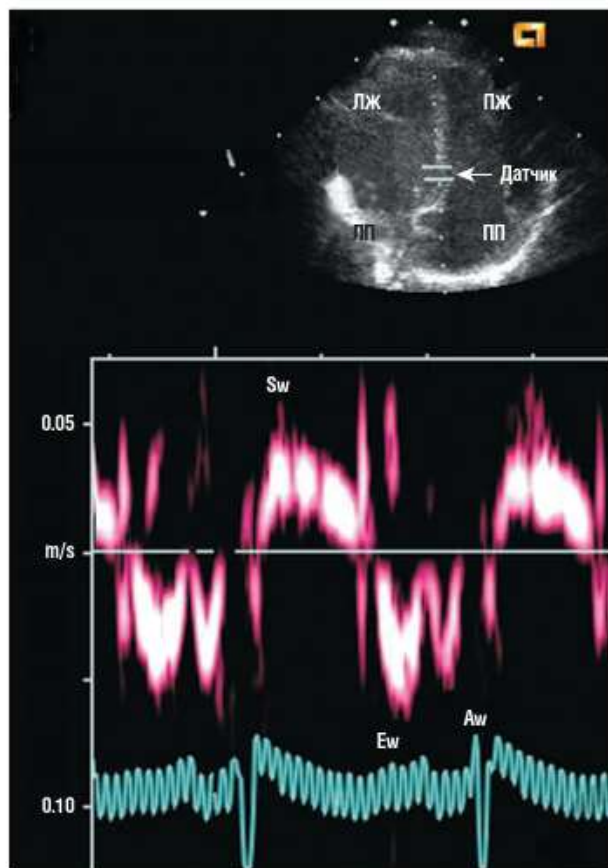


РИС. 5–21 Спектр скоростей движения потока в продольном направлении стенки у основания межжелудочковой перегородки при тканевой доплерографии. Aw — максимальная скорость движения при сокращении предсердий; Ew — максимальная скорость движения при раннем диастолическом наполнении; Sw — максимальная скорость движения в фазу систолы; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

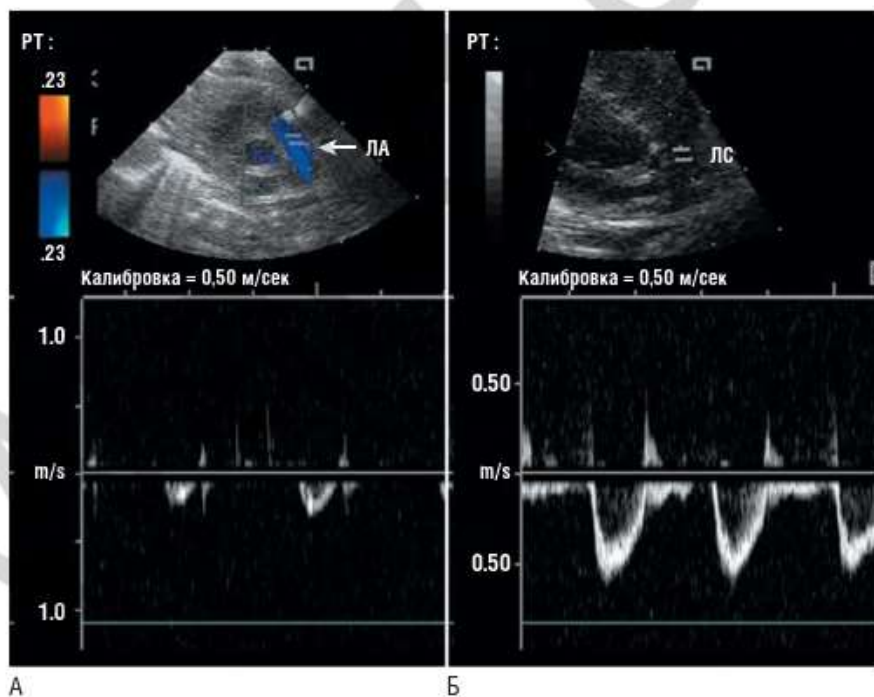
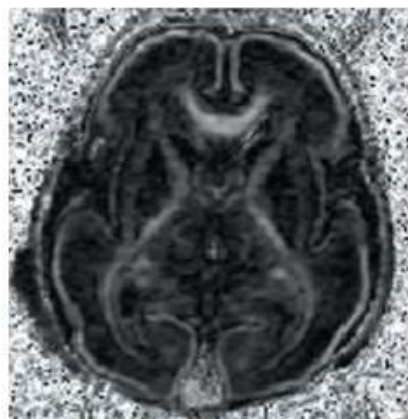
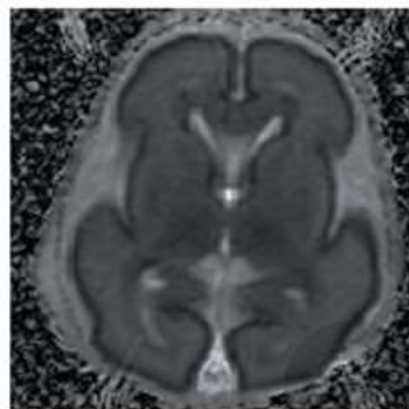


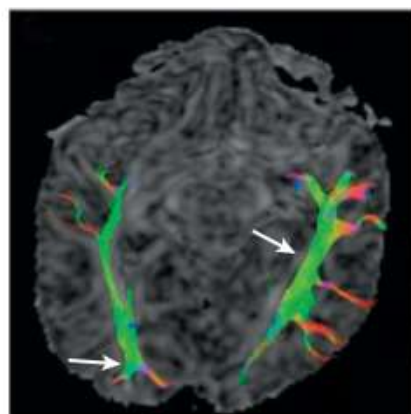
РИС. 5–22 Измерение скорости в легочной артерии (ЛА) у двух детей при доплерографии. (А) Низкая максимальная скорость потока ($V_{max} = 0,2$ м/сек у младенца с низким системным кровотоком. (Б) Ребенок с нормальной $V_{max} = 0,6$ м/сек. ЛС — легочный ствол.



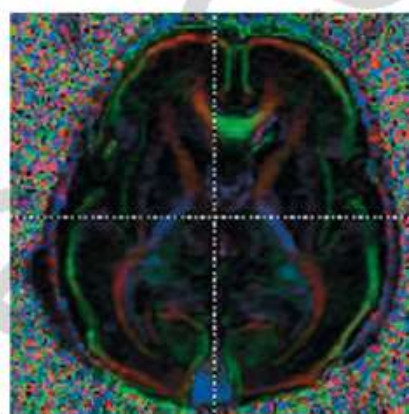
А



Б

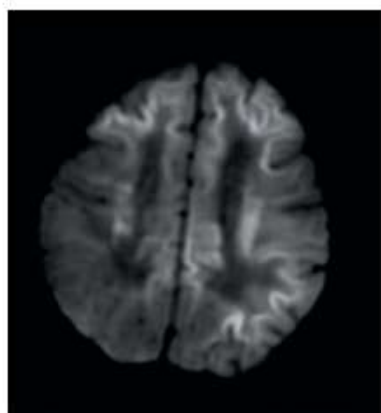


В

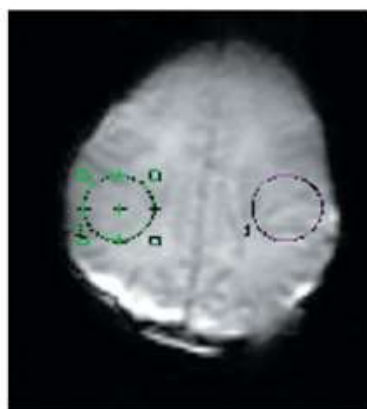


Г

РИС. 7–2 Изображение головного мозга недоношенного новорожденного ребенка (25 нед гестации, возраст 1 нед), полученное с помощью диффузно-тензорной МРТ. (А) Фракционная анизотропная карта. (Б) Карта средней диффузивности. (В) Трактография зрительной лучистости (стрелки). (Г) Цветное изображение пространственных плоскостей: синий цвет — верхненижнее направление; зеленый цвет — поперечное направление; красный цвет — переднезаднее направление.



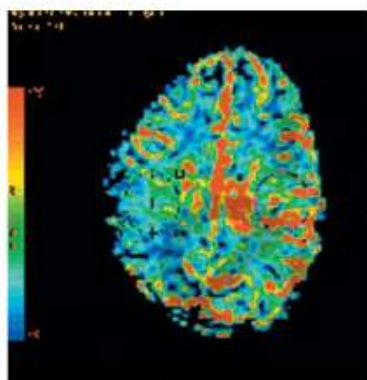
А



Б



В



Г

РИС. 7–5 Динамическая контраст-чувствительная перфузионная МРТ новорожденного с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга. (А) Карта диффузности отображает ограниченную диффузию коры обоих полушарий (левого в большей степени) с периферическим типом поражения. (Б) Градиентное эхоплоскостное необработанное изображение перфузионной МРТ двух областей. (В) Уровни временной активности, указывающие на изменения сигнала во время введения контрастного вещества в интересующую зону головного мозга (1 — кора головного мозга, 2 — белое вещество головного мозга). (Г) Обработанная карта объема церебральной крови указывает на относительное увеличение кровотока в коре по сравнению с белым веществом и увеличение МК в зонах острого инфаркта, указывающее на компенсаторное реактивное повышение перфузии.

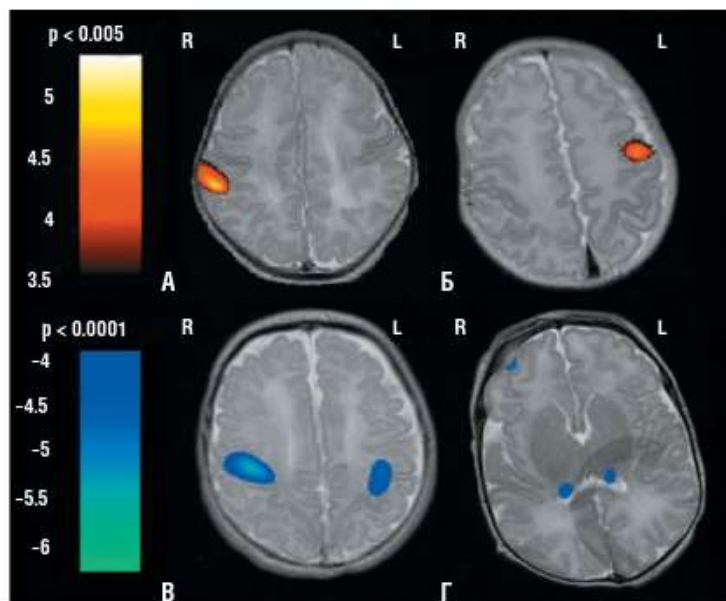


РИС. 7-7 УОК-зависимые изменения в сенсомоторных зонах и таламусе при пассивной стимуляции сгибанием и разгибанием. (А) Контралатеральная активация при стимуляции левой руки новорожденной девочки со сроком гестации 40 нед (к 42 нед постконцептуального возраста). (Б) Стимуляция правой руки новорожденной девочки со сроком гестации 26 нед (к 39 нед постконцептуального возраста). Полученные данные сопоставимы с результатами сенсомоторной активации у взрослых. (В) Двуполушарные УОК-зависимые изменения (36,4% при движении левой руки и 31,3% при движении правой руки в популяции), характерные для новорожденных. Билатеральная деактивация новорожденного мальчика со сроком гестации 40 нед (к 43 нед постконцептуального возраста) при стимуляции левой руки. Дополнительные значимые УОК-зависимые изменения были обнаружены в лобной доле и таламусе (41,7% популяции). (Г) Таламическая деактивация в обоих полушариях у новорожденного мальчика со сроком гестации 39 нед (к 42 нед постконцептуального возраста) при стимуляции левой руки.

понимать двухмерные изображения в каждой из 4 главных позиций: субкостальной, апикальной, а также нижней и верхней парастернальных. Обычно обучение проведению ЭхоКГ идет в процессе наблюдения за работой опытного исследователя. Однако при подобном подходе к обучению ученик всегда будет на один шаг отставать от проводящего исследование врача. Поскольку УЗИ, в сущности, является процессом перевода изображения трехмерных структур в серию двухмерных срезов, при хорошем пространственном воображении изображения двухмерных структур будут понятны. Если же знаний анатомии нет, то двухмерные изображения останутся тайной. Сердце сложнее представить в трехмерном изображении, чем другие органы, т.к. оно несимметрично, но, приложив некоторые усилия, понимания достичь все же возможно.

Детальное описание нормального двухмерного изображения в задачи данной главы не входит, для этого есть другие источники [3, 4]. Чтобы проиллюстрировать указанные ранее моменты, приведем один вид, который особенно полезен для оценки гемодинамики: изображение легочной артерии из нижней парастернальной позиции по длинной оси сердца. На **рис. 5–1 (цветная вкладка)** представлены 4 изображения полостей сердца, которые получают, передвигая ось датчика от задней части сердца к передней (полное объяснение пространственных анатомических взаимоотношений дано в подписи к рисунку). На каждом изображении белая линия указывает место, где ультразвуковой луч «разрежет» изображение. Рассматривая, как линия пересекает каждую из структур, можно представить, как будет выглядеть изображение. Более подробно это видно на модели сердца и на УЗИ (**рис. 5–2, цветная вкладка**). Легочная артерия особенно удобна для ультразвуковой доплерографии, т.к. кровь по артерии идет в направлении прямо от датчика при минимальном угле инсонации. Чтобы понять двухмерное изображение, можно изучить 3–4 изображения, подобных этому, полученных из 4 главных позиций.

Ультразвуковой М-режим — предшественник двухмерного изображения и представляет собой изображение, при котором на экране эхокардиографа на вертикальной оси откладывается расстояние от структур сердца до датчика, а по горизонтальной оси — время (**рис. 5–3, цветная вкладка**). Этот режим по-прежнему полезен при оценке движения структур сердца и более точного определения размеров в конкретные периоды сердечного цикла.

МЕТОДЫ ДОПЛЕРОГРАФИИ

Существует три основных наиболее часто употребляемых метода доплерографии: импульсно-волновой, непрерывно-волновой (постоянно-волновой) и цветное доплеровское картирование. Наиболее часто применяют импульсно-волновой метод, поскольку он позволяет исследователю оценить скорость в определенном месте, установив там контрольный объем (**рис. 5–4, цветная вкладка**). Недостатком импульсно-волнового метода является невозможность измерения скорости кровотока, если она больше 2 м/сек. Непрерывно-волновой метод позволяет оценить более высокие скорости, но получая сигналы по всей линии передачи импульса. Обычно оба метода (импульсно-волновой и непрерывно-волновой) изображают в виде графика скорость–время, при этом поток, идущий по направлению к

датчику, имеет положительные значения, а от датчика — отрицательные (см. рис. 5–4, цветная вкладка).

Цветовое доплеровское картирование является развитием импульсно-волнового метода. Сдвиг частоты регистрируется в двухмерном изображении, где потоки к датчику и от него изображены различными цветами. Обычно поток от датчика имеет синий цвет, а к датчику — красный. Цветовое доплеровское картирование широко применяют, особенно при функциональной ЭхоКГ в исследовательских работах, а также для оценки функционирования артериального потока (см. рис. 5–4, цветная вкладка).

ИЗМЕРЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Существует широкий диапазон параметров, которые можно оценить с помощью функциональной ЭхоКГ, включая шунтирование через артериальный проток и предсердие (наличие, направление и степень), давление в легочной артерии, измерение кровотока (выброс из ЛЖ и ПЖ, поток в ВПВ) и показатели функции миокарда. Следует подчеркнуть, что многие из этих показателей тесно взаимосвязаны. Основное правило гидромеханики: на измерения в одной точке на линии потока влияют факторы восходящего и нисходящего потоков. В соответствии с этим правилом однократное измерение в точке сердца невозможно интерпретировать до тех пор, пока неясно, что происходит выше и ниже места измерения. В неонатологии примером этого правила является шунтирование слева направо, которое увеличивает объемную нагрузку (преднагрузку) на ЛЖ и снижает постнагрузку. В связи с этим показатели притока к ЛЖ и выброса из него при наличии значительного шунтирования через артериальный проток будут высокими, показатели функции миокарда — хорошими, но это не даст никакой информации о состоянии системной циркуляции. По этой причине исследования для научных или клинических целей должны быть максимально полными.

Также необходимо подчеркнуть, что наряду с преимуществами неинвазивных измерений при ультразвуковой доплерографии существуют и ограничения точности измерений. Большинство показателей будут иметь внутреннюю вариабельность = 10% и внешнюю вариабельность = 20%. Показатели следует интерпретировать с учетом указанных ограничений. Эти ограничения можно свести к минимуму, если использовать в качестве перекрестной проверки более одного метода измерения параметра, вычислять средние значения повторных измерений и уменьшать число различных специалистов, проводящих измерения у одного и того же ребенка.

Теперь перейдем к обсуждению факторов, которые определяют сложность переходного периода кровообращения по сравнению с циркуляцией в более поздний период, шунты через фетальные коммуникации и возможную изменчивость легочного сосудистого сопротивления и, следовательно, давления в легочной артерии.

ШУНТИРОВАНИЕ ЧЕРЕЗ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК

Многие неонатологи придерживаются концепции, что артериальный проток — дихотомическая переменная, т.е. он либо открыт, либо за-

крыт. Однако рассматривая артериальный проток при УЗИ, мы поражаемся тому, насколько проток изменчив как по размеру, так и по степени констрикции и направлению шунтирования. Непосредственное изображение протока можно получить с помощью двухмерного УЗИ. Анатомически проток является продолжением легочного ствола, слегка отклоняется влево, огибает дугу и впадает в нисходящий отдел аорты (рис. 5–5, цветная вкладка). Таким образом, поместив датчик на левый верхний край грудины и направив импульс в сагиттальной плоскости (строго сверху вниз), артериальный проток можно увидеть отходящим от легочного ствола в месте его соединения с левой ветвью легочной артерии, описывающим дугу и впадающим в нисходящий отдел аорты. ОАП, который лишь слегка спазмирован, хорошо виден на двухмерном изображении (рис. 5–6), но, чтобы отличить функционально закрытый проток от спазмированного, необходимо цветное доплеровское картирование. На рис. 5–7А (цветная вкладка) видны окрашенный преимущественно синим цветом поток в легочном стволе и левой ветви легочной артерии и отсутствие потока через проток. Двухмерное изображение при цветном доплеровском картировании позволяет оценить не только наличие проходимости сосуда, но и степень его констрикции. Хорошо видны различия между значительно сократившимся протоком на рис. 5–7Б (цветная вкладка) и несократившимся протоком на рис. 5–7В (цветная вкладка). С хорошо настроенным аппаратом можно полуколичественно оценить степень констрикции



РИС. 5–6 Двухмерное изображение открытого артериального протока (ОАП), соединенного с корнем левой легочной артерии (ЛЛА), которую можно видеть в данном сечении в виде дивертикула книзу от ОАП. Артериальный проток описывает дугу, которая является продолжением передней стенки легочного ствола (ЛС).

протока, измерив минимальный диаметр шунта [5]. Цветовое доплеровское картирование позволяет также предварительно оценить направление шунтирования, но для точного определения необходим импульсно-волновой метод доплерографии. Направление кровотока через артериальный проток обусловлено непрерывными уровнями относительного давления на каждом конце. Когда давление в легочной артерии ниже системного давления, шунтирование идет слева направо (рис. 5–8А, цветная вкладка), когда же давление в легочной артерии значительно выше системного, шунтирование крови осуществляется справа налево (см. рис. 5–8В, цветная вкладка). Когда давление в легочной артерии близко по значению к системному давлению и на протяжении всего сердечного цикла существенно не повышается или не снижается, наблюдается двунаправленный поток различной степени выраженности (см. рис. 5–8Б, В, цветная вкладка). Такое направление потока позволяет оценить давление в легочной артерии способом, который более подробно будет описан далее.

Определить открытое состояние артериального протока и направление шунта с помощью УЗИ относительно просто. Спорными являются критерии, которые следует использовать для определения его гемодинамической значимости. В кардиологии степень шунтирования крови слева направо часто выражают как отношение легочного кровотока (Q_p) к системному (Q_s), его, в свою очередь, можно получить путем измерения выброса из обоих желудочков с помощью доплерографии. При шунтировании через проток выброс из ЛЖ соизмерим с легочным кровотоком, а выброс из ПЖ — с системным кровотоком. К сожалению, в переходном периоде выброс из ПЖ нельзя использовать для измерения системного кровотока из-за шунтирования крови через овальное окно (см. далее) [6].

В когорте недоношенных детей с ОАП и минимальным шунтированием через овальное окно сравнили отношение Q_p/Q_s с многими другими критериями определения гемодинамической значимости [7]. Критерием, имеющим теснейшую корреляцию с Q_p/Q_s , стал диаметр, измеренный с помощью цветового доплеровского картирования (см. рис. 5–7, цветная вкладка). У младенцев с массой тела менее 1500 г в первую неделю жизни шунт был незначимым, если диаметр протока был менее 1,5 мм, при диаметре протока более 1,5 мм шунтирование становилось значимым. Если диаметр протока составлял более 2 мм, отношение Q_p/Q_s было 2 : 1 (кровоток в легочной артерии в 2 раза больше системного кровотока). Другим полезным критерием стал характер диастолического потока в постдуктальной части аорты. Обычно этот поток направлен вперед, но при увеличении шунтирования через проток ток крови может прекратиться и затем стать ретроградным (рис. 5–9, цветная вкладка).

В исследованиях [7] ретроградный диастолический поток наблюдался при среднем отношении $Q_p/Q_s = 1,6$ (легочный кровоток был на 60% больше системного). Феномен, который уменьшает диастолический поток в постдуктальной части аорты, также увеличивает диастолический поток в ветвях легочных артерий. Таким образом, повышенная скорость диастолического потока в левой легочной артерии становится значимым показателем [8]. Этот маркер действительно имеет преимущество, т.к. получить его технически легче, чем провести доплерографию постдуктальной части аорты, необходима лишь небольшая корректировка положения фокуса датчика (контрольного объема) при доплерографии от артериального протока к левой ле-

точной артерии (рис. 5–10, цветная вкладка). В клинической практике используют сочетание показателей: диаметра протока и направления диастолического потока в нисходящем отделе аорты.

У здоровых доношенных детей после рождения проток быстро спазмируется, но с помощью цветового доплеровского картирования в первые 12–24 час жизни в большинстве случаев можно зафиксировать некоторое шунтирование [9, 10]. У доношенных детей, нуждающихся в высоких концентрациях кислорода, проток также быстро спазмируется, особенно если основная проблема — патология легочной паренхимы. После первого дня жизни проток останется открытым у меньшей части таких детей [11]. У доношенных детей с первичной персистирующей легочной гипертензией новорожденных (ПАГН) проток с большей вероятностью останется открытым, но зачастую он в достаточной степени спазмирован [11].

В популяции недоношенных детей степень сужения протока в первые часы жизни широко варьирует: у одних детей она может соответствовать таковой у доношенных младенцев, у других проток может быть полностью открыт [12, 13]. В противоположность общепринятому мнению даже в эти первые часы жизни доминирующим направлением потока крови является направление слева направо. У детей с незакрывшимся протоком это может привести к значительному шунтированию из системного кровотока в легочный. Таким образом, гемодинамическое влияние шунта через артериальный проток на снижение системного сопротивления и повышение легочного кровотока проявляется с первых минут жизни [13]. В первые два дня жизни это шунтирование не обязательно проявляется клинически, его можно обнаружить при проведении ЭхоКГ [14, 15]. По степени раннего спазмирования протока можно прогнозировать персистирование его открытого состояния, поэтому своевременно проведенная ЭхоКГ может помочь в выборе прицельной терапии протока [5, 12, 13, 16].

ШУНТИРОВАНИЕ НА УРОВНЕ ПРЕДСЕРДИЙ

Овальное окно обычно рассматривают как место шунтирования крови справа налево, хотя чаще встречается феномен шунтирования слева направо через не полностью закрытое овальное окно (рис. 5–11, цветная вкладка) [6, 7]. Межпредсердная перегородка лучше всего визуализируется из субкостального доступа в четырехкамерной позиции. Из этого положения можно увидеть полную длину перегородки с овальным окном, которое визуализируется во время сердечного цикла как свободное движение в обоих направлениях лоскутов ткани в области овального окна. По характеру этого движения можно провести предварительную оценку уровня относительного давления в двух предсердиях, но для точной оценки шунтирования необходимо цветовое доплеровское картирование. Для определения обычно низкой скорости межпредсердного шунтирования аппарат необходимо настроить, и после размещения над овальным окном возможно увидеть направление шунтирования (см. рис. 5–11, цветная вкладка). Оценить степень предсердного шунтирования можно по размеру цветного потока и по тому, насколько легко удалось получить его изображение [6, 7]. Цветовое доплеровское картирование дает полное представление о направлении шунтирования, но для точной оценки необходим импульсно-волновой метод. Характеристики межпредсердного шун-

та сложны и отражают сложные взаимосвязи между предсердиями. Некоторое шунтирование через овальное окно часто бывает очевидным даже у здоровых новорожденных, и хотя доминирующей тенденцией шунтирования является направление слева направо, очень часто во время диастолы можно уловить короткий эпизод, когда шунтирование приобретает обратное направление справа налево (рис. 5–12, цветная вкладка). Таким образом, некоторая степень двунаправленного шунтирования у новорожденных детей является нормой. В исследовании Hiraiishi и соавт. [17] показано, что шунтирование справа налево через овальное окно на протяжении до 30% сердечного цикла было у новорожденных нормальным явлением. По мере роста давления в правых отделах сердца длительность шунтирования справа налево будет увеличиваться. Чистое предсердное шунтирование справа налево у детей с легочной гипертензией встречается на удивление нечасто, хотя наблюдается в некоторых случаях. Чистое предсердное шунтирование справа налево должно всегда вызывать подозрение на присутствие такого ВПС, как тотальный аномальный дренаж легочных вен.

У доношенных детей обычно наблюдается транзитное предсердное шунтирование слева направо, но у недоношенных детей возможны оба типа шунтирования, значимые и довольно постоянные [6]. Овальное окно у плода в III триместре беременности становится меньше относительно остальных частей сердца, поэтому шунтирование через него можно считать проявлением структурной незрелости. Однако это также можно отнести и к шунтированию через проток, которое приводит к перегрузке объемом ЛП, повышению давления в нем и возникновению шунта слева направо. Нередко у младенцев с достаточно значимым шунтированием через артериальный проток сброс крови слева направо через предсердия даже больше, чем через проток. Таким образом, оба шунта будут усиливать легочный кровоток [6, 7].

Шунтирование через артериальный проток и на уровне предсердий не обязательно будет происходить в одинаковом направлении, поскольку шунтирование через предсердия обусловлено главным образом наполнением (или диастолическим давлением), в то время как шунтирование через артериальный проток обусловлено давлением на протяжении всего сердечного цикла. Таким образом, сочетание двунаправленного шунтирования преимущественно справа налево через артериальный проток с шунтированием преимущественно слева направо через овальное окно — не такое уж и редкое явление.

ДАВЛЕНИЕ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Существует 3 основных метода оценки давления в легочной артерии, и у каждого из них есть свои сильные и слабые стороны. Наилучшие методы (поскольку дают цифровые показатели) — модифицированное уравнение Бернулли при оценке шунта через артериальный проток или потока трикуспидальной регургитации.

Определение давления в легочной артерии по скорости кровотока через артериальный проток

По модифицированному уравнению Бернулли

$$P_{\text{GRAD}} = 4 \times V^2,$$

где P_{GRAD} — градиент давления; V — скорость кровотока. Итак, если известны давление в системной циркуляции и скорость шунтирования через артериальный проток, можно высчитать градиент давления в артериальном протоке и таким образом рассчитать давление в легочной артерии. Например, если у ребенка с шунтом *слева направо* через проток максимальная скорость кровотока 2 м/сек, тогда давление в легочной артерии должно быть на $4 \times 2^2 = 16$ мм рт. ст. *меньше* системного. Если шунт *справа налево* со скоростью 2 м/сек, тогда давление в легочной артерии будет на 16 мм рт. ст. *больше* системного давления.

Не столь проста ситуация при двунаправленном шунтировании через артериальный проток, которое появляется по мере роста давления в легочной артерии. Поток в обоих направлениях возникает вследствие того, что волна давления, появляющаяся при гидравлическом ударе, не синхронизирована на обоих концах артериального потока (рис. 5–13, цветная вкладка). Волна давления из правых отделов сердца приходит быстрее, чем из левых. Это означает, что наблюдается шунтирование справа налево в начале систолы задолго до того, как давление в легочной артерии превысит системное. На рис. 5–13 (цветная вкладка) видно, как по мере повышения давления в легочной артерии относительно системного увеличиваются скорость и длительность шунтирования справа налево. Musewe и соавт. [18] определили, что, когда длительность шунтирования справа налево составляла более 30% времени сердечного цикла, давление в легочной артерии было больше системного. А при длительности шунтирования менее 30% времени сердечного цикла можно предполагать, что давление в легочной артерии меньше системного. Таким образом, подход при двунаправленном шунтировании заключается в измерении длительности шунтирования справа налево, а затем, если оно происходит в течение периода, занимающего более 30% времени сердечного цикла, для оценки давления в легочной артерии следует использовать скорость шунтирования справа налево. Если длительность шунтирования менее 30%, используют скорость шунтирования слева направо. Шунт через артериальный проток весьма полезен для оценки давления в легочной артерии. Препятствием для применения этого метода является нефункционирующий артериальный проток, что встречается часто, особенно у более зрелых детей.

Определение давления в легочной артерии при трикуспидальной регургитации

Трикуспидальная регургитация в фазу систолы — частое состояние у новорожденных в переходном периоде. Регургитация с большей вероятностью будет проявляться при наличии легочной гипертензии, возможно из-за тенденции к растяжению ПЖ и сопутствующего растяжения кольца трехстворчатого клапана. Скорость потока на трехстворчатом клапане можно измерить с помощью доплерографии и, используя модифицированное уравнение Бернулли, оценить градиент давления между ПЖ и ПП на уровне трехстворчатого клапана. Поскольку обычно давление в ПП низкое (от 5 до 10 мм рт. ст.), градиент будет приблизительно равен систолическому давлению в ПЖ. Если клапан легочной артерии функционирует нормально, систолическое давление в ПЖ будет таким же, как давление в легочной артерии. Таким образом, если при трикуспидальной регургитации максимальная скорость потока 3 м/сек, то градиент давления равен

$4 \times 3^2 = 36$ мм рт. ст. Чтобы получить показатель давления в ПП, надо прибавить 5 мм рт. ст. Поэтому рассчитанное давление в легочной артерии в данном случае будет равным 41 мм рт. ст. (рис. 5–14, цветная вкладка).

Точность этого метода зависит от сведения к минимуму угла инсонации. Поток при трикуспидальной регургитации может варьировать по направлению, что может стать потенциальным источником ошибок. При трикуспидальной регургитации данный метод — наиболее точный из всех непрямых методов [19, 20]. Однако основным недостатком данного метода является то, что у большинства детей, которым необходимо измерить давление в легочной артерии, поток регургитации на трехстворчатом клапане определяться не будет. Поток присутствовал только у 50% доношенных детей, нуждающихся в оксигенотерапии, которых обследовали. Когда давление в легочной артерии снижается, трикуспидальная регургитация часто исчезает, поэтому данный метод не слишком хорош для измерения динамики изменений давления в легочной артерии.

Определение давления в легочной артерии по времени достижения максимальной скорости потока в легочном стволе

Данный метод основан на том наблюдении, что по мере повышения давления в легочной артерии период времени, необходимый для достижения максимальной скорости потока в легочном стволе в фазу систолы, становится короче [21]. Это время можно измерить. Обычно оно выражается в виде отношения его к общему времени выброса из ПЖ. У данного метода есть недостатки в плане точности и подверженности влиянию таких переменных, как дисфункция ПЖ или положение датчика при доплерографии. Также было показано, что при шунтировании слева направо, когда растет давление в легочной артерии, точность данного метода ограничена [22]. Давление является производной потока и сопротивления, т.е. оно повышается, если увеличиваются один или оба показателя. Если рассматривать физические основы данного феномена, то, возможно, давление в большей мере является показателем сопротивления или эластичности в системе легочной циркуляции. Следовательно, будет правильнее говорить, что высокое давление в большей мере обусловлено высоким сопротивлением, а не усиленным потоком. Данный метод лучше воспринимать как метод получения приблизительных показателей, когда нет возможности применить какой-либо из ранее описанных методов. Используя метод приблизительной оценки, можно полагать, что отношение времени достижения максимальной скорости и относительного времени выброса из ПЖ более 0,3 является нормальным, от 0,2 до 0,3 — свидетельствует о наличии умеренно повышенного давления в легочной артерии, а менее 0,2 — предполагает значительное повышение давления в легочной артерии [23, 24].

ИЗМЕРЕНИЕ КРОВОТОКА И СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

Кровоток в сосудах является производной средней скорости потока и площади поперечного сечения сосуда. С помощью доплерографии можно измерить скорость потока с допущением минимального угла

инсонации. У большинства крупных сосудов, отходящих от сердца, площадь поперечного сечения можно вычислить либо непосредственно датчиком напрямую, либо отталкиваясь от измеренного диаметра сосуда. Эти два вида измерений имеют различные методологические подходы. Для измерения скорости необходимо, чтобы кровоток имел направление или 0° , или 180° по отношению к источнику ультразвука, а самое точное измерение границ сосуда происходит, когда ультразвуковой луч пересекает сосуд под углом 90° . Таким образом, данному методу присущи ошибки измерения, особенно если площадь поперечного сечения рассчитывается по диаметру сосуда. Несмотря на эти проблемы, в неонатологии пока нет лучшего метода измерения кровотока в крупных сосудах, отходящих от сердца. Наиболее часто используемым показателем кровотока в сердце является выброс из желудочков, особенно из ЛЖ.

Выброс из левого желудочка

Выброс из ЛЖ — производный показатель кровотока, измеряемый в восходящем отделе аорты. Восходящий отдел аорты выходит из сердца по направлению к правому плечу. Это направление делает ее удобным сосудом для измерения диаметра, но весьма неудобным с точки зрения минимизации угла инсонации. Диаметр обычно измеряют при визуализации аорты по плоскости длинной оси из нижней парастернальной позиции (рис. 5–15, цветная вкладка). Много споров о том, какое место для измерения диаметра аорты является наилучшим. Некоторые используют внутренний диаметр в конце систолы непосредственно над коронарным синусом (см. рис. 5–15, цветная вкладка). Другие оспаривают этот подход, утверждая, что измерение диаметра на уровне кольца аортального клапана или места расхождения створок аортального клапана в фазе систолы является более точным. Вероятно, конкретное место измерения не так важно, гораздо важнее измерение в подходящем месте, подходящим способом и в подходящий момент сердечного цикла. Площадь поперечного сечения рассчитывают по формуле πr^2 . Скорость лучше всего измерять из апикальной или супрастернальной позиции, но при любой из них сложно свести к минимуму угол инсонации. Плоскость длинной оси, полученная из апикального доступа, предпочтительнее, т.к. исследование из данной позиции маленькие дети переносят легче [25]. Допплеровский датчик помещают непосредственно над аортальным клапаном и регистрируют время достижения максимальной скорости. Среднюю скорость рассчитывают по площади поля под кривой систолического потока (обычно в 5 сердечных циклах), которую называют временным интегралом скорости кровотока (VTI). По данным показателям и частоте сердечных сокращений (ЧСС) можно рассчитать ударный объем (УО) и сердечный выброс (СВ):

$$\text{УО} = \text{VTI} \times \text{Площадь поперечного сечения (мл)},$$

$$\text{СВ} = \text{УО} \times \text{ЧСС (мл/мин)}.$$

СВ обычно делят на массу тела (в кг), чтобы получить показатель, выраженный в мл/кг/мин.

Этот метод измерения выброса из ЛЖ был проверен инвазивными методами исследования [26, 27]. В целом корреляция с «золотым стандартом» хорошая, хотя существуют внутренняя и внешняя погрешности измерений. Внутреннюю погрешность оценивают в $\approx 10\%$,

а внешнюю — в $\approx 20\%$, поэтому в идеале серийные измерения должен проводить один и тот же исследователь [28]. Основной проблемой определения выброса из ЛЖ как показателя системного кровотока у новорожденных, особенно недоношенных, являются ошибки, которые привносятся при наличии шунтирования слева направо через артериальный проток. На рис. 5–16 можно увидеть, что в присутствии шунта через артериальный проток выброс из ЛЖ является суммой системного кровотока и шунта через проток, но это приводит к завышенным показателям системного кровотока. В действительности при данной гемодинамической ситуации выброс из ЛЖ отражает состояние легочного кровотока, а выброс из ПЖ — в большей степени системного кровотока. По этой причине выброс из ПЖ лучше отражает состояние системного кровотока, чем выброс из ЛЖ.

Выброс из правого желудочка

Выброс из ПЖ рассчитывают путем измерения кровотока в легочном стволе. Легочный ствол идет преимущественно в заднем направлении перед тем, как разделиться на две основные ветви. Это позволяет использовать легочный ствол для доплерографических измерений из нижней парастернальной позиции датчика с минимальным углом инсонации, но для измерения диаметра он неудобен. Легочная артерия визуализируется в плоскости длинной оси (см. ранее). Диаметр измеряют по двумерному изображению в месте прикрепления створок клапана легочной артерии, перемещая кадр за кадром до конца систолы, прямо перед закрытием клапана (рис. 5–17, цветная вкладка). Нередко сложнее всего получить четкое изображение передней стенки и приходится экспериментировать с различными положениями датчика. Допплерографию проводят из той же позиции непосредственно над створками клапана (см. рис. 5–17, цветная вкладка). Это сводит к минимуму помехи от шунтирования через артериальный проток. Данный показатель затем используют для расчета выброса из ПЖ та-

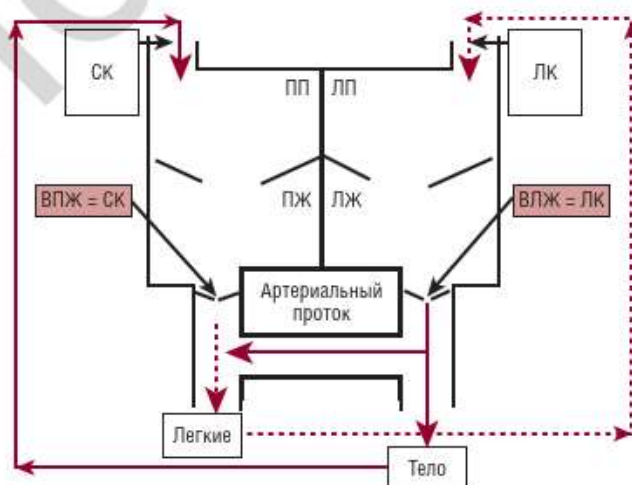


РИС. 5–16 При наличии шунта слева направо через проток выброс из левого желудочка (ВЛЖ) является суммой системного кровотока (СК) и шунта через проток. В действительности это легочный кровоток (ЛК), а именно выброс из правого желудочка (ВПЖ) определяет СК. ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие.

ким же способом, как для подсчета выброса из ЛЖ. Нормальные показатели для выброса как из ПЖ, так и из ЛЖ находятся в интервале от 150 до 300 мл/кг/мин.

Прямой проверки выброса из ПЖ, измеряемого таким способом, не проводили. В группе детей с отсутствием шунтирования через овальное окно или артериальный проток была обнаружена тесная связь между выбросом из ПЖ и выбросом из ЛЖ, измеренными прямым способом [7]. Точно так же, как на выброс из ЛЖ влияет шунтирование слева направо через артериальный проток, так и на выброс из ПЖ влияет предсердное шунтирование слева направо [6, 7]. И если значительное шунтирование через артериальный проток может возникнуть достаточно быстро после рождения, то для шунтирования через предсердия необходимо больше времени, поэтому выброс из ПЖ является довольно точным показателем, оценивающим системный кровоток у новорожденного в первые 24 час жизни. Однако такое изменчивое и непредсказуемое смешение выбросов из желудочков, используемых в качестве показателей системного кровотока, ограничивает их использование при изучении естественных изменений системного кровотока у детей. Вследствие этого возникла идея измерения не СВ, а притока к сердцу, особенно потока, возвращающегося к сердцу через ВПВ.

КРОВОТОК В ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЕ

Любой насос в закрытом контуре циркуляции жидкости может нагнать лишь то, что к нему притекает, а притекает к нему то, что он нагнетает, т.е. приток к насосу равен оттоку, что и происходит в сердце. ВПВ — хороший сосуд для проведения доплерографии, поскольку в нижней субкостальной позиции датчика угол инсонации к потоку очень мал, а в парастернальной позиции датчика можно получить хорошее изображение для измерения диаметра сосуда. С точки зрения физиологии шунты через фетальные коммуникации в кровоток в ВПВ погрешностей не вносят, и он представляет собой ту часть системного кровотока, которая наиболее интересна, т.к. собирает кровь от верхней половины туловища и головного мозга [14, 29]. В литературе трудно найти точные данные о том, какую часть кровотока от верхней половины туловища составляет МК (у новорожденных его предположительно оценивают в 70–80%) [30].

Скорость кровотока в ВПВ при доплерографии — показатель, измеряемый в субкостальной позиции датчика, который надо разместить как можно ниже, чтобы свести к минимуму угол инсонации [29]. Датчик направляют в устье ВПВ, прямо в место ее впадения в ПП. Осциллограмма скорости потока в ВПВ может быть достаточно плеоморфной, особенно у детей, которые дышат самостоятельно, и порой возникает ретроградный ток, связанный с систолой предсердия. Обычно высчитывают среднюю скорость из 10 сердечных циклов и включают в измерение один цикл с отрицательными показателями (рис. 5–18, цветная вкладка). Для измерения диаметра нужно получить изображение ВПВ в плоскости длинной оси из парастернальной позиции датчика, в положении от нижней к средней парастернальной позиции. ВПВ при этом можно увидеть впадающей в ПП, часто слегка отклоненной вправо прямо перед местом впадения [29]. С точки зрения технического исполнения это, возможно, самая сложная часть данного метода, т.к. по мере увеличения возраста ребенка правое

легкое при дыхании перекрывает ультразвуковое акустическое окно. Размер ВПВ в течение сердечного цикла варьирует в большей степени, чем размеры крупных артерий. За размер ВПВ берут среднюю величину между минимальным и максимальным диаметрами. Можно спорить о том, является ли это физиологически корректным способом компенсации вариабельности диаметра, но данный подход прост и легок для использования. Размеры минимального и максимального диаметров легче получить в М-режиме (см. рис. 5–18, цветная вкладка), но важно удостовериться, что ультразвуковой луч пересекает сосуд под правильным углом. Расчет кровотока в ВПВ такой же, как расчет выброса из ЛЖ. В течение первых 48 час жизни средний кровоток в ВПВ увеличивается с 70 мл/кг/мин (в возрасте 5 час) до 90 мл/кг/мин (в возрасте 48 час). Нормальный диапазон колебаний кровотока на протяжении этого периода времени будет располагаться между 40 и 120 мл/кг/мин, а у детей с минимальным шунтированием кровотока в ВПВ он обычно составляет от 30 до 50% совокупного желудочкового выброса [14, 29].

Как и выброс из ПЖ, кровоток в ВПВ не измеряли инвазивными методами, но он прошел подтверждение путем сравнения с доплерографическими измерениями выброса из ЛЖ у детей без шунтов [29]. По сравнению с измерением выброса из желудочков этот метод более сложен для усвоения и в равной степени чреват неточностями, когда возникают трудности с получением изображения ВПВ для измерения диаметра. Роль данного метода, вероятно, более важна для исследовательской работы, чем для применения в клинической практике, но метод позволяет изучить системный кровоток у детей со значительной степенью недоношенности. Результаты этих исследований приводятся далее, а более подробно освещены в главе 8 и в разделе IV.

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ МИОКАРДА

Неонатологи часто придают большое значение таким традиционным показателям функции миокарда ЛЖ, как фракция выброса и фракция укорочения, возможно потому, что они — единственные гемодинамические показатели, которые указаны в обычных заключениях УЗИ. Некоторые исследователи считают данные показатели не очень полезными при изучении гемодинамики новорожденного, если только у него нет серьезной дисфункции миокарда (а в случае проблем с миокардом нет необходимости что-либо измерять).

Фракция выброса и фракция укорочения — это главные производные разницы между диастолическим и систолическим размерами ЛЖ, которые обычно получают при измерении в М-режиме, когда ультразвуковой луч М-режима пересекает ЛЖ на уровне митрального клапана (см. рис. 5–3, цветная вкладка). Переднезадний диаметр ЛЖ измеряется в конце систолы (конечный систолический размер, КСР) и в конце диастолы (конечный диастолический размер, КДР; см. рис. 5–3, цветная вкладка).

Фракцию укорочения (ФУ) вычисляют по следующей формуле:

$$\text{ФУ} = (\text{КДР} - \text{КСР}) / \text{КДР} \times 100\%.$$

Фракцию выброса (ФВ) рассчитывают, возведя в куб показатели диаметров, чтобы получить объем:

$$\text{ФВ} = (\text{КДР}^3 - \text{КСР}^3) / \text{КДР}^3 \times 100\%.$$

При измерении данных показателей у новорожденных возникает несколько проблем, поскольку в М-режиме отражается движение лишь передней и задней стенок ЛЖ. У недоношенных детей из-за сложностей кровообращения в переходном периоде передняя стенка ЛЖ по сравнению с задней и боковой стенками при сокращении движется относительно слабо, поэтому измерение в М-режиме переднезаднего размера желудочка недооценивает функцию ЛЖ. В свете данного наблюдения Lee и соавт. [31] предложили метод вычисления скорости циркулярного укорочения волокон миокарда, получая изображение ЛЖ в плоскости короткой оси, прослеживая окружность ЛЖ по эндокарду в конце диастолы и в конце систолы и преобразуя по той же формуле, что используют при вычислении фракции укорочения. Преимущество данного метода заключается в том, что он отражает движение ЛЖ по всей окружности, а не одно только движение двух его стенок. Скорость циркулярного укорочения (VCF) волокон миокарда является показателем функции миокарда с использованием времени изгнания (ВИ) крови из ЛЖ.

VCF для ЛЖ определяют по формуле:

$$VCF = (КДР - КСР) / КДР \times ВИ.$$

Поскольку на VCF влияет и ЧСС, некоторые исследователи рекомендуют проводить коррекцию по ЧСС, используя формулу:

$$VCF_c = VCF / \sqrt{RR},$$

где VCF_c — скорость циркулярного укорочения, скорректированная по ЧСС; RR — интервал.

VCF определяет, насколько быстро сокращается миокард, а не насколько сильно. В среднем скорость циркулярного укорочения волокон миокарда у здоровых новорожденных составляет примерно 35% (от 26 до 40%) [3], хотя Lee и соавт. [31] у здоровых новорожденных определяли показатели и ниже. Нормальная VCF в группе недоношенных детей находится в пределах от 0,8 окр./сек ($\pm 0,15$) вскоре после рождения до 1,0 окр./сек ($\pm 0,18$) к 5-му дню жизни. У доношенных новорожденных средний показатель был 0,9 окр./сек ($\pm 0,15$) и при рождении, и к 5-му дню [32].

Доминирующая проблема всех этих показателей — в какой степени на новорожденных влияет состояние нагрузки на ЛЖ. Сократимость миокарда характеризуется тремя основными факторами: степенью здоровья миокарда (то, что нужно оценить), преднагрузкой на желудочек (ее увеличение усилит сократимость до определенного предела) и постнагрузкой (ее увеличение снизит сократимость, т.к. миокард будет находиться в нисходящей части кривой Старлинга). Таким образом, все, что влияет на нагрузку, отразится на показателях сократимости. С другой стороны, шунтирование через проток является состоянием, которое весьма отрицательно влияет на эти показатели, т.к. оно увеличивает преднагрузку и уменьшает постнагрузку на ЛЖ, и приводит к очень хорошим показателям сократимости в ситуации, когда состояние гемодинамики может и не быть хорошим. Другими важными состояниями, влияющими на сократимость, могут быть гиповолемия, уменьшающая сократимость, и очень высокое легочное сосудистое сопротивление при ПАГН. Последняя может влиять на функцию миокарда, поскольку высокое сопротивление может нарушить функцию ПЖ, а вызванный этим низкий легочный кровоток приведет к снижению преднагрузки на ЛЖ и, следовательно, ухудшит

его функцию. Но ни одно из этих состояний не решит задачи (невозможно подтвердить эти состояния по одному лишь измерению функции ЛЖ, работа сердца многогранна и сложновзаимосвязанна), если есть лишь показатель функции ЛЖ, но неизвестно, что происходит с остальными отделами сердца.

Функция ПЖ столь же важна, как и функция ЛЖ, но форма ПЖ не слишком пригодна для измерений, необходимых для установления его функции. Тем не менее некоторые исследователи начали определять нормальные объемные показатели для ПЖ [33], хотя, наверное, еще слишком рано говорить о том, что будут получены показатели, пригодные для использования в клинической практике.

Одним из результатов исследований показателем, который предположительно должен быть более независимым от нагрузки, является обнаружение связи между VCF и напряжением стенки ЛЖ:

$$\text{Напряжение стенки ЛЖ} = 0,34 \times D \times \text{ESP} / h \times (1 + h/D),$$

где D — диаметр ЛЖ в конце систолы; ESP — давление в конце систолы; h — толщина задней стенки ЛЖ в конце систолы в указанный момент. Диаметр определяется путем деления окружности желудочка в конце систолы на π , чтобы уменьшить ошибку вследствие неоднородности формы ЛЖ.

Обычно по мере увеличения напряжения стенки ЛЖ VCF будет замедляться, поэтому график данных двух показателей с отрицательной корреляционной связью будет иметь наклонный вид. Крутизна наклона отражает функцию миокарда: чем больше замедляется VCF в ответ на увеличение постнагрузки, тем хуже функция миокарда. Необходимость построения графика обусловлена потребностью в повторных измерениях при различном напряжении стенки желудочка. Это ограничивает использование показателя напряжения стенки при работе с отдельным пациентом, но может дать полезную информацию при исследовании популяции новорожденных. На рис. 5–19 показано соотношение VCF и напряжения стенки ЛЖ у недоношенных детей в возрасте 3 час. Более крутой наклон кривых наблюдается у новорожденных с выраженно низким системным кровотоком [34].

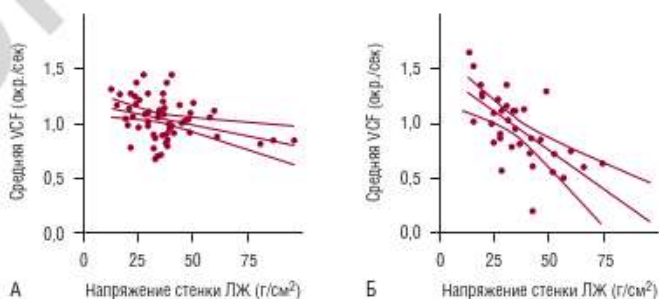


РИС. 5–19 Взаимосвязь между средней скоростью циркулярного укорочения (VCF) и напряжением стенки левого желудочка (ЛЖ) у младенцев, имеющих нормальный (А) ($n = 59$) и низкий (Б) ($n = 35$) системный кровоток. У детей с низким кровотоком кривая имеет более крутой наклон, что предполагает более ограниченный ответ миокарда на повышение напряжения стенки ЛЖ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА

В настоящее время появляются данные о дополнительных показателях функции миокарда у новорожденных: при измерении диастолической функции и тканевой доплерографии. Пока их используют преимущественно при определении нормативных показателей, роль в оценке нарушений гемодинамики при исследовательских работах и в клинической практике не ясна.

Диастолическая функция

Расслабление миокарда во время диастолы — активный процесс в сердце, и нарушение процесса расслабления может иметь такое же заметное влияние на СВ, как и нарушение систолической функции. По сути, все эти показатели являются производными изображения притока к желудочку при доплерографии (рис. 5–20, цветная вкладка). Этот поток отражает две фазы диастолы: с ранним пиком потока, отражающим раннее наполнение желудочков (пик E) с релаксацией миокарда желудочка, и поздним пиком, отражающим активное наполнение желудочков в фазу систолы предсердия (пик A). По изображению этого потока можно вычислить разнообразные показатели диастолической функции; большинство из них отражают либо скорости обеих фаз (максимальную, среднюю и соотношение пиков E и A), либо время ускорения и замедления этих фаз. Последние показатели нуждаются в коррекции по ЧСС, поскольку у новорожденных при большой ЧСС бывает трудно различить пик A и пик E. Показатель скорости, взятый изолированно, также будет отражением нагрузки и диастолической функции, к тому же проток может мешать расчетам, особенно у новорожденных детей сразу же после рождения.

В зрелом здоровом сердце 80% объема крови наполняет желудочки в раннюю фазу диастолы, поэтому относительное преобладание пика A является индикатором нарушения диастолической функции. Однако у здоровых доношенных новорожденных и недоношенных новорожденных среднее соотношение фаз наполнения желудочков 1,1 : 1 и 1 : 1 соответственно предполагает, что снижение диастолической функции у новорожденных — нормальное явление [3]. И у доношенных, и у недоношенных новорожденных диастолическая функция улучшается в первые месяцы жизни [35]. Несмотря на то что эти показатели помогают разобраться в физиологических процессах, которые происходят в системе кровообращения у недоношенных детей, связь показателей с клиническим исходом и их роль в оценке состояния каждого отдельного ребенка не ясны.

Тканевая доплерография

Данный метод основан на сдвиге низких частот с высокой энергией, которые генерируются при движении стенок желудочка (эти частоты в стандартных доплерографических исследованиях кровотока намеренно отфильтровываются) [36]. Есть три основных показателя движения стенки желудочка: скорость, ускорение и смещение. Функция желудочка зависит от сокращения волокон миокарда, располагающихся продольно и циркуляторно. Измерение показателей функции миокарда в M-режиме дает информацию о смещении и сокращении в циркуляторном направлении, а тканевая доплерография позволяет оценить скорость, ускорение и сокращение волокон в продольном

направлении. Сокращение в продольном направлении происходит главным образом вследствие сокращения волокон миокарда, расположенных субэндокардиально. Есть доказательства, полученные при исследовании пациентов более старшего возраста, что патологические изменения движения стенки желудочка сначала могут возникать по продольной оси. Поскольку верхушка сердца во время сердечного цикла остается относительно неподвижной, движение стенки желудочка в продольном направлении лучше всего оценивать из четырехкамерной позиции из апикальной позиции датчика с доплеровским селектором импульса дальности у основания сердца (рис. 5–21, цветная вкладка). Из этого положения можно оценить движение основания межжелудочковой перегородки и колец трехстворчатого и митрального клапанов. На спектральной осциллограмме скорости есть волны, которые отражают скорость движения стенок сердца во время систолы и в две фазы диастолы.

У лиц более старшего возраста, среди которых проведена большая часть исследований с помощью тканевой доплерографии, данный метод имеет значительные преимущества в сравнении с традиционными показателями функции миокарда [36]. Мог и соавт. [37] установили некоторые показатели нормы для доношенных новорожденных, сравнив их с детьми более старшего возраста, но других работ на эту тему опубликовано не было. Пользу этих показателей, как и показателей диастолической функции, для клинического обследования конкретного ребенка еще следует определить.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Хотя к настоящему времени нет доказательств того, что использование функциональной ЭхоКГ улучшает клинический исход у новорожденных, она может дать полезную информацию о состоянии гемодинамики практически у любого больного ребенка. Поскольку функциональная ЭхоКГ в ОИТН будет главным образом исследовать структурно нормальные сердца, способность распознать ВПС в процессе обучения приобретает очень быстро. Несомненно, выработка навыков распознавания наиболее часто встречающихся ВПС должна быть частью процесса обучения. Однако для исключения ВПС на нее полагаться не следует. В любой ситуации, когда возникает вопрос «Нормальное ли строение имеет сердце этого ребенка?», *жизненно важно*, чтобы ЭхоКГ на ранних этапах заболевания проводил опытный специалист (обычно детский кардиолог), чтобы удостовериться в отсутствии пороков развития. У большинства детей в ситуации, когда основным вопросом является «Каково состояние гемодинамики у этого больного ребенка?», структурные нарушения сердца обычно отсутствуют. Однако существуют ситуации, в которых необходимо ответить на оба этих вопроса. Следовательно, если функциональную ЭхоКГ собирается проводить неонатолог, то он должен тесно сотрудничать с детским кардиологом.

Существует четыре часто встречающихся ситуации, когда функциональная ЭхоКГ играет важную роль: (1) ребенок со значительной степенью недоношенности в переходный период; (2) ребенок с предполагаемым ОАП; (3) ребенок с клиническими проявлениями нарушения кровообращения (обычно с артериальной гипотонией); (4) ребенок с

подозрением на ПАГН. Во всех этих ситуациях ЭхоКГ должна быть проведена максимально полно.

Ребенок со значительной степенью недоношенности в переходном периоде

Патология гемодинамики у детей со значительной степенью недоношенности в первые 12 час жизни детально описана в главе 8. В этот период ребенок особенно подвержен возникновению низкого системного кровотока, что у недоношенных детей связано с рядом неблагоприятных исходов [13, 38]. ЭхоКГ проводят между 3-м и 9-м часами жизни всем детям, рожденным ранее 28 нед гестации, и детям, рожденным после 27 нед гестации, но с выраженными нарушениями дыхания. ЭхоКГ включает измерение системного кровотока и оценку раннего спазмирования протока, а также определение направления шунтирования.

Измерение системного кровотока

Рекомендуется измерять и выброс из ПЖ, и кровоток в ВПВ для перекрестной проверки обоих показателей. Кровоток в ВПВ в основном составляет от 30 до 50% общего системного кровотока. Для клинических целей выброс из ПЖ — достаточно точный индикатор низкого системного кровотока, поскольку предсердное шунтирование сразу после рождения обычно невелико (см. ранее). Для полного определения кровотока необходимо больше времени, а поскольку скорость в легочном стволе является основной определяющей выброса из ПЖ, измерение максимальной скорости потока (V_{max}) в легочном стволе является простым способом определения низкого системного кровотока (рис. 5–22, цветная вкладка). Если $V_{max} > 0,45$ м/сек, то низкий системный кровоток маловероятен, если $V_{max} < 0,35$ м/сек, у большинства детей будет низкий системный кровоток. Между 0,35 и 0,45 м/сек находится «серая зона», где точность разделения не слишком высока. На практике можно порекомендовать провести скрининг по V_{max} и, если $V_{max} < 0,45$ м/сек, полное определение выброса из ПЖ и/или потока в ВПВ.

Оценка степени спазмирования артериального протока и направления шунтирования

Степень спазмирования артериального протока оценивают, измеряя его минимальный диаметр при цветовом доплеровском картировании и определении направления шунтирования. Последнее обычно идет преимущественно слева направо, но часто на этой стадии возможен двунаправленный шунт. Степень спазмирования на данной стадии предсказывает последующее его персистирование в открытом состоянии [5, 12, 13, 16].

Недоношенный ребенок с предполагаемым ОАП

Скорее всего, это будет ребенок первых 24 час жизни с признаками и/или симптомами ОАП.

ЭхоКГ в этом случае включает:

- цветное доплеровское картирование для подтверждения открытого состояния протока и определения минимального диаметра для выяснения гемодинамической значимости протока;

- оценку направления шунтирования импульсно-волновым методом;
- оценку направления диастолического потока в постдуктальной части аорты;
- оценку скорости диастолического потока в левой ветви легочной артерии.

У детей, рожденных до 30 нед беременности с ОАП и шунтом преимущественно слева направо, минимальный диаметр протока между 1,5 и 2,0 мм будет индикатором гемодинамической значимости шунта, если диаметр составляет более 2 мм, то шунт всегда будет значимым. Ретроградный диастолический поток в постдуктальной части аорты и повышенная скорость диастолического потока в левой ветви легочной артерии свидетельствуют о вероятности значимого шунтирования.

Ребенок с клиническими проявлениями нарушений кровообращения

В данном случае подход зависит от клинических проявлений. У доношенного ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар и бледными кожными покровами, как правило, отмечается ацидоз вследствие перенесенной гипоксии. Однако кровопотеря с развитием у плода гиповолемии может иметь те же клинические проявления, поэтому для быстрой диагностики данного состояния полезны выявленные с помощью ЭхоКГ признаки низкого наполнения желудочков. При остром ухудшении гемодинамики у доношенного новорожденного в первую очередь необходимо исключить наличие функционирующего артериального протока. У недоношенного ребенка при интенсивной терапии острое нарушение гемодинамики, скорее всего, будет иметь респираторное происхождение, но может быть связано и с патологией сердца, например тампонадой сердца вследствие экстрavasации жидкости в полость перикарда из периферически установленного центрального катетера или гемодинамически значимого артериального протока. В таких ситуациях своевременная диагностика с использованием ЭхоКГ спасет жизнь ребенка. Более привычная для неонатолога ситуация — недоношенный ребенок со стойкой артериальной гипотонией.

Такие дети, как правило, не имеют врожденных аномалий сердца, и функциональная ЭхоКГ включает следующее:

- оценку степени открытия артериального протока и его гемодинамической значимости. ОАП приводит к общему снижению систолического и диастолического давления в первую неделю жизни [40];
- измерение системного кровотока, выброса из ПЖ и/или кровотока в ВПВ. По мере увеличения возраста ребенка при выявлении низкого кровотока необходимо с большей осторожностью использовать измерение скоростей в легочной артерии, т.к. более частым становится межпредсердное шунтирование. Действительно, после первых 24 час жизни низкий системный кровоток наблюдается нечасто. Большинство детей с артериальной гипотонией после первого дня жизни будут иметь нормальный или даже высокий системный кровоток; вероятно, после переходного периода кровообращения потеря сосудистого тонуса более важна, чем низкий СВ [13, 41, 42];
- визуальную оценку сократимости миокарда. Если она снижена, можно измерить фракцию укорочения ЛЖ.

Ребенок с подозрением на персистирующую легочную гипертензию новорожденных

Обычно это доношенный или почти доношенный ребенок с выраженной зависимостью от кислорода и нуждающийся в проведении ИВА. Так может проявляться и ВПС, поэтому необходимо как можно скорее исключить у таких детей ВПС.

Если структурные аномалии исключены, используют следующие показатели ЭхоКГ:

- давление в легочной артерии, в идеале оценивают по струе трикуспидальной регургитации или по потоку через артериальный проток. Если есть такая возможность, то для перекрестной проверки измеряют давление обоими способами. Предсказывать давление в легочной артерии, исходя из клинического состояния ребенка, трудно [11]. Самое высокое давление в легочной артерии обнаруживают у детей с первичной идиопатической ПАГН (у которых может и не быть выраженной зависимости от высокой FiO_2) и у детей с тяжелыми заболеваниями легких;
- системный кровоток, выброс из ПЖ и кровотоки в ВПВ. Эти показатели в течение первых 24 час жизни обычно бывают низкими [11];
- степень спазмирования артериального протока и направление шунтирования. Обычно артериальный проток у этих детей спазмируется и закрывается рано, часто задолго до того, как уменьшается потребность в кислороде [11];
- степень и направление межпредсердного шунтирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большое количество информации о состоянии гемодинамики у больных новорожденных получают с помощью функциональной ЭхоКГ. Общей темой многих исследований в этой области является то, насколько разнятся истинные гемодинамические показатели и те, которые предполагают в различных клинических ситуациях. Более того, поразительно отличаются показатели гемодинамики у различных детей, а также у одного и того же ребенка с течением времени. Без проведения ЭхоКГ большая часть предположений будут ошибочными. Метод ЭхоКГ должен быть доступен в любое время, а особенно в ОИТН. Следует отметить положительную тенденцию: некоторые неонатологи самостоятельно осваивают этот метод диагностики в тесном сотрудничестве с коллегами-кардиологами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoffman GM, Ghanayem NS and Tweddell JS.: Noninvasive assessment of cardiac output. *Semin Thoracic Cardiovas Surg: Ped Cardiac Surg Annual*. 2005:12–21.
2. Evans N: Echocardiography on neonatal intensive care units in Australia and New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 36:2000; 169–171.
3. Skinner J, Hunter S and Alverson D (eds). Echocardiography for the Neonatologist. London. *Cburchill Livingstone*. 2000.
4. Evans N and Malcolm G: Practical Echocardiography for the Neonatologist. Two multimedia CD-ROMs. Royal Prince Alfred Hospital, 2000 and 2002. www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal.
5. Evans N, Malcolm G, Osborn DA and Kluckow M: Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Neoreviews*. 5:2004; e86–e97.
6. Evans N and Iyer P: Incompetence of the foramen ovale in preterm infants requiring ventilation. *J Pediatr*. 125:1994; 786–792.

7. Evans N and Iyer P: Assessment of ductus arteriosus shunting in preterm infants requiring ventilation: effect of inter-atrial shunting. *J Pediatr.* 125:1994; 778–785.
8. Suzumura H, Nitta A, Tanaka G and Arisaka O: Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int.* 43:2001; 146–151.
9. Evans N and Archer LNJ: Postnatal circulatory adaptation in term and healthy preterm neonates. *Arch Dis Child.* 65:1990; 24–26.
10. Lim MK, Hanretty K, Houston AB, Lilley S and Murtagh EP: Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: demonstration by colour Doppler flow mapping. *Arch Dis Child.* 67:1992; 1217–1218.
11. Evans N, Kluckow M and Currie A: The range of echocardiographic findings in term and near term babies with high oxygen requirements. *Arch Dis Child.* 78:1998; 105–111.
12. Kluckow M and Evans N: High pulmonary blood flow, the duct, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 137:2000; 68–72.
13. Kluckow M and Evans N: Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child.* 82:2000; F188–F194.
14. Skelton R, Evans N and Smythe J: A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health.* 30:1994; 406–411.
15. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R and Schmidt B: Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 149:1995; 1136–1141.
16. Kluckow M and Evans N: Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr.* 127:1995; 774–779.
17. Hiraishi S, Agata Y and Saito K, et al.: Interatrial shunt flow profiles in newborn infants: a colour flow and pulsed Doppler echocardiographic study. *Br Heart J.* 65:1991; 41–45.
18. Musewe NN, Poppe D, Smallhorn JF, Hellman J, Whyte H, Smith B and Freedom RM: Doppler echocardiographic measurement of pulmonary artery pressure from ductal Doppler velocities in the newborn. *JACC.* 15:1990; 446–456.
19. Yock PG and Popp RL: Non invasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation.* 70:1984; 657–662.
20. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD and Tajik AJ: Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *JACC.* 9:1987; 549–554.
21. Kosturakis D, Goldberg SJ, Allen HD and Loeber C: Doppler echocardiographic prediction of pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 53:1984; 1110–1115.
22. Matsuda M, Sekiguchi T, Sugishita Y, Kuwako K, Iida K and Ito I: Reliability of non-invasive estimates of pulmonary hypertension by pulsed Doppler echocardiography. *Br Heart J.* 56:1986; 158–164.
23. Evans N and Archer LNJ: Postnatal circulatory adaptation in term and healthy preterm newborns. *Arch Dis Child.* 65:1990; 24–26.
24. Evans N and Archer LNJ: Doppler assessment of pulmonary artery pressure and extra-pulmonary shunting in the acute phase of hyaline membrane disease. *Arch Dis Child.* 66:1991; 6–11.
25. Mandelbaum-Isken VH and Linderkamp O: Cardiac output by pulsed Doppler in neonates using the apical window. *Pediatr Cardiol.* 12:1991; 13–16.
26. Alverson DC, Eldridge M, Dillon T, Yabek SM and Merman W: Non invasive pulsed Doppler determination of cardiac output in neonates and children. *J Pediatr.* 101:1982; 46–50.
27. Mellander M, Sabel KG, Caidahl K, Solymar L and Eriksson B: Doppler determination of cardiac output in infants and children: comparison with simultaneous thermodilution. *Pediatr Cardiol.* 8:1987; 241–246.
28. Hudson I, Houston A, Aitchison T, Holland B and Turner T: Reproducibility of measurements of cardiac output in newborn infants by Doppler ultrasound. *Arch Dis Child.* 65:1990; 15–19.
29. Kluckow M and Evans N: Superior vena cava flow. A novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child.* 82:2000; F182–F187.
30. Drayton MR and Skidmore R: Vasoactivity of the major intracranial arteries in newborn infants. *Arch Dis Child.* 62:1987; 236–240.
31. Lee LA, Kimball TR, Daniels SR, Khoury P and Meyer RA: Left ventricular mechanics in the preterm infant and their effect on measurement of cardiac performance. *J Pediatr.* 120:1992; 114–119.

32. Takahashi Y, Harada K, Kishkumo S, Arai M, Ishida A and Takada G: Postnatal left ventricular contractility in very low birth weight infant. *Pediatrc Cardiology*. 18:1997; 112–117.
33. Clark SJ, Yoxall CW and Subhedar NV: Measurement of right ventricular volume in healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 87:2002; F89–F93.
34. Osborn D, Evans N and Kluckow M: Left ventricular contractility and wall stress in very preterm infants in the first day of life. *Pediatr Res*. 61:2007; 335–340.
35. Schmitz L, Stiller B, Pees C, Koch H, Xanthopoulos A and Lange P: Doppler-derived parameters of diastolic left ventricular function in preterm infants with a birth weight < 1500 g: reference values and differences to term infants. *Early Human Develop*. 76:2004; 101–114.
36. Isaaz K: Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic function. *Curr Opin Cardiol*. 17:2002; 431–442.
37. Mori K, Nakagawa R, Nii M, Edagawa T, Takehara Y, Inoue M and Kuruda Y: Pulsed wave Doppler tissue echocardiography assessment of the long axis function of the right and left ventricles during the neonatal period. *Heart*. 90:2004; 175–180.
38. Osborn DA, Evans N and Kluckow M: Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics*. 112:2003; 33–39.
39. Evans N: Which inotrope in which baby? *Arch Dis Child*. 91:2006; F213–F220.
40. Evans N and Moorcraft J: Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child*. 67:1992; 1169–1173.
41. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B and Seri I: Haemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics*. 118(4):2006; 1456–1466.
42. Lopez SL, Leighton JO and Walther FJ: Supranormal cardiac output on the dopamine and dobutamine dependent preterm infant. *Pediatr Cardiol*. 18:1997; 292–296.

World peace!

Глава 6

Близкая к инфракрасной спектроскопия и ее значение для оценки перфузии ткани у новорожденных

Suresh Victor • Michael Weindling

Принципы близкой к инфракрасной спектроскопии

Виды спектрометров

Измерение физиологических параметров

Физиологические наблюдения с помощью близкой к инфракрасной спектроскопии

Подходы к оценке насыщения тканей кислородом, основанные на световых методах, привлекательны для клиницистов, т.к. они обеспечивают возможность продолжительных неинвазивных измерений. Например, пульсоксиметрию, основанную на излучении и поглощении света в красном и инфракрасном диапазонах (660 и 940 нм соответственно), стали широко использовать в клинической практике. Однако данная технология позволяет измерять только сатурацию кислородом, которая зависит от PaO_2 , но не от доставки кислорода. SaO_2 оценивают путем измерения светопередачи через пульсирующее русло кровотока в тканях. Микропроцессор анализирует поглощение света пульсирующим артериальным потоком и игнорирует неппульсирующий компонент сигнала от венозной крови и тканей. Метод БИК-спектроскопии использует спектр от 700 до 1000 нм.

Метод непрерывных волн с частичной венозной окклюзией (см. далее) позволяет определять SvO_2 , т.е. доставку и потребление кислорода. Кровоток также можно оценивать с помощью непрерывно-волновой БИК-спектроскопии и принципа Фика, измеряя как болюс кислорода, так и окраску кровотока [1, 2]. Однако данные методы применимы лишь при периодических измерениях, а недавно открытый метод времени пролета (см. далее) используют для продолжительного измерения индекса оксигенации тканей [3]. Также можно оценить активность цитохрома [4, 5], однако эту возможность не оценивали в широкой клинической и исследовательской практике.

Инструментарий для БИК-спектроскопии состоит из оптоволоконных оптодов, помещаемых либо на противоположные стороны

исследуемой ткани (обычно конечности или головы) для измерения светопередачи, либо на близком расстоянии друг от друга для измерения отражаемого света. Свет проникает через один оптод, а фракцию фотонов захватывает второй оптод и проводит к измерительному прибору. Для получения томографического изображения головного мозга также можно поместить на крепление для головы множество излучателей и детекторов света.

В этой главе описаны принципы БИК-спектроскопии, подсчет физиологических параметров и некоторые клинические наблюдения, сделанные при использовании данного метода.

ПРИНЦИПЫ БЛИЗКОЙ К ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

БИК-спектрометры применяют в пищевой промышленности, геологических исследованиях и лабораторных анализах. Jobsis первым опробовал их на тканях человека в 1977 г. [6]. С 1985 г. БИК-спектрометры используют при обследовании новорожденных.

Метод БИК-спектроскопии основан на трех важных явлениях:

- человеческие ткани относительно проницаемы для света с длиной волны инфракрасного диапазона;
- пигментные вещества, известные как хромофоры, поглощают свет, проникающий через биологические ткани;
- в тканях существуют компоненты, которые поглощают свет в зависимости от оксигенации тканей.

Ткани человека содержат множество компонентов, для которых хорошо изучены спектры поглощения света с длинами волн, близкими к инфракрасному диапазону. Количество компонентов достаточно для значительного снижения показателей измеряемой светопрозрачности. Концентрации таких поглотителей света, как вода, меланин и билирубин, остаются практически постоянными с течением времени. Однако концентрации таких поглощающих компонентов, как HbO_2 , Hb и Cyt aa_3 , изменяются в зависимости от оксигенации тканей и метаболизма. Таким образом, по изменению поглощения света можно судить о концентрации этих компонентов.

Преимущественное поглощение водой длинноволнового света ограничивает спектрометрические исследования длиной волны 1000 нм (верхний предел). Нижний предел продиктован поглощением Hb света с длиной волны менее 650 нм. С помощью чувствительных методов можно определить свет с длинами волн 650–1000 нм, проникающий в ткань на 8 см [7].

Поглощающие свойства гемоглобина изменяются при его переходе от оксигенированной формы к дезоксигенированной. В БИК-диапазоне поглощающая способность Hb и HbO_2 значительно снижается в сравнении со светом видимого спектра. Однако спектры поглощения в данной области существенно различаются, что позволяет спектроскопически разделять вещества, используя несколько определенных длин волн. У HbO_2 наибольшая поглощающая способность при длине волны 850 нм, а у Hb — при 775 нм. Таким образом, измерения при данной длине волны дают возможность мониторировать любые сдвиги оксигенации гемоглобина. Изобестическими точками (длины волн, при которых два вещества одинаково поглощают свет) для Hb и HbO_2 являются 590 и 850 нм соответственно. Эти точки можно использовать

в качестве референтных значений, при которых поглощение света не зависит от уровня сатурации.

Большая часть сигнала при БИК-спектроскопии идет от гемоглобина [8], но остальные формы гемоглобина, например карбоксигемоглобин, также поглощают свет БИК-диапазона (суммарная погрешность во время измерения общего сигнала от гемоглобина меньше 1% при нормальной крови). Тем не менее при мониторинговании скелетных мышц с использованием БИК-спектроскопии нужно учитывать миоглобин и оксимиоглобин, т.к. их способность поглощать инфракрасный свет эквивалентна таковой гемоглобина.

ВИДЫ СПЕКТРОМЕТРОВ

В настоящее время существует три метода использования света БИК-диапазона для мониторингования оксигенации тканей:

- метод непрерывных волн [9–11];
- метод времени пролета (также известный как метод временного интервала или временного разрешения) [12];
- метод частотных диапазонов [11].

Метод непрерывных волн имеет очень быстрое время отклика, но регистрирует только относительные изменения, и поэтому неприменим для абсолютных измерений. Тем не менее данные методы широко используют в научных исследованиях [1, 2, 5, 13–25]. Для метода времени пролета нужна расширенная обработка данных, что обеспечивает более точные измерения. Этот метод дает возможность исследовать различную информацию, полученную путем измерения сигналов, поэтому ценен для исследований и в практике. Метод частотных диапазонов (или метод фазовой модуляции) имеет более низкое разрешение, чем метод времени пролета, но достаточно быстро оценивает доставку кислорода. Метод частотных диапазонов, возможно, наилучший вариант в условиях интенсивной терапии новорожденных и у постели больного.

Оборудование для метода непрерывных волн

При непрерывно-волновой спектроскопии [9] изменения концентрации хромофоров тканей относительно изначальных значений можно рассчитать, используя закон Бэра–Ламберта, описывающий поглощение света в нерассеивающей среде. Согласно этому закону, для поглощающего вещества, растворенного в непоглощающей среде, растворение прямо пропорционально концентрации вещества в растворе и оптической длине пути. Следовательно,

$$A = E \times C \times P,$$

где A — поглощение; E — коэффициент затухания, или молярный коэффициент поглощения ($л/моль \cdot см$); C — концентрация вещества ($моль/л$); P — длина пути образца ($см$).

Wray и соавт. [26] охарактеризовали коэффициент затухания гемоглобина и HbO_2 при длинах волн от 650 до 1000 нм. Определенные ими коэффициенты затухания при четырех специфических длинах волн указаны в табл. 6–1. Mendelson и соавт. установили, что коэффициенты поглощения фетального гемоглобина и гемоглобина взрослых практически эквивалентны [27].

ТАБЛИЦА 6-1 Коэффициенты затухания волн различной длины для оксигемоглобина и гемоглобина

Длина волны (нм)	Оксигемоглобин	Гемоглобин
772	0,71	1,36
824	0,983	0,779
844	1,07	0,778
907	1,252	0,892

Однако применение закона Бэра–Ламберта в его первоначальной форме имеет ограничения. Его линейность ограничена:

- отклонением коэффициента поглощения при высоких концентрациях ($> 0,01$ моль) вследствие электростатического взаимодействия между молекулами на близком расстоянии (обычно таких концентраций в биологических средах нет);
- рассеиванием света из-за твердых примесей в образце;
- естественным освещением.

Свет при прохождении через ткань рассеивается из-за различных индексов рефракции компонентов ткани. Эффект рассеивания увеличивает длину пути фотонов и поглощение света тканью. Мембраны клеток — наиболее важная причина рассеивания. У новорожденных ткани кожи и костей влияют на рассеивание при расстоянии между оптодами менее 2,5 см [28].

Таким образом, при прохождении света через среду с высоким рассеиванием закон Бэра–Ламберта необходимо модифицировать, включив в него дополнительный показатель K вследствие потерь при рассеивании и множитель для расчета увеличенной из-за рассеивания оптической длины пути.

Если истинное оптическое расстояние известно как разность в длине пути (ΔP), P — длина пути образца, а цена деления шкалы — дифференциальный фактор длины пути (L), то

$$\Delta P = P \times L.$$

Модифицированный закон Бэра–Ламберта, включающий эти два дополнения, будет выглядеть так:

$$A = P \times L \times E \times C + K,$$

где A — поглощение; P — длина пути образца; L — дифференциальный фактор длины пути; E — коэффициент затухания; C — концентрация вещества; K — константа. К сожалению, K неизвестна и зависит от геометрии измерений и коэффициента рассеивания исследуемой ткани. Следовательно, данное уравнение нельзя использовать для расчета абсолютной концентрации хромофора в среде. Однако, если K постоянна во время периода измерения, можно определить изменение концентрации (ΔC) хромофора, измерив изменение ослабления поглощения (ΔA):

$$\Delta A = P \times L \times E \times \Delta C.$$

Отсюда

$$\Delta C = \frac{\Delta A}{P \times L \times E}.$$

Дифференциальный фактор длины пути описывает истинное расстояние, пройденное светом. Поскольку он зависит от общего рассеивания в среде, его измерение не прямолинейно. Дифференциальный фактор длины пути подсчитали в различных тканях людей разного возраста. Van der Zee и соавт. [28] и Duncan и соавт. [29] измерили оптическую длину пути (табл. 6–2).

Оптическая длина пути изменяется незначительно в зависимости от срока гестации, но закономерно [30]. Несмотря на большую разницу в оксигенации и перфузии перед смертью и после нее у экспериментальных животных, оптическая длина пути при длине волны, близкой к инфракрасному диапазону, оказалась почти постоянной (максимальное различие < 9%) [31].

В среде, содержащей несколько хромофоров (C_1 , C_2 и C_3), общая поглощающая способность — это сумма поглощающих способностей каждого хромофора.

Таким образом,

$$A = (E_1 C_1 + E_2 C_2 + E_3 C_3) P \times L.$$

Для среды, содержащей несколько хромофоров,

$$\Delta C_1 = Q_1 \Delta A_1 + R_1 \Delta A_2 + S_1 \Delta A_3 + T_1 \Delta A_4,$$

$$\Delta C_2 = Q_2 \Delta A_1 + R_2 \Delta A_2 + S_2 \Delta A_3 + T_2 \Delta A_4,$$

$$\Delta C_3 = Q_3 \Delta A_1 + R_3 \Delta A_2 + S_3 \Delta A_3 + T_3 \Delta A_4,$$

где ΔA_1 , ΔA_2 , ΔA_3 и ΔA_4 — изменения поглощающей способности при длинах волн 774, 825, 843 и 908 нм соответственно; ΔC_1 , ΔC_2 и ΔC_3 — изменения концентраций хромофоров C_1 , C_2 и C_3 (Hb, HbO₂ и Cyt aa3); 12 значений Q, R, S и T — функции коэффициентов затухания Hb, HbO₂ и Cyt aa3 (их называют близкими к инфракрасному диапазону коэффициентами). Поскольку длина пути зависит от длины волны [32], значения этих коэффициентов представлены в табл. 6–3.

Примерами спектрометров, использующих метод непрерывных волн, являются NIRO 500 и NIRO 100 (Hamamatsu Photonic, Япония).

ТАБЛИЦА 6–2 Дифференциальные факторы длины пути, определенные van der Zee и соавт. [28] и Duncan и соавт. [29]

	van der Zee	Duncan
Голова недоношенного ребенка	3,8 ± 0,57	—
Голова доношенного ребенка	—	4,99 ± 0,45
Предплечье взрослого	3,59 ± 0,78	4,16 ± 0,78

ТАБЛИЦА 6–3 Коэффициенты поглощения при различных длинах волн

	774 нм	825 нм	843 нм	908 нм
Гемоглобин	1,363	–0,9298	–0,7538	0,6747
Оксигемоглобин	–0,7501	–0,5183	–0,0002	1,8881
Цитохромоксидаза aa3	–0,1136	0,7975	0,4691	–1,0945

Спектроскопия с пространственным разрешением

Метод непрерывных волн, измеряющий только интенсивность света, очень достоверен, но обеспечивает лишь относительные или общие измерения вследствие недостатка доступной информации о длине пути [9]. Для решения этой проблемы в современном оборудовании используют множество одновременно работающих оптодов, которые крепят на голове пациента. Это предусматривает коррекцию длины пути, но только если считать исследуемую ткань гомогенной. Такую модификацию называют спектроскопией с пространственным разрешением. Она обеспечивает приемлемое соотношение сигнала и шума и глубину проникновения в ткань головного мозга от 1 до 3 см при измерении на поверхности головы. Спектроскопия с пространственным разрешением позволяет измерить сатурацию кислородом. В отличие от стандартной БИК-спектроскопии методом непрерывных волн, с помощью спектроскопии с пространственным разрешением можно получить абсолютные значения. Световой детектор измеряет TOI с помощью трех сенсоров, расположенных на разном расстоянии от источника света. Рассеивание и поглощение ослабляют свет, проходящий через ткань. Если расстояние между источником света и сенсором большое (> 3 см), изотропия распределения рассеивания становится настолько гомогенной, что потери одинаковы в области всех трех сенсоров. TOI (%) рассчитывают по уравнению диффузии:

$$TOI = \frac{K_{\text{HbO}_2}}{K_{\text{HbO}_2} + K_{\text{Hb}}},$$

где K — константа для компонента рассеивания.

Для определения TOI головного мозга в первые 3 дня жизни у 15 недоношенных детей со сроком гестации 26–29 нед использовали прибор NIRO 300 (Hamamatsu Inc., Япония). Среднее значение TOI прогрессивно увеличивалось после рождения: 57% в первый день (95% ДИ 54–65,7%), 66,1% на второй день (95% ДИ 61,9–82,3%) и 76,1% на третий день (95% ДИ 67,8–80,1%) [33]. В группе 8 недоношенных детей с гипотермией (температура тела $< 35^\circ\text{C}$) TOI увеличивался у 4 детей с перинатальной асфиксией при согревании [34]. Naulaers и соавт. предположили, что при использовании TOI для определения SvO₂ можно продолжительно измерять эквивалент ФЭК [34].

Недавно Dullenkopf и соавт. исследовали воспроизводимость определения TOI головного мозга [35]. Эксперименты с перемещением сенсоров (удаление, повторная установка другого сенсора в то же положение) и одновременным измерением выявили лишь небольшое среднее различие ($< 5\%$) и не обнаружили никакой достоверной разницы между соответствующими значениями [35]. В той же группе вариабельность TOI головного мозга была в большей степени обусловлена SvO₂ [36].

Quaresima и соавт. установили, что TOI в основном отражает сатурацию венозного компонента внутричерепного кровотока [37]. В исследованиях, в которых изучали корреляцию TOI и показателей оксиметрии луковичи яремной вены, получены противоречивые данные, возможно вследствие расхождений относительно распределения крови между артериальным и венозным компартаментами. В нескольких исследованиях использовали фиксированное отношение 25 : 75 [38–40], однако Watzman и соавт. описывали артериовенозное отношение 16 : 84 при нормоксии, гипоксии и гипокпапнии, а также наблюдали значительную индивидуальную биологическую вариабельность [41].

Метод времени пролета

Этот метод заключается в излучении очень короткого лазерного импульса в поглощающую ткань и записи времени пролета фотонов на определенном расстоянии от источника лазерного излучения [12]. В данном методе использована математическая аппроксимация, основанная на теории диффузии с поправкой на разделение эффектов поглощения и рассеивания света. Таким образом, метод времени пролета позволяет дифференцировать различные ткани. Вдобавок компонент рассеивания дает важную информацию, которую можно использовать для отображения данных. Функциональное отображение — приложение метода времени пролета, позволяющее оптически отобразить изменения показателей рассеивания в совокупности со статусом гемоглобина, что дает информацию об электрических и сосудистых взаимодействиях, определяющих функциональное состояние головного мозга. Недостаток этого метода — большое количество данных, что ведет к их относительно медленному сбору и обработке (минуты), т.е. информация, полученная у постели больного, отображается не сразу, а только через несколько минут.

Известны лишь несколько работ по использованию метода времени пролета у новорожденных [3]. Измерения у постели ребенка невозможны из-за размеров и стоимости стандартного лабораторного оборудования, необходимого для этих измерений. Однако в клинике недавно стали использовать портативный прибор TRS (TRS-10, Hamamatsu Photonics К.К., Япония) с высоким уровнем сбора данных. Этот прибор можно использовать для: (1) продолжительного абсолютного подсчета гемодинамических показателей; (2) лучшей оценки рассеивающих свойств путем измерений дифференциальных факторов длины пути.

Метод частотных диапазонов

Метод частотных диапазонов основан на модуляции лазерного света при определенных частотах [11]. Прибор для измерения частотных диапазонов определяет коэффициент поглощения и уменьшает коэффициент рассеивания путем измерения изменений переменного тока и фазы как функций расстояния при прохождении света через ткани. Этот метод учитывает коррекцию изменений сигнала при различных коэффициентах рассеивания в жидкости и ткани головного мозга. Более того, сдвиги фазы и амплитуды можно использовать для локализации сигнала. Поскольку длину пути измеряют напрямую, насыщенность кислородом имеет погрешность $\pm 5\%$ в моделях *in vitro* и $\pm 10\%$ *in vivo* у свиней. Возможно появление шума и утечки, связанное с высокочастотным сигналом, однако приборы очень компактны и удобны для использования у постели больного или в инкубаторе. Для повышения точности необходимо дальнейшее совершенствование метода.

Приборы с технологией частотных диапазонов производит, в частности, ISS Inc., Champaign, IL.

ИЗМЕРЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Как известно, продолжительная БИК-спектроскопия не дает абсолютных количественных результатов. Для получения количественных значений физиологических параметров необходимо изменить кон-

центрации исследуемого хромофора. Для этого нужно изменить объем венозного компонента МК, наклонив голову пациента вниз [42] или осуществив частичную венозную окклюзию [20] либо изменить ОМК, индуцируемого вентиляцией [43]. Исследуя изменения хромофоров или их концентрации в сравнении с другими измеряемыми параметрами, можно подсчитать различные физиологические величины.

Есть некоторые условные ограничения. Предполагается, что во время измерения принимающий и передающий оптоды не перемещаются и что расстояние между ними и характеристики рассеивания в ткани остаются постоянными. Также предполагается, что на сигналы БИК-спектроскопии не оказывает влияния гемоглобин за пределами церебральных структур [44].

Метод непрерывных волн использовали для изучения у новорожденных церебральной и периферической гемодинамики, а также для измерения периферической и церебральной SvO_2 , МК и периферического кровотока.

Сатурация гемоглобина кислородом в венозной крови

При БИК-спектроскопии проводят прерывистые измерения церебральной и периферической SvO_2 [16, 20, 42, 43, 45]. Допускается, что в стабильном состоянии артериальный и венозный кровотоки эквивалентны. Подход к измерению как церебральной, так и периферической SvO_2 одинаковый, а именно: индуцировать кратковременное увеличение венозного кровотока (и таким образом концентрацию гемоглобина в венозной крови) и затем измерить это изменение.

Церебральная сатурация гемоглобина кислородом в венозной крови

Описаны несколько способов измерения церебральной SvO_2 с помощью БИК-спектроскопии [20, 42, 43]. Каждый включает подсчет церебральной SvO_2 , исходя из относительных изменений содержания HbO_2 и HbT , которые происходят, когда увеличивается объем венозного МК. Как уже говорилось, это достигается путем наклона головы пациента вниз [42], частичной венозной окклюзии [20] или изменения ОМК, индуцируемого вентиляцией [43].

Способ частичной венозной окклюзии для измерения церебральной SvO_2 был разработан группой ученых в Ливерпуле и утвержден Yoxall и соавт. [20]. При данном способе оптоды для мониторинга помещают на височной или лобной области головы ребенка с одной стороны и надежно фиксируют на месте с помощью ленты Velcro (Ohmeda). Обязательно обеспечивают минимальное расстояние между оптодами, равное 2,5 см. Для получения изолинии данные БИК-спектроскопии мониторируют в течение короткого периода времени без изменений показателей. Затем осуществляют кратковременную венозную окклюзию, мягко надавив на шею над яремной веной. Компрессия длится от 5 до 10 сек. Кратковременная венозная окклюзия приводит к увеличению ОМК. Поскольку артериальной окклюзии нет, а венозная окклюзия короткая, увеличение концентрации гемоглобина, мониторируемое методом БИК-спектроскопии, можно отнести на счет венозного МК. Относительные изменения концентраций HbO_2 и HbT можно использовать для расчета SvO_2 изучаемой ткани. Данные записываются в компьютер каждые 0,5 сек с помощью программы Onmain, разработанной University College London. Дифференциальный фактор

длины пути устанавливают согласно табл. 6–2 (измеряют точное расстояние между оптодами).

С помощью таблицы данные о Hb и HbO₂ визуально проверяют для определения точки, с которой оба показателя начинают увеличиваться. Предшествующие 10 расчетных точек (в течение 5 сек) усредняются для получения базовой изолинии (рис. 6–1). Увеличение относительно базовой изолинии высчитывается в каждой точке для следующих 5 сек (10 расчетных точек). Церебральная SvO₂ каждые 0,5 сек после окклюзии в течение 5 сек высчитывается как отношение разницы концентраций HbO₂ (ΔHbO_2) к разнице концентраций HbT (ΔHbT):

$$\text{Церебральная SvO}_2 = \frac{\Delta\text{HbO}_2}{\Delta\text{HbT}}.$$

Затем из 10 полученных значений рассчитывают среднее значение SvO₂. Полученные значения во время каждой окклюзии проверяются на наличие стабильной изолинии и плавного подъема после окклюзии. В течение примерно 1–2 мин проводят 5 последовательных окклюзий, и значение церебральной SvO₂ рассчитывают при получении среднего из 5 значений. Данный способ позволяет неинвазивно измерять SvO₂ с минимальным неудобством для пациента и возможностью повторных измерений.

Способ частичной венозной окклюзии был проверен при сравнении SvO₂, полученной из луковицы яремной вены во время катетеризации сердца и измеренной методом кооксиметрии в крови [20]. В исследовании участвовали 15 детей в возрасте от 3 мес до 14 лет (средний возраст 2 года) [20]. Церебральная SvO₂, определенная путем кооксиметрии, варьировала от 36 до 80% (в среднем 60%) [20]. Средняя разница (кооксиметрия vs БИК-спектроскопия) составила 1,5% [20]. Пределы соответствия составляли 12,8–15,9% [20]. При использовании частичной венозной окклюзии измерения были возможны практически у всех

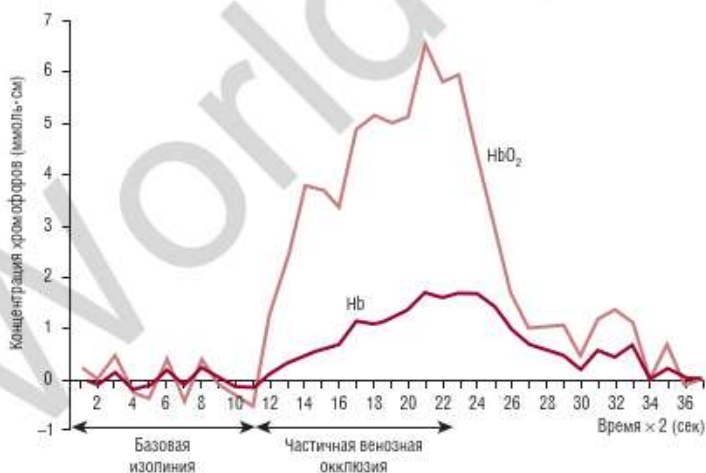


РИС. 6–1 Изменения уровня гемоглобина (Hb) и оксигемоглобина (HbO₂) после частичной венозной окклюзии. Сначала были записаны расчетные точки каждые 0,5 сек в течение 5 сек. Частичная венозная окклюзия длится от 5 до 10 сек. Данные получены с помощью прибора NIRO.

исследованных детей, включая тех, кто бодрствовал и не находился на ИВЛ, а также у больных и нестабильных. В отличие от данного способа измерения способом, описанным Wolf и соавт. [43], были возможны только у 10 из 15 исследованных пациентов, а при использовании способа наклона результаты были получены у 9 из 22 пациентов [42]. Однако значения оказались сопоставимы, даже с учетом различий в исследованных группах.

Периферическая сатурация гемоглобина кислородом в венозной крови

Периферическую SvO_2 можно измерить с помощью двух методов, использующих БИК-спектроскопию [16, 46]. Один подход заключается в измерении изменений после венозной окклюзии (см. далее). Он идентичен таковому при измерении церебральной SvO_2 и был разработан Wardle и соавт. [16] для недоношенных детей на основе метода De Blasi и соавт., используемого у взрослых пациентов [47]. При другом подходе кислород играет роль внутрисосудистого индикатора, который используют так же, как при измерении МК (см. далее) [46].

При способе с венозной окклюзией оптоды помещают на верхнюю часть руки, а расстояние между ними измеряют микрометрами. Оптоды фиксируют на месте лентой Velcro (Ohmeda). Для кратковременной венозной окклюзии используют манжету для измерения давления в области верхней части руки, ручную нагнетая в манжету воздух до 30 мм рт. ст. на 5–10 сек. Такая компрессия руки приводит к увеличению объема крови в предплечье. Поскольку окклюзия вен кратковременна, а артериальной окклюзии нет, увеличение гемоглобина в исследуемых тканях можно отнести на счет венозной крови. В начальной фазе венозной окклюзии гемоглобин накапливается в венозной крови из-за прекращения венозного кровотока, а уровень гемоглобина в кровотоке равняется уровню аккумуляции гемоглобина в тканях во время начального этапа окклюзии.

Периферическую SvO_2 рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{Периферическая } SvO_2 = \frac{\Delta HbO_2}{\Delta HbT}$$

Данные записывают и анализируют так же, как и при измерении церебральной SvO_2 , с помощью БИК-спектроскопии способом частичной венозной окклюзии.

БИК-спектроскопия измеряет ΔHbT каждые 0,5 сек (рис. 6–2). Как и при измерении церебральной SvO_2 , данные о HbT визуально проверяют для определения точки начала роста, затем из предыдущих 10 расчетных точек (в течение 5 сек) рассчитывают среднее значение для получения базовой изолинии, а подъем относительно изолинии рассчитывают в каждой точке в течение следующих 2 сек (4 расчетные точки). Как и при измерении церебральной SvO_2 , перед вычислением значения периферической SvO_2 данные после каждой окклюзии проверяют на предмет стабильной изолинии и плавного подъема после окклюзии. Проводят 5 последовательных окклюзий за период времени 1–2 мин, значением периферической SvO_2 является среднее из 5 показателей.

Измерения периферической SvO_2 способом венозной окклюзии у взрослых и детей сравнивали с данными кооксиметрии. Результаты оказались близкими [21, 22]. У 19 взрослых отмечалась значимая корреляция между измерением периферической SvO_2 с помощью

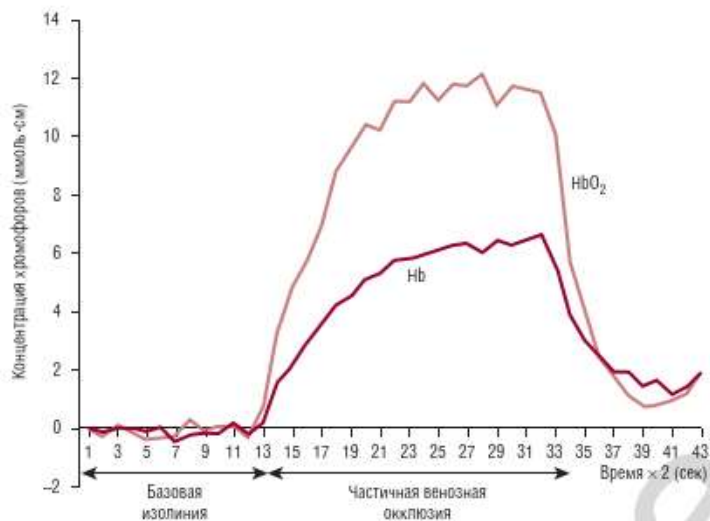


РИС. 6–2 Изменения уровня гемоглобина (Hb) и оксигемоглобина (HbO₂) после частичной венозной окклюзии предплечья. Сначала были записаны расчетные точки каждые 0,5 сек в течение 5 сек. Частичная венозная окклюзия длится от 5 до 10 сек. Данные получены с помощью прибора NIRO.

БИК-спектроскопии и поверхностной SvO₂, измеренной путем ко-оксиметрии ($r = 0,7$; $p < 0,0001$) [22]. При повторении исследования у 16 новорожденных также была обнаружена значимая корреляция ($r = 0,85$; $p < 0,0001$) [21]. В среднем различия между двумя способами измерения составили 6%, а пределы совпадения были равны 5,1–17,1% [21]. При известных SvO₂ (с использованием частичной венозной окклюзии и непрерывно-волновой БИК-спектроскопии) и SaO₂ (с использованием пульсоксиметрии) можно определить ФЭК (см. далее).

Кровоток

Для исследования МК и периферического кровотока также используют БИК-спектроскопию.

При измерении способом частичной венозной окклюзии можно рассчитать поток гемоглобина по наклону линии и значениям ΔHbT (рис. 6–3) во время первых 2 сек окклюзии, используя метод наименьших квадратов:

$$\text{Hb}_{\text{поток}} = \int \Delta\text{HbT} \times \Delta t,$$

$$\text{Кровоток} = \frac{\text{Hb}_{\text{поток}}}{[\text{Hb}]},$$

где $\text{Hb}_{\text{поток}}$ — поток гемоглобина; ΔHbT — изменение общего гемоглобина; Δt — изменение времени; $[\text{Hb}]$ — концентрация гемоглобина.

Кровоток (мл/100 мл/мин) рассчитывают путем деления $\text{Hb}_{\text{поток}}$ (мкмоль/100 мл/мин) на венозную $[\text{Hb}]$ (мкмоль/мл). Поскольку молекулярная масса гемоглобина равна 64 500, то

$$\text{Кровоток} = \frac{\text{Hb}_{\text{поток}} \times 6,45}{[\text{Hb}]}$$

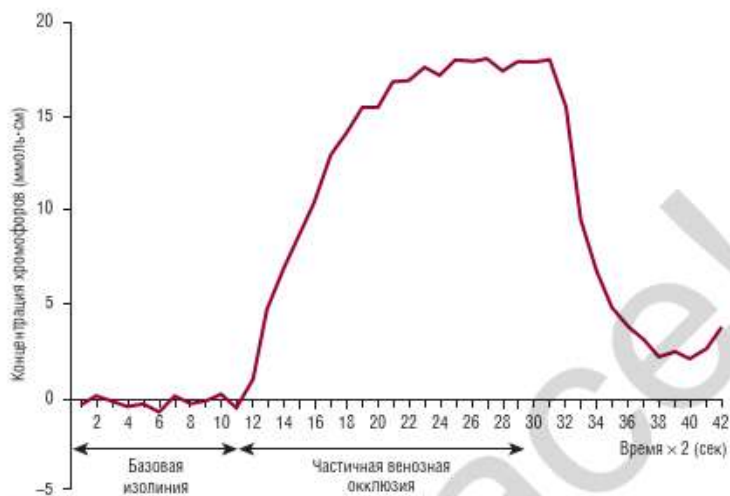


РИС. 6-3 Изменения общего гемоглобина после частичной венозной окклюзии предплечья. Сначала были записаны расчетные точки каждые 0,5 сек в течение 5 сек. Частичная венозная окклюзия длится от 5 до 10 сек. Данные получены с помощью прибора NIRO.

Альтернативный подход к измерению потока с помощью БИК-спектроскопии заключается в использовании болюса HbO_2 как недиффундирующего внутрисосудистого маркера [1, 2, 25]. При этом методе оптоды размещают на голове ребенка в теменной или лобной области на одной стороне и фиксируют лентой Velcro (Ohmeda). Минимальное расстояние между оптодами равно 2,5 см. Для получения изолинии данные БИК-спектроскопии мониторируют в течение короткого промежутка времени без изменения показателей. Измерения проводят по принципу Фика, согласно которому количество недиффундирующих внутрисосудистых маркеров, накопленных в ткани в течение времени t , равно количеству, доставленному в артериальную кровь, минус количество, отданное в венозную кровь. Если прохождение крови через головной мозг занимает менее 6 сек, то количество, эвакуированное с венозной кровью, равно нулю. Таким образом, увеличение количества тканевых маркеров равно количеству маркеров, доставленных артериальной кровью:

$$\begin{aligned} \text{Количество } \text{HbO}_2, \text{ доставленного артериальной кровью} &= \\ &= \text{Артериальный } \text{Hb}_{\text{поток}} \times \int_0^t \Delta \text{SaO}_2, \end{aligned}$$

где $\int_0^t \Delta \text{SaO}_2$ — уровень увеличения сатурации гемоглобина кислородом в артериальной крови, который измеряют с помощью пульсоксиметрии.

Уравнение выглядит так:

$$\text{Hb}_{\text{ампа}} = \frac{\Delta \text{HbO}_2}{\int_0^t \Delta \text{SaO}_2 \times \Delta t}.$$

[HbT] должна оставаться постоянной на протяжении всего измерения, следовательно, подъем HbO_2 будет сопровождаться равным снижением HHb . Для увеличения отношения сигнал/шум ΔHbO_2 заменяют на $\Delta \text{Hb}/2$, где $\Delta \text{Hb} = \text{HbO}_2 - \text{HHb}$.

Уравнение будет выглядеть так:

$$Hb_{\text{поток}} = \frac{\Delta Hb}{2 \int_0^t \Delta SaO_2 \times \Delta t},$$

где $Hb_{\text{поток}}$ — поток гемоглобина (мкмоль/л/мин); ΔHb — разница между оксигемоглобином и дезоксигемоглобином; $\int_0^t \Delta SaO_2$ — уровень увеличения сатурации гемоглобина кислородом в артериальной крови; Δt — изменение времени.

SaO_2 повышается примерно на 5% менее чем за 6 сек. Поскольку SaO_2 измеряют на периферии, а HbD — в лобной области, может существовать интервал не более 2 сек между подъемами каждого из показателей.

Поскольку молекулярная масса гемоглобина равна 64 500 и плотность ткани головного мозга 1,05, то

$$MK = \frac{Hb_{\text{поток}} \times 6,14}{[Hb]},$$

где MK — мозговой кровоток (мл/100 г/мин); $Hb_{\text{поток}}$ — поток гемоглобина (мкмоль/л/мин); $[Hb]$ — концентрация гемоглобина (г/дл).

Главный недостаток метода кислородного маркера то, что дети испытывают различную потребность в кислороде. У детей с сатурацией, близкой к 100% при дыхании комнатным воздухом или при небольшой дотации дополнительного кислорода, уровень сатурации при дополнительном назначении кислорода не может повыситься еще больше. Кроме того, детям с сатурацией, равной или близкой к 100%, болюс кислорода противопоказан.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ БЛИЗКОЙ К ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Доставка кислорода

Доставка кислорода (DO_2) — это общее количество кислорода, доставленное в ткань за 1 мин [48]. Доставку кислорода в головной мозг обычно измеряют в миллилитрах в 1 мин на 100 г ткани (мл/100 г/мин) [23]. DO_2 по всему организму можно рассчитать по формуле [23]:

$$\begin{aligned} DO_2 &= CB \times \text{Содержание кислорода в артериальной крови} = \\ &= CB \times (\text{Кислород, связанный с гемоглобином} + \text{Растворенный кислород}) = \\ &= CB \times ([Hb] \times SaO_2 \times 1,39 + \text{Растворенный кислород}), \end{aligned}$$

где CB — сердечный выброс; $[Hb]$ — концентрация гемоглобина; SaO_2 — сатурация гемоглобина кислородом в артериальной крови; 1,39 — кислородная емкость гемоглобина.

Поскольку количество растворенного гемоглобина незначительно, то DO_2 по всему организму = $CB \times [Hb] \times SaO_2 \times 1,39$, а церебральная $DO_2 = MK \times [Hb] \times SaO_2 \times 1,39$.

Аналогично

$$\begin{aligned} DO_2 \text{ в периферических тканях} &= \\ &= \text{Периферический кровоток} \times [Hb] \times SaO_2 \times 1,39. \end{aligned}$$

Факторы, определяющие доставку кислорода

Из уравнений видно, что факторами, влияющими на DO_2 к головному мозгу, являются кровоток, $[Hb]$ и SaO_2 , т.е. доставка кислорода к ор-

гану может быть неадекватной из-за сниженного кровотока даже при нормальных показателях SaO_2 и $[\text{Hb}]$.

Эффекты анемии

Несмотря на важность гемоглобина для транспорта кислорода, концентрация HbT — ненадежный показатель адекватности доставки кислорода к тканям и может неточно отражать количество кислорода в тканях [45], что было показано во многих исследованиях с использованием БИК-спектроскопии.

Лишь слабая, но статистически значимая негативная корреляция была выявлена между концентрацией гемоглобина и церебральной ФЭК у 91 недоношенного ребенка и между концентрацией гемоглобина и периферической ФЭК ($n = 94$, $r = -0,21$, $p = 0,04$) (рис. 6–4) [16, 18]. Авторы также сравнили церебральную ФЭК у недоношенных детей с анемией и без нее и относительно небольшой разницей в концентрации гемоглобина крови. Значимых различий не было [18], однако церебральная ФЭК уменьшалась сразу после гемотрансфузии, следовательно, острые изменения уровня эритроцитов могут оказывать определенное влияние [18].

У детей без клинических проявлений анемии периферическая DO_2 увеличивалась, даже когда потребление кислорода оставалось постоянным, чего не было у детей с наличием симптомов анемии [45]. Напротив, наблюдение животных и взрослых людей показало небольшое изменение церебральной SvO_2 во время гипоксии, обусловленной анемией [49, 50].

Доставка кислорода к головному мозгу

Церебральную DO_2 у недоношенных детей рассчитывают, измеряя МК [23]. Среднее значение церебральной DO_2 у детей между 24 и 41 нед гестации составило $83,2$ $\mu\text{моль}/100$ $\text{г}/\text{мин}$ (в диапазоне $33,2$ – $172,3$) [23]. Церебральная DO_2 в целом возрастает с увеличением гестационного возраста ($n = 20$, $r = 0,56$, $p < 0,012$) [23] и частично во время первых трех дней жизни (рис. 6–5) [51].

Мозговой кровоток

Средний общий МК у недоношенных детей чрезвычайно низок, но возрастает по мере увеличения гестационного возраста и после рождения

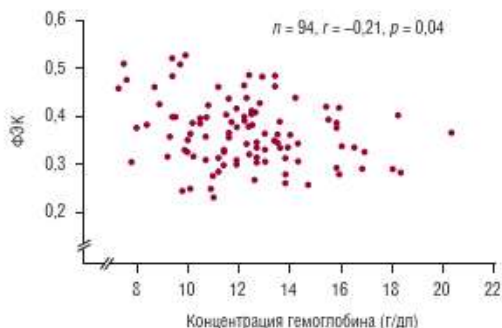


РИС. 6–4 Корреляция между концентрацией гемоглобина и периферической фракционной экстракцией кислорода (ФЭК) [Wardle et al. *Pediatr Res* 1998;44:125].

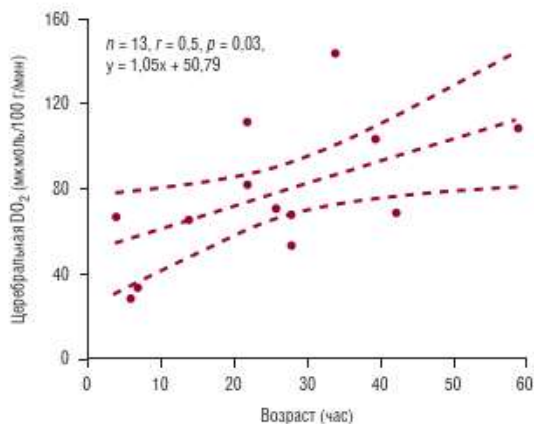


РИС. 6–5 График зависимости церебральной доставки кислорода (DO_2) от времени с момента рождения. Отмечается значимое увеличение церебральной DO_2 , продемонстрированное с помощью весового коэффициента корреляции Пирсона [Kissack CM et al. J Cereb Blood Flow Metab 2005;25:545].

[47]. Определенное с помощью БИК-спектроскопии среднее значение МК у недоношенных детей составило 9,3 мл/100 г/мин (в диапазоне 4,5–28,3) [23]. Такие же значения получены и другими авторами [1, 25, 42]. Крайне низкий МК у недоношенных детей при БИК-спектроскопии соответствует МК, измеренному с помощью метода оценки клиренса ^{133}Xe [53] и ПЭТ [54].

Значения МК менее 5 мл/100 г/мин при нормальном или близком к норме состоянии головного мозга у недоношенных детей значительно меньше 10 мл/100 г/мин, что считают пороговым для жизнедеятельности головного мозга взрослого человека [55]. Очень низкие значения значения кровотока в белом веществе мозга у недоношенных детей также свидетельствуют о наличии узкого безопасного интервала между нормой и критической ишемией головного мозга [55].

При использовании метода кислородного маркера и БИК-спектроскопии было обнаружено, что МК увеличивался в первые три дня жизни у младенцев со сроком гестации 24–31 нед [1]. У младенцев со сроком гестации 24–34 нед МК не зависел от среднего АД и уменьшался при снижении уровня CO_2 , определяемого транскутанно [25].

БИК-спектроскопию применяли для исследования влияния внутривенного введения индометацина (0,1–0,2 мг/кг) на церебральную гемодинамику и DO_2 у 13 недоношенных с ОАП [51]. 7 детей получали индометацин в виде болюсных инъекций (за 30 сек) и 6 — путем медленной инфузии (20–30 мин) [56]. У всех детей МК, DO_2 , объем кровотока и реакция кровотока на изменение уровня PaCO_2 резко снижались при применении индометацина [51]. Между эффектами быстрой и медленной инфузии существенных различий выявлено не было [56].

Периферический кровоток

Как описывалось ранее, БИК-спектроскопия позволяет измерить кровоток в предплечье способом венозной окклюзии [17, 46, 47]. С помощью данного метода De Blasi и соавт. обнаружили, что кровоток в предплечье у взрослых в покое составляет $1,9 \pm 0,8$ мл/100 мл/мин

и увеличивается после нагрузки до $8,2 \pm 2,9$ мл/100 мл/мин [47]. Эти значения коррелировали со значениями, полученными при плетизмографии предплечья [47].

Способ частичной венозной окклюзии использовали для изучения периферической DO_2 у недоношенных детей с гипотонией на сроке гестации 26–29 нед [16]. У них наблюдалась значимая корреляция между средним АД и периферическим кровотоком (рис. 6–6) [16, 57]. У недоношенных детей с выявленным нижним средним АД 25 мм рт. ст. (в диапазоне 23–27) среднее значение периферического кровотока составляло 4,6 мл/100 мл/мин (в диапазоне 3–5,97). Это значительно ниже среднего значения периферического кровотока, равного 8,3 мл/100 мл/мин (в диапазоне 6,6–10,9) у детей с более высоким средним АД 39 мм рт. ст. (в диапазоне 30–47) [16]. После лечения гипотонии среднее значение (межквартильные пределы) периферической DO_2 значимо увеличилось ($p = 0,01$) с 37,8 мкмоль/100 мл/мин (в диапазоне 25,7–59,5) до 64,2 мкмоль/100 мл/мин (в диапазоне 57,1–83,4) (рис. 6–7) [16]. Среднее значение (межквартильные пределы) потребления кислорода значимо увеличилось ($p = 0,02$) с 11,0 мкмоль/100 мл/мин (в диапазоне 9,3–21,4) до 21,7 мкмоль/100 мл/мин (в диапазоне 15,9–26,1) (см. рис. 6–7) [16].

В исследовании, изучавшем DO_2 на периферию при анемии, кровотоков в предплечье не коррелировал с объемом НвТ или объемом эритроцитов [45]. Кровоток в предплечье значимо не изменился после гемотрансфузии недоношенным детям с анемией, как с клиническими проявлениями, так и протекающей бессимптомно [45]. Однако в этом же исследовании была выявлена значимая положительная корреляция между кровотоком в предплечье и постнатальным возрастом [45].

Потребление кислорода

Потребление кислорода (VO_2) — это общее количество кислорода, потребляемого тканями за 1 мин [48], которое зависит от функционального состояния клеток тканей. Некоторые органы (например, головной мозг, печень и корковое вещество почек) имеют постоянную высокую потребность в кислороде, в то время как другие органы (например, селезенка) имеют низкую потребность в кислороде. Для не-

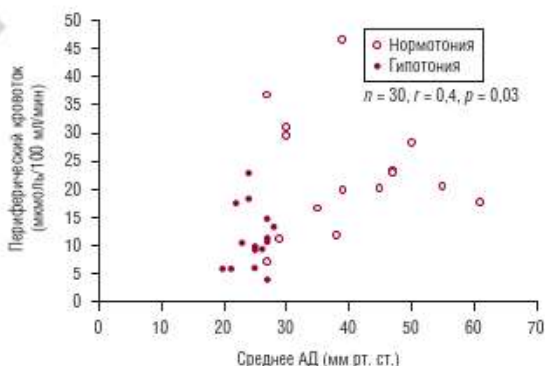


РИС. 6–6 Соотношение между средним артериальным давлением (АД) и периферическим кровотоком [Wardle et al. *Pediatr Res* 1999;45:343].

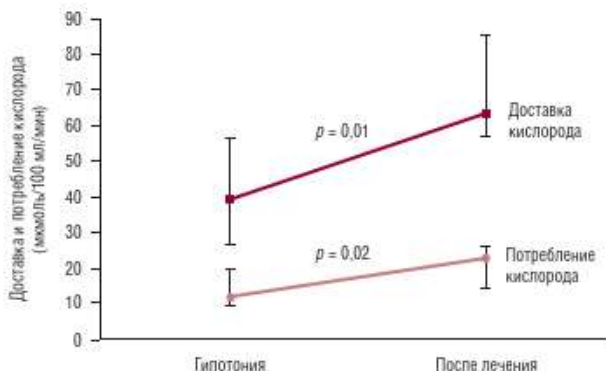


РИС. 6–7 Изменения доставки и потребления кислорода после лечения гипотонии [Wardle et al. *Pediatr Res* 1999;45:343].

которых тканей (например, скелетных мышц) потребность в кислороде вариабельна. Потребление кислорода измеряют в миллилитрах на 100 г ткани за 1 мин (мл/100 г/мин) [23].

VO_2 (церебральное и периферическое) можно рассчитать по формуле [23]:

$$VO_2 = CB \times (\text{Содержание кислорода в артериальной крови} - \text{Содержание кислорода в венозной крови}) =$$

$$= CB \times ([Hb] \times SaO_2 \times 1,39 + \text{Растворенный кислород} - [Hb] \times SvO_2 \times 1,39 + \text{Растворенный кислород}) = CB \times [Hb] \times (SaO_2 - SvO_2) \times 1,39,$$

где CB — сердечный выброс; SaO_2 — сатурация гемоглобина кислородом в артериальной крови; SvO_2 — сатурация гемоглобина кислородом в венозной крови; 1,39 — кислородная емкость гемоглобина.

Церебральное (или периферическое) $VO_2 = MK$ (или периферический кровоток) $\times [Hb] \times (SaO_2 - SvO_2) \times 1,39$.

Церебральная сатурация гемоглобина кислородом в венозной крови и потребление кислорода

В одном исследовании, комбинируя измерение MK с помощью метода оценки клиренса ^{133}Xe и оценку церебральной SvO_2 с использованием БИК-спектроскопии и наклона головы, вычисляли церебральное VO_2 , которое составило 1,0 мл/100 г/мин у 9 недоношенных детей и 1,4 мл/100 г/мин у 10 доношенных детей с асфиксией [42].

В другом исследовании для определения у 20 детей (средний срок гестации 27 нед; в пределах 24–41 нед) церебральной SvO_2 использовали БИК-спектроскопию с частичной венозной окклюзией, а для измерения MK — болюс кислорода [23]. Среднее значение церебрального VO_2 составило 0,52 мл/100 г/мин (в пределах 0,19–1,76) и увеличивалось с возрастом наряду с увеличением церебральной DO_2 (см. далее) и предположительно метаболизма в головном мозге [23].

Периферическая сатурация гемоглобина кислородом в венозной крови и потребление кислорода

БИК-спектроскопию использовали для изучения периферических SvO_2 и VO_2 у недоношенных детей. Периферическая SvO_2 при коокси-

метрии была в основном немного выше, чем при БИК-спектроскопии, это различие было наиболее значимым ($n = 16$, $r = 0,528$, $p < 0,05$) и больше заметно при высоких уровнях SvO_2 [21]. В исследовании, в котором сравнивали периферическое VO_2 у недоношенных детей с анемией перед и после гемотрансфузии, различий не было независимо от наличия симптоматики перед трансфузией [45].

Периферическое VO_2 у недоношенных детей после лечения значительно увеличивалось [16]. В данном исследовании для лечения гипотонии чаще всего назначался допамин, который, как известно, стимулирует метаболическую активность мышечной ткани.

Соотношение между использованием допамина и VO_2 изучали с использованием БИК-спектроскопии. В исследовании периферической оксигенации у недоношенных детей с гипотонией лечение объемом и/или допамином увеличивало периферические DO_2 и VO_2 , но не влияло на ФЭК [16]. Низкие дозы допамина у молодых кроликов не нарушали центральную церебральную гемодинамику и оксигенацию [58].

Фракционная экстракция кислорода

ФЭК — это количество потребленного кислорода (в %) как части доставленного [48]. Другие названия: «доля экстракции кислорода» [48], «экстракция кислорода» [52] и «фракция экстракции кислорода» [59]. ФЭК рассчитывают по следующей формуле [18, 48]:

$$\text{ФЭК} = \frac{VO_2}{DO_2},$$

где VO_2 — потребление кислорода, DO_2 — доставка кислорода.

Поскольку $VO_2 = CB \times [Hb] \times (SaO_2 - SvO_2) \times 1,39$, а $DO_2 = CB \times [Hb] \times SaO_2 \times 1,39$, то уравнение можно представить следующим образом:

$$\text{ФЭК} = \frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2}.$$

Следовательно, ФЭК можно рассчитать, если известны SaO_2 и SvO_2 . SvO_2 измеряют с помощью методов, описанных ранее, а периферическую SaO_2 — путем пульсоксиметрии.

Изменения ФЭК различны в разных органах и при разных уровнях активности [15]. Значения ФЭК для всего организма варьируют от 0,15 до 0,33% [15], т.е. организм потребляет 15–33% транспортируемого кислорода. Сердце и головной мозг имеют значительно большие значения ФЭК в активном состоянии [15].

Церебральную ФЭК можно рассчитать по формуле [18]:

$$\begin{aligned} \text{Церебральная ФЭК} &= \frac{\text{Церебральное } VO_2}{\text{Церебральная } DO_2} \\ &= \frac{MK \times [Hb] \times (SaO_2 - SvO_2) \times 1,39}{MK \times [Hb] \times SaO_2 \times 1,39} = \frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2}. \end{aligned}$$

Церебральная SaO_2 предположительно равна периферической SaO_2 , измеренной методом пульсоксиметрии.

При использовании БИК-спектроскопии и частичной венозной окклюзии у 41 недоношенного ребенка (средний срок гестации 29 нед, в пределах 27–31 нед) средняя церебральная ФЭК составила 0,292 (квадратичное отклонение равно 0,06) [18]. В данном исследовании не выявлено взаимосвязи между церебральной ФЭК и гестационным или постнатальным возрастом (в среднем 9 дней, в пределах 6–19 дней) [18]. Однако при измерении ФЭК в течение первых трех дней жизни

наблюдалось значительное снижение церебральной ФЭК между первым и вторым днями жизни, что говорит об увеличении МК и церебральной оксигенации (рис. 6–8) [14, 51, 57].

Главный определяющий фактор церебральной ФЭК — содержание CO_2 в артериальной крови [18]. В исследованиях недоношенных новорожденных была выявлена отрицательная корреляция между CO_2 в артериальной крови и церебральной ФЭК [18, 60]. Влияние CO_2 на церебральную ФЭК связано с влиянием CO_2 на МК. Среднее увеличение церебральной ФЭК при снижении CO_2 в артериальной крови составило 10,8%/кПа (в диапазоне 3,5–29) (рис. 6–9) [18]. Это значительно

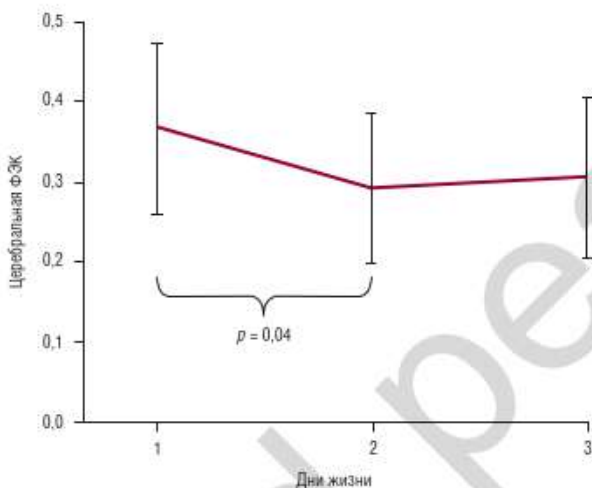


РИС. 6–8 Изменения церебральной фракционной экстракции кислорода (ФЭК) в течение первых трех дней жизни больных недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. Данные внесены в график как средние значения со стандартными отклонениями. Не выявлено значимого увеличения церебральной ФЭК между первым и вторым днями жизни [Kissack CM et al. J Cereb Blood Flow Metab 2005;25:545].

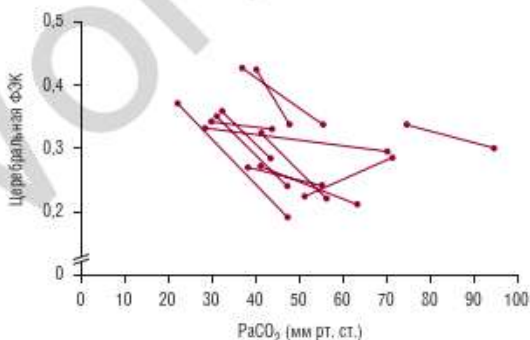


РИС. 6–9 Соотношение между церебральной фракционной экстракцией кислорода (ФЭК) и парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2). Измерения каждого пациента соединены линией [Wardle et al. J Cereb Blood Flow Metab 2000;20:272].

меньше, чем упоминаемое ранее снижение МК на 67% (в диапазоне 13–146) при снижении CO_2 в артериальной крови на 1 кПа при использовании метода оценки клиренса ^{133}Xe [61]. Это, вероятно, связано с непостоянным церебральным VO_2 [62, 63], которое может снижаться при увеличении церебральной DO_2 , индуцированной гипоканией.

Церебральная ФЭК не увеличивалась у новорожденных, которых отнесли к «гипотоникам» при сравнении с группой контроля, также не было изменений церебральной ФЭК при возвращении АД к норме после лечения (рис. 6–10, 6–11) [18]. В данном исследовании среднее АД было равно 25 мм рт. ст. (в диапазоне 24–27) [18]. Эти данные были подтверждены в других исследованиях, изучавших соотношение между средним АД и церебральной ФЭК при АД более 20 мм рт. ст. в первые три дня жизни [14, 57].

Критический уровень АД, при котором нарушается церебральная перфузия, достоверно не определен. В исследовании связи МК со средним АД критическим уровнем среднего АД считали 23,7 мм рт. ст., т.к. при среднем АД выше 23,7 мм рт. ст. МК не зависел от среднего

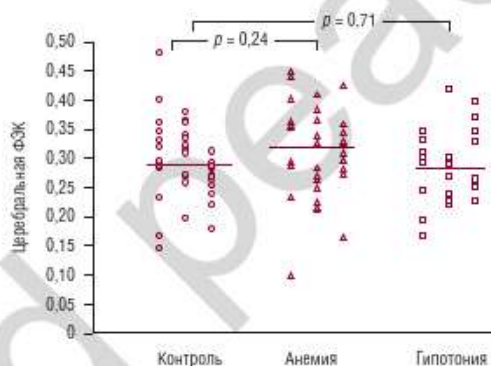


РИС. 6–10 Сравнение церебральной фракционной экстракции кислорода (ФЭК) в трех группах недоношенных детей. Горизонтальная линия — среднее значение для каждой группы [Wardle et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:272].

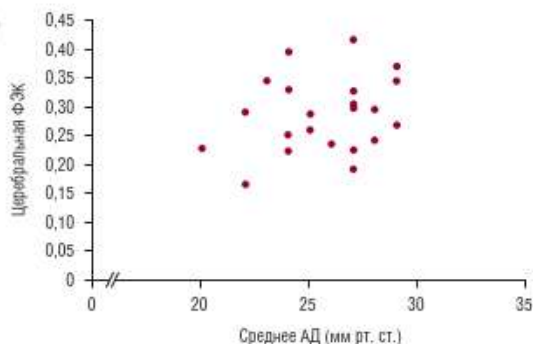


РИС. 6–11 Соотношение между церебральной фракционной экстракцией кислорода (ФЭК) и средним артериальным давлением (АД) в группе пациентов с гипотонией [Wardle et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20:272].

АД [25]. Поскольку ни одно из трех исследований не проводилось при крайне низком среднем АД, точное соотношение между церебральной оксигенацией и средним АД до сих пор неизвестно.

Обнаружено, что выброс из ЛЖ имеет слабую, но значимую корреляцию с церебральной ФЭК [14], однако такое соотношение было у 2 детей с высокой церебральной ФЭК. Из 18 детей с низким выбросом из ЛЖ, церебральная ФЭК была повышена только у 7. Интересно, что эти 7 детей имели также гипоканию [14]. Это подтверждает, что выброс из ЛЖ, который может снижаться при гипоксической ишемии миокарда и гиповолемии, не является независимым индикатором, определяющим церебральную ФЭК. По-видимому, церебральная ФЭК повышается при низком выбросе из ЛЖ и гипокании. Ни у одного ребенка не было повреждения белого вещества головного мозга. Тем не менее данные исследования подтверждают, что гипокания — важная причина повреждения головного мозга. Также становится весомым предположение о том, что механизм повреждения при гипокании связан с вазоконстрикцией и церебральной гипоперфузией.

Взаимосвязь доставки и потребления кислорода

Взаимосвязь между DO_2 и VO_2 описана на бифазной модели (рис. 6–12), впервые предложенной Cain при работе с собаками [64], и затем подтверждена в экспериментах на других животных моделях [65] и в клинике у взрослых пациентов в критическом состоянии [66, 67], но не у недоношенных детей. Во время фаз В–С по мере увеличения метаболических потребностей или уменьшения доставки кислорода ФЭК увеличивается для поддержания аэробного метаболизма, а потребление остается независимым от доставки (рис. 6–13) [48]. В точке В, названной критической точкой DO_2 , достигается максимальная ФЭК [48]. В фазе А–В, когда VO_2 зависит от DO_2 , любое дальнейшее увеличение VO_2 или уменьшение DO_2 ведет к гипоксии тканей [48].

Клиническое значение данной модели заключается в том, что возможна аккомодация тканей, органов или индивидов к довольно

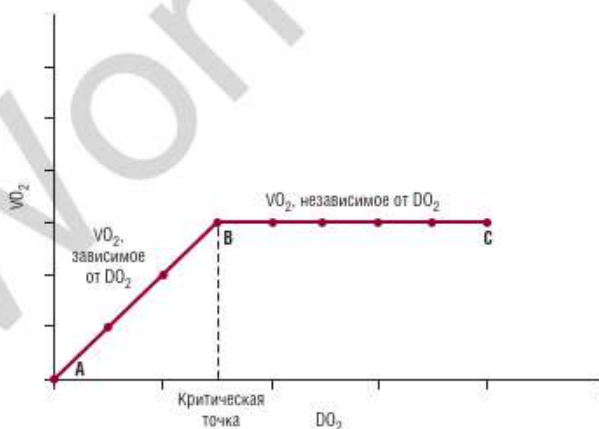


РИС. 6–12 Бифазная модель доставки кислорода (DO_2) и потребления кислорода (VO_2).

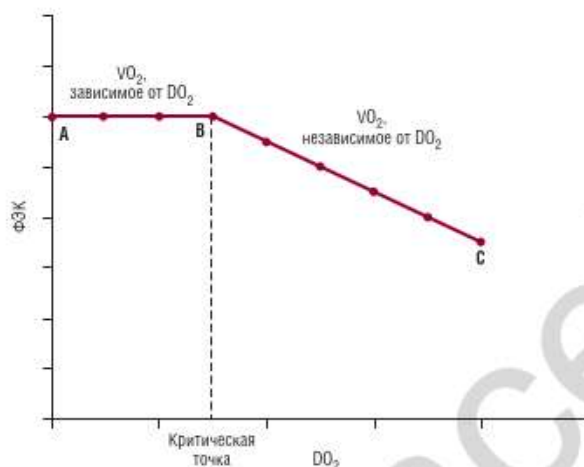


РИС. 6–13 Бифазная модель соотношения между доставкой кислорода (DO_2) и фракционной экстракцией кислорода (ФЭК). VO_2 — потребление кислорода.

большим изменением DO_2 без изменения функций или критического повреждения, пока DO_2 резко снижена. Одним из возможных механизмов компенсации тканей является увеличение ФЭК. Точный механизм этого неизвестен. Поскольку диффузия кислорода в тканях — полностью пассивный процесс, есть предположение, что увеличение экстракции кислорода достигается путем дилатации и образования новых капилляров [59]. Однако в исследованиях, изучавших эту гипотезу, дилатация капилляров была небольшой либо вообще отсутствовала [68–70]. Согласно теоретической модели, нарушения диффузной способности мембран могут приводить к увеличению экстракции кислорода [59]. Другой вероятный механизм — изменение диссоциации HbO_2 . По мере уменьшения давления кислорода в артериальной крови средство кислорода к гемоглобину резко снижается по сигмовидной кривой. Более того, средство кислорода к гемоглобину зависит от pH, что наблюдается при местной гипоксии с последующим ацидозом.

Бифазная модель основана на предположении, что VO_2 остается постоянным во время фазы В–С. Однако *in vivo* ситуация, вероятно, более сложная. VO_2 изменяет DO_2 при нормальных физиологических условиях, а DO_2 , вероятно, изменяется для поддержания баланса между доставкой и потреблением, пока не будет достигнута точка критического снижения DO_2 . В этот момент дальнейшее снижение DO_2 приводит к падению VO_2 и снижению метаболизма, но не к повреждению ткани, изначально подвергшейся гипоксии.

Ранняя постнатальная адаптация

Последовательные измерения с использованием БИК-спектроскопии оказались полезны при изучении постнатальной адаптации у недоношенных детей. Есть некие доказательства того, что в первые дни жизни DO_2 увеличивается: церебральная ФЭК снижается [14], увеличиваются СВ [71], системное давление [72] и МК [1]. TOI в первые три дня жизни повышается [73]. Эти наблюдения говорят о том, что

ребенок особенно уязвим для сниженной церебральной DO_2 в первый день жизни, и подчеркивают важность осторожного восстановления жизненных функций и необходимость поддержания физиологической стабильности в первые часы жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meek JH, Tyszczuk L, Elwell CE and Wyatt JS: Cerebral blood flow increases over the first three days of life in extremely preterm neonates. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 78:1998; F33–F37.
2. Meek JH, Tyszczuk L, Elwell CE and Wyatt JS: Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 81:1999; F15–F18.
3. Ijichi S, Kusaka T and Isobe K, et al.: Developmental changes of optical properties in neonates determined by near-infrared time resolved spectroscopy. *Pediatr Res.* 58:2005; 568–573.
4. Dani C, Bertini G and Reali MF, et al.: Brain hemodynamic changes in preterm infants after maintenance dose caffeine and aminophylline treatment. *Biol Neonate.* 78:2000; 27–32.
5. Urlberger B, Pichler G and Gradnitzer E, et al.: Changes in cerebral blood volume and cerebral oxygenation during periodic breathing in term infants. *Neuropediatrics.* 31:2000; 75–81.
6. Jöbsis FF, Keizer JH, LaManna JC and Rosenthal M: Reflectance spectrophotometry of cytochrome aa3 in vivo. *J Appl Physiol.* 43:1977; 858–872.
7. Irwin MS, Thorniley MS, Dore CJ and Green CJ: Near infra-red spectroscopy: a non-invasive monitor of perfusion and oxygenation within the microcirculation of limbs and flaps. *Br J Plast Surg.* 48:1995; 14–22.
8. Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B and Wilson JR: Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol.* 77:1994; 2740–2747.
9. Stankovic MR, Maulik D and Rosenfeld W, et al.: Role of frequency domain optical spectroscopy in the detection of neonatal brain hemorrhage — a newborn piglet study. *J Matern Fetal Med.* 9:2000; 142–149.
10. Tsuji M, duPlessis A and Taylor G, et al.: Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets. *Pediatr Res.* 44:1998; 591–595.
11. Fantini S, Hueber D and Franceschini MA, et al.: Non-invasive optical monitoring of the newborn piglet brain using continuous-wave and frequency-domain spectroscopy. *Phys Med Biol.* 44:1999; 1543–1563.
12. Alfano RR, Demos SG and Galland P, et al.: Time-resolved and nonlinear optical imaging for medical applications. *Ann NY Acad Sci.* 838:1998; 14–28.
13. Kissack CM, Garr M, Wardle SP and Weindling AM: Postnatal changes in cerebral oxygen extraction in the preterm infant are associated with intraventricular haemorrhage and haemorrhagic parenchymal infarction but not periventricular leukomalacia. *Pediatr Res.* 56:2004; 111–116.
14. Kissack CM, Garr R, Wardle SP and Weindling AM: Cerebral fractional oxygen extraction in very low birth weight infants is high when there is low left ventricular output and hypocarbia but is unaffected by hypotension. *Pediatr Res.* 55:2004; 400–405.
15. Wardle SP, Yoxall CW and Weindling AM: Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass. *Arch Dis Child.* 78:1998; 26–32.
16. Wardle SP, Yoxall CW and Weindling AM: Peripheral oxygenation in hypotensive preterm babies. *Pediatr Res.* 45:1999; 343–349.
17. Wardle SP and Weindling AM: Peripheral oxygenation in preterm infants. *Clin Perinatol.* 26:1999; 947–966.
18. Wardle SP, Yoxall CW and Weindling AM: Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab.* 20:2000; 272–279.
19. Wardle SP and Weindling AM: Peripheral fractional oxygen extraction and other measures of tissue oxygenation to guide blood transfusions in preterm infants. *Semin Perinatol.* 25:2001; 60–64.
20. Yoxall CW, Weindling AM, Dawani NH and Peart I: Measurement of cerebral venous oxyhemoglobin saturation in children by near-infrared spectroscopy and partial jugular venous occlusion. *Pediatr Res.* 38:1995; 319–323.
21. Yoxall CW and Weindling AM: The measurement of peripheral venous oxyhemoglobin saturation in newborn infants by near infrared spectroscopy with venous occlusion. *Pediatr Res.* 39:1996; 1103–1106.

22. Yoxall CW and Weindling AM: Measurement of venous oxyhaemoglobin saturation in the adult human forearm by near infrared spectroscopy with venous occlusion. *Med Biol Eng Comput.* 35:1997; 331–336.
23. Yoxall CW and Weindling AM: Measurement of cerebral oxygen consumption in the human neonate using near infrared spectroscopy: cerebral oxygen consumption increases with advancing gestational age. *Pediatr Res.* 44:1998; 283–290.
24. Meek JH, Elwell CE and McCormick DC, et al.: Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 81:1999; F110–F115.
25. Tysczuk L, Meek J, Elwell C and Wyatt JS: Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics.* 102 (2, Pt 1):1998; 337–341.
26. Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS and Reynolds EO: Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Bioch Biophys Acta.* 933:1988; 184–192.
27. Mendelson Y, Kent JC, Mendelson Y and Kent JC: Variations in optical absorption spectra of adult and fetal hemoglobins and its effect on pulse oximetry. *IEEE Trans Biomed Eng.* 36:1989; 844–848.
28. van der ZP, Cope M and Arridge SR, et al.: Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. *Adv Exp Med Biol.* 316:1992; 143–153.
29. Duncan A, Meek JH and Clemence M, et al.: Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Pphys Med Biol.* 40:1995; 295–304.
30. Duncan A, Meek JH and Clemence M, et al.: Measurement of cranial optical pathlength as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatr Res.* 39:1996; 889–894.
31. Delpy DT, Arridge SR and Cope M, et al.: Quantitation of pathlength in optical spectroscopy. *Adv Exp Med Biol.* 248:1989; 41–46.
32. Essenpreis M, Cope M, Elwell CE, Arridge SR, van der ZP and Delpy DT: Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the log slope in time-resolved tissue spectroscopy. *Adv Exp Med Biol.* 333:1993; 9–20.
33. Naulaers G, Morren G and Van Huffel S, et al.: Measurement of tissue oxygenation index during the first three days in premature born infants. *Adv Exp Med Biol.* 510:2003; 379–383.
34. Naulaers G, Cossey V and Morren G, et al.: Continuous measurement of cerebral blood volume and oxygenation during rewarming of neonates. *Acta Paediatr.* 93:2004; 1540–1542.
35. Dullenkopf A, Kolarova A, Schulz G, Frey B, Baenziger O and Weiss M: Reproducibility of cerebral oxygenation measurement in neonates and infants in the clinical setting using the NIRO 300 oximeter. *Pediatr Crit Care Med.* 6:2005; 378–379.
36. Weiss M, Dullenkopf A, Kolarova A, Schulz G, Frey B and Baenziger O: Near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation reading in neonates and infants is associated with central venous oxygen saturation. *Paediatr Anaesth.* 15:2005; 102–109.
37. Quaresima V, Sacco S, Totaro R and Ferrari M: Noninvasive measurement of cerebral hemoglobin oxygen saturation using two near infrared spectroscopy approaches. *J Biomed Opt.* 5:2000; 201–205.
38. Henson LC, Calalang C, Temp JA and Ward DS: Accuracy of a cerebral oximeter in healthy volunteers under conditions of isocapnic hypoxia. *Anesthesiology.* 88:1998; 58–65.
39. Kurth CD, Levy WJ and McCann J: Near-infrared spectroscopy cerebral oxygen saturation thresholds for hypoxia–ischemia in piglets. *J Cereb Blood Flow Metab.* 22:2002; 335–341.
40. Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T and Stoddart HF: Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo. *Anesth Analg.* 82:1996; 269–277.
41. Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM and Nicolson SC: Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology.* 93:2000; 947–953.
42. Skov I, Pryds O, Greisen G and Lou H: Estimation of cerebral venous saturation in newborn infants by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res.* 33:1993; 52–55.
43. Wolf M, Duc G, Keel M, Niederer P, von Siebenthal K and Bucher HU: Continuous non-invasive measurement of cerebral arterial and venous oxygen saturation at the bedside in mechanically ventilated neonates. *Crit Care Med.* 25:1997; 1579–1582.

44. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE and Goldstone JC: Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth.* 82:1999; 418–426.
45. Wardle SP, Yoxall CW, Crawley E and Weindling AM: Peripheral oxygenation and anaemia in preterm babies. *Pediatr Res.* 44:1998; 125–131.
46. Edwards AD, Richardson C and van der ZP, et al.: Measurement of hemoglobin flow and blood flow by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol.* 75:1993; 1884–1889.
47. De Blasi RA, Ferrari M, Natali A, Conti G, Mega A and Gasparetto A: Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol.* 76:1994; 1388–1393.
48. Leach RM and Treacher DF: The pulmonary physician in critical care 2: oxygen delivery and consumption in the critically ill. *Tborax.* 57:2002; 170–177.
49. Borgstrom L, Johannsson H and Siesjo BK: The influence of acute normovolemic anemia on cerebral blood flow and oxygen consumption of anesthetized rats. *Acta Physiol Scand.* 93:1975; 505–514.
50. Paulson OB, Parving HH, Olesen J and Skinhoj E: Influence of carbon monoxide and of hemodilution on cerebral blood flow and blood gases in man. *J Appl Physiol.* 35:1973; 111–116.
51. Kissack CM, Garr R and Wardle SP, et al.: Cerebral fractional oxygen extraction is inversely correlated with oxygen delivery in the sick, newborn, preterm infant. *J Cereb Blood Flow Metab.* 25:2005; 545–553.
52. Greisen G: Cerebral blood flow and energy metabolism in the newborn. *Clin Perinatol.* 24:1997; 531–546.
53. Pryds O, Greisen G, Skov LL and Friis-Hansen B: Carbon dioxide-related changes in cerebral blood volume and cerebral blood flow in mechanically ventilated preterm neonates: comparison of near infrared spectrophotometry and ¹³³Xenon clearance. *Pediatr Res.* 27:1990; 445–449.
54. Altman DI, Powers WJ, Perlman JM, Herscovitch P, Volpe SL and Volpe JJ: Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. *Ann Neurol.* 24:1988; 218–226.
55. Volpe JJ: Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res.* 50:2001; 553–562.
56. Edwards AD, Wyatt JS and Richardson C, et al.: Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet.* 335:1990; 1491–1495.
57. Victor S, Weindling AM, Appleton RE, Beirne M and Marson AG: Relationship between blood pressure, electroencephalograms, cerebral fractional oxygen extraction and peripheral blood flow in very low birth weight newborn infants. *Pediatr Res.* 59:2006; 314–319.
58. Koyama K, Mito T, Takashima S and Suzuki S: Effects of phenylephrine and dopamine on cerebral blood flow, blood volume, and oxygenation in young rabbits. *Pediatr Neurol.* 6:1990; 87–90.
59. Hayashi T, Watabe H and Kudomi N, et al.: A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiologic interpretation of quantitative cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen. *J Cereb Blood Flow Metab.* 23:2003; 1314–1323.
60. Victor S, Appleton RE, Beirne M, Marson AG and Weindling AM: Effect of carbon dioxide on background cerebral electrical activity and fractional oxygen extraction in very low birth weight infants just after birth. *Pediatr Res.* 58:2005; 579–585.
61. Greisen G and Trojaborg W: Cerebral blood flow, PaCO₂ changes, and visual evoked potentials in mechanically ventilated, preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 76:1987; 394–400.
62. Rosenberg AA: Response of the cerebral circulation to profound hypocarbia in neonatal lambs. *Stroke.* 19:1988; 1365–1370.
63. Rosenberg AA: Response of the cerebral circulation to hypocarbia in postasphyxia newborn lambs. *Pediatr Res.* 32:1992; 537–541.
64. Cain SM: Oxygen supply dependency in the critically ill – a continuing conundrum. *Adv Exp Med Biol.* 317:1992; 35–45.
65. Adams RP, Dieleman LA and Cain SM: A critical value for O₂ transport in the rat. *J Appl Physiol.* 53:1982; 660–664.
66. Mohsenifar Z, Goldbach P, Tashkin DP and Campisi DJ: Relationship between O₂ delivery and O₂ consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 84:1983; 267–271.
67. Astiz ME, Rackow EC, Falk JL, Kaufman BS and Weil MH: Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med.* 15:1987; 26–28.
68. Berezcki D, Wei L and Otsuka T, et al.: Hypoxia increases velocity of blood flow through parenchymal microvascular systems in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 13:1993; 475–486.

69. Pinard E, Engrand N and Seylaz J: Dynamic cerebral microcirculatory changes in transient forebrain ischemia in rats: involvement of type I nitric oxide synthase. *J Cereb Blood Flow Metab.* 20:2000; 1648–1658.
70. Seylaz J, Charbonne R and Nanri K, et al.: Dynamic in vivo measurement of erythrocyte velocity and flow in capillaries and of microvessel diameter in the rat brain by confocal laser microscopy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 19:1999; 863–870.
71. Evans N and Kluckow M: Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 74:1996; F88–F94.
72. Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C and McIntosh N: Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev.* 56:1999; 151–165.
73. Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P and Devlieger H: Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 87:2002; F189–F192.

Глава 7

Усовершенствованные методы магнитно-резонансной томографии у новорожденных при гемодинамически обусловленном повреждении головного мозга

Ashok Panigrahy • Stefan Blüm

Инкубатор для новорожденных, совместимый с магнитно-резонансным томографом

Диффузно-взвешенная и диффузно-тензорная магнитно-резонансная томография

Количественная протонная магнитно-резонансная спектроскопия

Перфузионная магнитно-резонансная томография

Функциональная магнитно-резонансная томография

В этой главе обсуждены последние достижения МРТ, особое внимание уделено оценке гемодинамики и гипоксически-ишемическому повреждению головного мозга у тяжело больных недоношенных и доношенных новорожденных. Для оценки острого гипоксически-ишемического повреждения мозга новорожденного в клинике применяют диффузную МРТ (как диффузно-взвешенную, так и диффузно-тензорную) и магнитно-резонансную спектроскопию (МРС). Использование перфузионной МРТ и функциональной МРТ — предмет современных исследований прямой и неинвазивной оценки МК и функций головного мозга соответственно. Каждый раздел главы представляет собой краткое описание метода и обсуждение его роли в оценке различных повреждений головного мозга новорожденных, вызванных гипотонией или остановкой сердца.

ИНКУБАТОР ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, СОВМЕСТИМЫЙ С МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫМ ТОМОГРАФОМ

Обследование с помощью МРТ недоношенных и доношенных новорожденных в критическом состоянии затруднительно, т.к. необходи-

мы постоянный, надежный и эффективный мониторинг и поддержка функционирования дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также водно-электролитного и терморегуляторного гомеостаза в течение всего исследования. Для этого нужно было создать на базе ОИТН условия для проведения МРТ либо обеспечить диагностические отделения возможностью проводить интенсивную терапию новорожденных.

Было принято решение обеспечить непрерывную интенсивную терапию, включая мониторинг и полную клиническую поддержку для тяжелобольных недоношенных и доношенных новорожденных во время проведения МРТ. Для этого использовали одобренный FDA совместимый с аппаратом МРТ инкубатор (Lammers Medical Technology, Lübeck, Germany) и системы мониторинга [1].

Кроме того, производители аппаратов МРТ часто предоставляют только стандартные магнитно-резонансные катушки для головы, используемые у взрослых. Однако такое оборудование дает низкое качество изображения у детей, особенно у новорожденных. Катушки, подходящие под размер тела новорожденного, дают более контрастное изображение и имеют более высокое отношение сигнал/шум. Повышенное отношение сигнал/шум, в свою очередь, можно использовать для уменьшения времени сканирования и увеличения разрешения изображения.

При использовании совместимого с аппаратом МРТ инкубатора с регулируемым потоком воздуха, температурой и влажностью, устройствами для мониторинга и ИВА и специализированными встроенными катушками для головы и тела (Advanced Imaging Research Inc., Cleveland, Ohio, USA) была обеспечена безопасная и контролируемая среда для тяжелобольных недоношенных и доношенных новорожденных (рис. 7–1). Также было установлено, что использование специализированных объединенных катушек для головы и тела новорожденных повышает качество МРТ [1].

ДИФFUЗНО-ВЗВЕШЕННАЯ И ДИФFUЗНО-ТЕНЗОРНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Диффузно-взвешенная и диффузно-тензорная МРТ — два основных метода визуализации. Диффузно-взвешенная МРТ основана на микроскопическом движении молекул воды в тканях головного мозга [2]. Диффузно-тензорная МРТ [3–5] использует диффузно-взвешенные изображения для формирования более полной картины диффузии воды, включая количественные параметры, которые коррелируют с процессом миелинизации в развивающемся головном мозге [5, 6]. Одним из количественных параметров является внешний коэффициент диффузии. Этот коэффициент — инструмент и параметр, независимый от результатов МРТ.

Диффузно-взвешенную МРТ можно использовать для оценки состояния новорожденных с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга и перивентрикулярного белого вещества, для картирования трактов белого вещества, поскольку движение воды по волокнам прерывается белым веществом [7, 8], а также для создания трактографических данных с целью оценки определенных трактов (например, зрительной лучистости) у новорожденного (рис. 7–2, цветная вкладка).



А



Б



В

РИС. 7-1 (А) Инкубатор, совместимый с МРТ, для физиологического мониторинга. Обратите внимание на специализированную катушку для головы новорожденных. (Б) T_2 -взвешенная МРТ в режиме FSE (слева), МРТ в режиме FLAIR (в центре) и МРТ в режиме однотактного FSE (справа). (В) Отношение сигнал/шум на МРТ, полученных у двухмесячных новорожденных с помощью специализированной катушки и стандартной катушки. Флуктуационный шум сигнала при 0 ppm почти в 3 раза выше, чем при использовании стандартной катушки для головы. NAA — N-ацетил-аспартат; ppm — частей на миллион; Гл — глутамат/глутамин; Кр — креатин; Mio — миоинозитол.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ПРОТОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ

Сигнал, используемый в МРТ для создания анатомических карт, создается преимущественно ядром водорода, т.е. протоном (^1H), из молекул воды (H_2O). В отличие от МРТ протонная МРС анализирует сигнал протонов, атакуемых другими молекулами.

У новорожденных с ишемическим повреждением головного мозга в результате гипоксии может быть обнаружено с помощью МРС раннее острое повреждение, когда диффузная и традиционная визуализация еще не могут его выявить [9–15]. В первые 24 час с момента повреждения МРС может выявить увеличение уровня лактата в коре головного мозга или базальных ганглиях, соответствующих повреждению. Пониженный уровень N-ацетил-аспартата и повышенные уровни глутамата/глутаминина обычно определяют после 24 час (рис. 7–3). МРС играет важную роль в оценке перинатального повреждения белого вещества головного мозга в острой фазе повреждения, когда уровень лактата повышается, затем снижается уровень N-ацетил-аспартата и повышаются уровни глутамата/глутаминина. Знание изменений этих метаболитов необходимо для интерпретации патологических случаев [9–15].

Аномальное резкое повышение уровней метаболитов также возможно после приема алкоголя, применения некоторых диет (например, появление кетонных тел, в частности ацетона, после кетонной диеты [16] или после использования большого количества таких препаратов, как маннитол или пропилен-гликолевый растворитель для лекарств) (рис. 7–4).

ПЕРФУЗИОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Существует три основных способа измерения церебральной перфузии. Первый — введение контрастных веществ, которые изменяют магнитную восприимчивость крови и, соответственно, сигнал МРТ. Второй — артериальная спин-маркировка (АСМ), при которой артериальную кровь маркируют магнитными частицами до ее попадания в головной мозг, что позволяет измерить количество доставленной к ткани крови [17–19]. Третий способ основан на эффекте, зависящем от уровня оксигенации крови (УОК), при котором колебания уровня оксигенации проявляются изменением сигнала МРТ. Каждый из способов чувствителен к определенным состояниям перфузии. Способ введения контрастного вещества обеспечивает лучшее измерение объема церебральной крови, АСМ наиболее эффективна в оценке МК, а УОК наиболее чувствителен к локальным изменениям оксигенации. Использование УОК для функциональной МРТ подробно описано в конце данной главы.

В качестве контрастного вещества при перфузионной МРТ используют гадолиний — парамагнитное вещество, не проникающее через интактный (неповрежденный) гематоэнцефалический барьер. Гадолиний вводят внутривенно, затем получают чувствительные T_2 -взвешенные изображения (рис. 7–5, цветная вкладка). Когда контрастное вещество проходит через ткани головного мозга, создается разница магнитных полей между кровеносными сосудами, заполненными

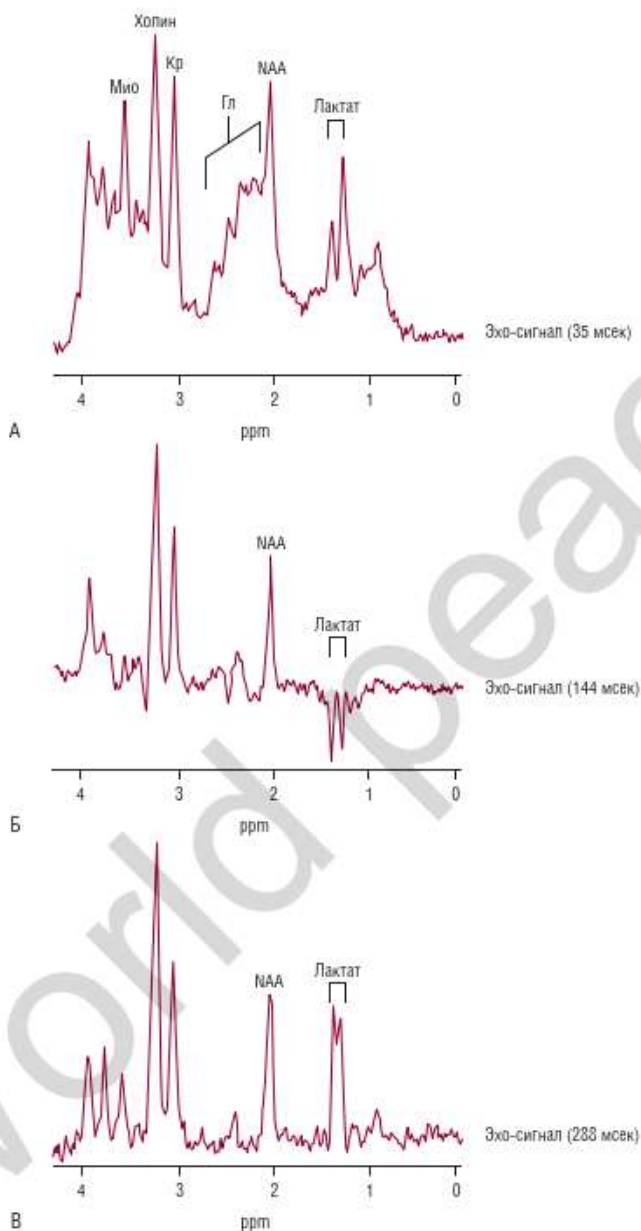


РИС. 7-3 Одновоксельная протонная МРС базальных ганглиев доношенного новорожденного с гипоксически-ишемическим повреждением. (А) Спектр при короткой задержке эхо-сигнала (35 мсек); видны пик миоинозитола (Мио), пик глутамата/глутамина (Гл) после снижения пика N-ацетиласпартата (NAA) и двойное повышение уровня лактата, следующее за пиком липидов. (Б) Спектр при длительной задержке эхо-сигнала (144 мсек); видны двойной перевернутый пик лактата и снижение NAA, но без визуализации миоинозитола, глутамата и липидов. (В) Спектр при еще более длительной задержке эхо-сигнала (288 мсек), подобен спектру на (Б), за исключением возвращения в прежнее положение двойного пика лактата. рррт — частей на миллион; Кр — креатин.

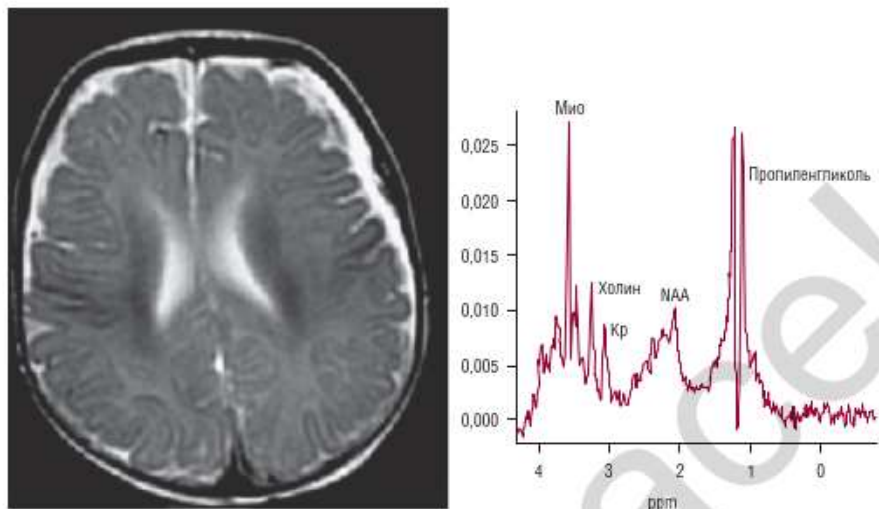


РИС. 7–4 Протонная МРС с короткой задержкой эхо-сигнала серого вещества затылочной области у доношенного новорожденного (постконцептуальный возраст 50 нед). Спектр указывает на пик пропиленгликоля из-за растворителя, используемого в препарате, назначенном пациенту. NAA — N-ацетил-аспартат; ppm — частей на миллион; Кр — креатин; Mio — миоинозитол.

контрастным веществом, и окружающими тканями головного мозга. Серию перфузионных МРТ используют для создания кривых активности сигнала интенсивность/время и вычисления относительного объема церебральной крови, относительного МК и времени прохождения. Исследование, в котором использовали чувствительность МРТ с контрастированием, показало, что карты относительного МК можно использовать главным образом для более зрелых новорожденных [19]. Авторы обнаружили, что относительный МК был выше в структурах серого вещества. Действительно, в зависимости от времени получения перфузионной МРТ, которую проводили в связи с острым гипоксическим поражением, увеличивался относительный поток крови в зоне острого инфаркта, что, возможно, связано с усиленной перфузией или возрастанием уровня метаболизма (рис. 7–6).

Пульсовая или непрерывная АСМ [20–22] позволяет количественно оценить церебральную перфузию без использования экзогенных контрастных веществ (см. рис. 7–6). Во время пульсовой АСМ карта перфузии формируется в соответствии с математическими формулами, затем вычисляют разницу в интенсивности сигналов между маркированными и немаркированными изображениями и устанавливают связь этой разницы с регионарным МК. При непрерывной АСМ используют аналогичный порядок действий, за исключением того, что кровь маркируют в течение более длительного периода времени на меньшем участке ткани.

В одном исследовании пульсовую АСМ использовали для дооперационного измерения МК у 25 детей с ВПС [23]. Средний уровень МК в этой когорте достигал $19,7 \pm 9,1$ мл/100 г/мин. Данное значение далеко от значения, выявленного в исследовании здоровых доношенных де-

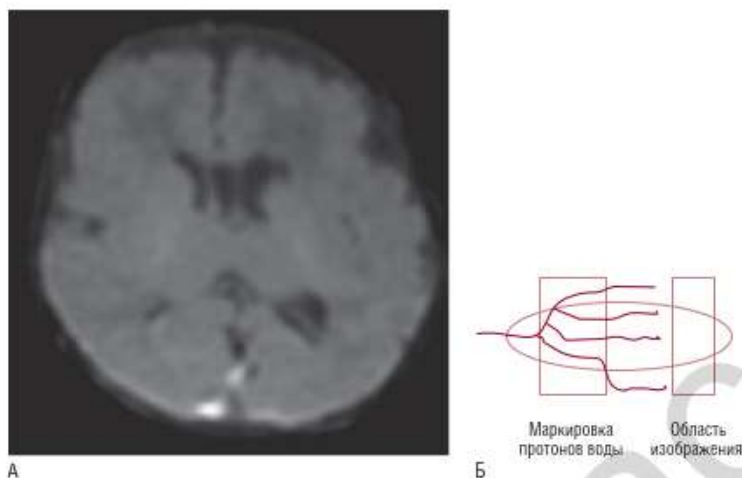


РИС. 7–6 (А) Необработанное изображение при АСМ, полученное во время МРТ в режиме FAIR у доношенного новорожденного, указывающее на образование локальной полости вблизи лобного рога. Обратите внимание на высокий сигнал в прямом и сагитальном синусе вблизи их слияния, а также на то, что интенсивность сигнала от перивентрикулярного и глубокого белого вещества относительно коры снижена. (Б) На диаграмме показано, как артериальная кровь маркируется радиочастотным импульсом. Затем она попадает в область изображения, где ее намагниченность изменяет интенсивность сигнала.

тей ($50,0 \pm 3,4$ мл/100 г/мин), в котором рассчитывали МК с помощью метода оценки клиренса ^{133}Xe [24]. В исследовании новорожденных с врожденными пороками сердца [23] ПВА была обнаружена в 28% случаев (у 7 из 25 новорожденных) и ассоциировалась со снижением уровня МК. Для оценки регионарной церебральной перфузии была проведена АСМ во время МРТ с напряженностью магнитного поля 3 Тл [25]. В данном исследовании перфузия базальных ганглиев (30–39 мл/100 г/мин) была выше, чем перфузия коркового серого вещества головного мозга (16–19 мл/100 г/мин) или белого вещества головного мозга (10–15 мл/100 г/мин).

Известно, что у новорожденных, страдающих от ишемического повреждения головного мозга, при МРТ часто обнаруживают некроз белого вещества головного мозга — как у недоношенных, так и у доношенных детей с ВПС [26]. В анализе патологии нервной системы 38 детей, умерших после оперативного вмешательства на сердце, обсуждали ряд вопросов, связанных с тяжестью и типами повреждения головного мозга, с применением аппарата искусственного кровообращения (АИК), глубокой гипотермией в условиях остановки кровообращения и возрастом детей на момент операции. У всех детей, умерших после операции на сердце (независимо от ее типа), повреждения белого вещества головного мозга (ПВА или диффузный глиоз) были более значимыми с точки зрения тяжести и распространенности и опережали повреждения серого вещества головного мозга. Типы повреждений головного мозга не были связаны с возрастом (в пределах временных рамок анализа), за исключением детей, у которых развилась острая ПВА как после закрытой операции, так и после использования АИК и остановки кровообращения (у 14 из 38 детей; 34%). В данном анализе

младших детей (средний возраст в момент смерти 13 сут) сравнивали с не пострадавшими детьми (средний возраст в момент смерти 42,5 сут) ($p = 0,031$). Вероятно, в неонатальном периоде, но не позже существует риск острой ПВЛ даже у доношенных новорожденных. Возможно, это отражает уязвимость незрелого (еще не миелинизированного) белого вещества головного мозга для гипоксии и ишемии.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Метод функциональной МРТ был впервые представлен в 1992 г. Ogawa и соавт. [27] и Kwong и соавт. [28] при проведении последовательных МРТ. Используя высокую чувствительность МРТ, они смогли увидеть временные изменения магнитно-резонансного сигнала, вызванные гемодинамическими изменениями, когда возрастной кровоток доставлял к тканям большее количество кислорода. Увеличение содержания кислорода в венозной крови приводило к уменьшению градиента магнитной восприимчивости между капиллярным компонентом и окружающей паренхимой. В результате такого эффекта, известного как эффект, зависимый от УОК, магнитно-резонансный сигнал возрастает при уменьшении T_2 -спинового преобразования.

Визуализацию на основе УОК-зависимого эффекта широко используют в качестве неинвазивного метода обнаружения изменений уровня кровотока, связанных с активацией различных участков головного мозга. УОК-зависимый магнитно-резонансный сигнал начинает появляться примерно через 1 сек от начала действия, например движения руки, и достигает своего максимума примерно через 4 сек, оставаясь на этом уровне в течение совершения всего действия. УОК изменяет магнитно-резонансный сигнал на 3–7% в зависимости от напряжения магнитного поля магнитного резонанса системы и области головного мозга. Для использования УОК-зависимого эффекта при нейровизуализации необходима серия чувствительных T_2 -взвешенных МРТ, когда субъект чередует состояния действия, например постукивание пальцем, и бездействия (положительный и отрицательный УОК соответственно). В результате получают серию снимков головного мозга с УОК-зависимыми изменениями магнитно-резонансного сигнала. Эти изменения исследуют при обработке изображений и статистическом анализе каждого элемента серии и получают карту активации головного мозга с УОК-зависимыми изменениями или без них во время выполнения определенного действия. Распространенная практика — накладывать эти карты мозга на анатомические изображения высокого разрешения, т.к. функциональные изображения УОК имеют низкое пространственное разрешение. Магнитная восприимчивость крови меняется в зависимости от концентрации в ней дезоксигемоглобина.

Функциональная МРТ — это метод измерения у взрослых активации головного мозга пассивными или активными действиями, производимыми во время исследования. Проводили также функциональную МРТ у новорожденных, преимущественно зрительной системы, хотя также исследовали слух и сенсомоторную систему [29]. Из-за малого размера головы у новорожденных применение стандартных магнитно-резонансных катушек приводит к неудовлетворительному качеству изображений функциональной МРТ [30]. Как упоминалось ранее, чтобы преодолеть эти трудности, используют инкубатор, со-

вместимый с МРТ, со встроенной специальной радиочастотной катушкой для головы новорожденного [30]. В этом исследовании продемонстрировано, что с помощью этого нового устройства могут быть получены функциональная МРТ и структурная МРТ высокого разрешения. Поскольку начало и раннее постнатальное развитие полушарной латерализации человеческого мозга не исследованы, изучали активацию коры головного мозга пассивным разгибанием и сгибанием руки новорожденного во время функциональной МРТ [31]. В отличие от полученных данных у детей в более старших группах не выявлено значимой полушарной латерализации соматосенсорных зон в пре- и постцентральных извилинах новорожденных. Более того, наблюдения во время независимых исследований с левой и правой руками показали, что существует восходящее направление контралатеральной латерализации соматосенсорной системы в период беременности (рис. 7–7, цветная вкладка). Небольшое, статистически незначимое преобладание контралатерального доминирования (9,1% левой руки vs 12,5% правой руки) предполагает склонность к латерализации, характерной для головного мозга взрослого человека. Наблюдения детей подтверждают быстрое развитие латерализации и предполагают наличие периода между рождением и примерно 2–6 мес жизни. В дополнение симметрия между исследованиями с левой и правой руками подтверждает установление унилатеральной сенсомоторной функции и обосновывает методологический подход. В этом контексте вызывает интерес исследование с помощью функциональной МРТ соматосенсорного развития недоношенных новорожденных (от 24 до 32 нед гестации) и более старших детей (от 2 до 6 мес), подтверждающее появление языковой латерализации [32]. Проанализировав эти данные, можно отметить, что соматосенсорная система не специализирована между серединой гестации и ранним постнатальным периодом, а начинает развиваться позднее, в течение постнатального периода [32].

Итак, последние достижения МРТ дали возможность исследовать изменения общего и регионарного МК даже у недоношенных новорожденных. Однако необходимо провести больше клинических исследований, чтобы достичь более глубокого понимания нормальной регуляции общего и регионарного МК и влияния повреждений головного мозга и патологических процессов на МК и снабжение кислородом головного мозга недоношенных новорожденных.

Благодарности

Авторы благодарят Hari Keshava, Stephan Erberich PhD, Marvin D. Nelson MD, Istvan Seri MD, PhD и Floyd Gilles MD за поддержку и советы. Финансовая поддержка: Radiological Society of North American; Rudi Schulte Research Institute и NIH pediatric research loan repayment grant.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blüml S, Friedlich P, Erberich S, Wood JC, Seri I and Nelson MD: MR imaging of newborns by using an MR-compatible incubator with integrated radiofrequency coils: initial experience. *Radiology*. 231:2002; 594–601.
2. Beaulieu C: The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system — a technical review. *NMR Biomed*. 15:2002; 435–455.
3. Le Behan D, Mangin JF and Poupon C, et al.: Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 13:2001; 534–546.

4. Basser PJ and Jones DK: Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis — a technical review. *NMR Biomed.* 5:2002; 456–467.
5. Wimberger DM, Roberts TP and Barkovich AJ, et al.: Identification of “premyelination” by diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 19:1995; 23–33.
6. Evans AC, for the Brain Development Cooperative Group: The NIH MRI study of normal brain development. *Neuroimage.* 30:2006; 184–202.
7. Mori S, Crain BJ and Chacko VP, et al.: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 45:1999; 265–269.
8. Basser PJ, Pajevic S and Pierpaoli C, et al.: In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med.* 44:2000; 625–632.
9. Kreis R, Hofmann L, Kuhlmann B, Boesch C, Bossi E and Hueppi PS: Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med.* 48:2002; 949–958.
10. Ernst T, Kreis R and Ross BD: Absolute quantitation of water and metabolites in the human brain. I. Compartments and water. *J Magn Reson.* 102:1993; 1–8.
11. Shu SK, Ashwal S and Hosouser BA, et al.: Prognostic value of 1-H MRS in perinatal CNS insults. *Pediatr Neurol.* 17:1997; 309–318.
12. Hanrahan JD, Sargentoni J and Azzopardi D, et al.: Cerebral metabolism within 18 hours of birth asphyxia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pediatr Res.* 39:1996; 584–590.
13. Holshouser BA, Ashwal S and Luh GY, et al.: Proton-MR spectroscopy after acute central nervous system injury: outcome prediction in neonates, infants, and children. *Radiology.* 202:1997; 487–496.
14. Huppi PS, Posse S and Lazeyras F, et al.: Magnetic resonance in preterm and term newborns: H-1 spectroscopy in developing brain. *Pediatr Res.* 30:1991; 574–578.
15. Vigneron DB, Barkovich AJ and Noworolski SM, et al.: Three-dimensional proton MR spectroscopic imaging of premature and term neonates. *Am J Neuroradiol.* 22:2001; 1424–1433.
16. Seymour KJ, Bluml S, Sutherland J, Sutherland W and Ross BD: Identification of cerebral acetone by 1H-MRS in patients with epilepsy controlled by ketogenic diet. *Magma.* 8:1999; 33–42.
17. Ball Jr and Holland SK: Perfusion imaging in the pediatric patient. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 9:2001; 207–230.
18. Huisman TA and Sorenson AG: Perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain: techniques and application in children. *Eur Radiol.* 14:2004; 59–72.
19. Tanner SF, Cornette L, Ramenghi LA, Miall, LS, Ridgway JP, Smith MA and Levene MI: Cerebral perfusion in infants and neonates: preliminary results obtained using dynamic susceptibility contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 88:2003; F525–F530.
20. Detre JA, Leigh JS, Williams DS and Koretsky AP: Perfusion imaging. *Magn Reson Med.* 23:1992; 37–45.
21. Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S and Edelman RR: A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 40:1998; 383–396.
22. Detre JA and Alsop DC: Perfusion fMRI with arterial spin labeling based perfusion imaging techniques for MRI. In: Moonen CTW and Bandetti PA, (eds). *Functional MRI.* Heidelberg: Springer-Verlag; 1999: 47–62.
23. Licht DJ, Wang J and Silvestre DW, et al.: Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 128:2004; 841–849.
24. Greisen G and Borch K: White matter injury in the preterm neonate: the role of perfusion. *Dev Neurosci.* 23:2001; 209–212.
25. Miranda MJ, Olofsson K and Sidaros K: Noninvasive measurements of regional cerebral perfusion in preterm and term neonates by magnetic resonance arterial spin labeling. *Pediatr Res.* 60:2006; 359–363.
26. Kinney HC, Panigrahy A, Newberger J, Jonas R and Sleeper LA: Hypoxic-ischemic brain injury in infants with congenital heart disease dying after cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Neuropathol (Berlin).* 110:2005; 563–578.
27. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H and Ugurbil K: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89:1992; 5951–5955.
28. Kwong KK, Belliveau JW and Chesler DA, et al.: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89:1992; 5675–5679.
29. Seghier ML, Lazeyras F and Huppi PS: Functional MRI of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 11:2006; 479–488.

30. Erberich SG, Friedlich P, Seri I, Nelson Jr and Bluml S: Functional MRI in neonates using neonatal head coil and MR compatible incubato. *Neuroimage*. 20:2003; 683–692.
31. Erberich GS, Panigrahy A, Friedlich P, Seri I, Nelson MD and Gilles F: Somatosensory lateralization in the newborn brain. *Neuroimage*. 29:2006; 155–161.
32. Dehaene-Lambertz G, Dehaene S and Hertz-Pannier L: Functional neuroimaging of speech perception in the infants. *Science*. 298:2002; 2013–2015.

World peace!

Раздел III

Клинические проявления неонатального шока

World peace!

World peace!

Глава 8

Клинические проявления шока у новорожденных с очень низкой массой тела в первые дни жизни

Martin Kluckow • Istvan Seri

Артериальная гипотония: определение и взаимосвязь со сниженной системной перфузией**Кровообращение в переходный период от внутриутробной к внеутробной жизни****Оценка нарушений гемодинамики в состоянии шока****Краткосрочные и отдаленные последствия нарушений гемодинамики и шока****Лечение нарушений гемодинамики и шока****Клинические проявления и лечение нарушений гемодинамики в первый день жизни****Заключение**

Рождение ребенка с ОНМТ создает особые условия, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему новорожденного и приводить к нарушениям гемодинамики. Сердечно-сосудистая система плода приспособлена к условиям жизни *in utero*. Такие определяющие СВ показатели, как преднагрузка и постнагрузка, поддерживают устойчивое равновесие в организме плода, пока нет воздействий внешних факторов, которые начинают оказывать свое влияние на ребенка, родившегося недоношенным. Список факторов, воздействующих на работу сердечно-сосудистой системы детей с ОНМТ, включает перинатальную асфиксию, респираторную поддержку с положительным давлением, влияющую на преднагрузку, а также изменения постнагрузки, происходящие в результате быстрого перехода от фетального кровообращения, характеризующегося низким системным сосудистым сопротивлением, к внеутробному кровообращению с высоким периферическим сосудистым сопротивлением, которое возникает сразу после рождения. Такие изменения гемодинамики в переходный период от внутриутробной к внеутробной жизни в совокупности с шунтированием крови из системного кровотока в систему легочной артерии на уровне предсердий и артериального протока через персистирующие фетальные коммуникации могут в дальнейшем снизить системный кровоток (рис. 8–1).

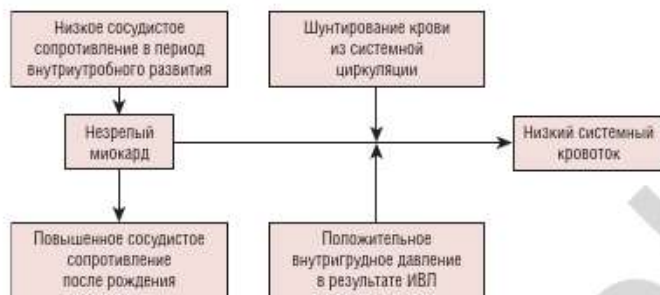


РИС. 8-1 Схема влияния на сердечно-сосудистую систему различных внешних и внутренних факторов, способных приводить к низкому системному кровотоку. ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Впоследствии ситуация осложняется трудностью оценки адекватности функционирования сердечно-сосудистой системы у детей с ОНМТ. Малые размеры ребенка и зачастую наличие шунтирования крови через артериальный проток или овальное окно препятствуют использованию многих методов оценки СВ, которые рутинно применяют у детей более старшего возраста и взрослых. В результате этого клиницисты вынуждены определять такие легко измеряемые параметры, как, например, АД. Однако АД не единственный показатель состояния сердечно-сосудистой системы, а изменения АД не обязательно свидетельствуют об изменениях СВ, кровотока в органах и доставки кислорода тканям (см. главы 1, 2).

Артериальная гипотония встречается почти у 30% детей с ОНМТ, из которых от 16 до 52% получают инфузионные растворы, а до 39% детей — вазопрессоры [1]. До 35% детей с ОНМТ в первые 24 часа жизни имеют низкий системный кровоток, но не у каждого из них разовьется артериальная гипотония [2]. Существует широкий спектр подходов к оценке сердечно-сосудистых нарушений и их лечению в различных клиниках и среди отдельных врачей [1], поскольку до сих пор нет убедительных доказательств относительно того, когда именно следует начинать терапию нарушений кровообращения и влияет ли она положительно на отдаленный исход заболевания у детей. В данной главе рассмотрены уникальные изменения, происходящие в организме ребенка в первый день жизни, влияние этих изменений на клинические проявления, оценку и лечение неонатального шока.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТОНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ВЗАИМОСВЯЗЬ СО СНИЖЕННОЙ СИСТЕМНОЙ ПЕРФУЗИЕЙ

Артериальная гипотония — это такой уровень АД, при котором нарушается ауторегуляция кровотока в жизненно важных органах. Если в это время не предпринять активных лечебных мероприятий, АД может продолжать снижаться, пока не достигнет функционального порога, а затем порога ишемии, что приведет к нарушению функционирования нервной системы и развитию ишемии тканей с необратимым поражением органов. Критический уровень АД, при котором нарушается ауторегуляция или функции клеток и может происходить

непосредственное поражение тканей у детей с ОНМТ сразу после рождения, точно не определен [3]. Важно различать эти три уровня артериальной гипотонии, поскольку нарушение ауторегуляции и функций клеток может способствовать повреждению мозга, но достижение артериальной гипотонией порога ишемии по определению сопровождается непосредственным повреждением тканей. Наконец, на эти уровни могут влиять несколько факторов, в том числе гестационный и постконцептуальный возраст, продолжительность гипотонии, наличие ацидоза и/или инфекции.

Помимо степени зрелости и постнатального возраста на взаимосвязь между АД, ауторегуляцией кровотока в органах и ишемией тканей могут влиять такие факторы, как патогенез шока и тяжесть заболевания. Хотя границы АД, внутри которых осуществляется нормальная ауторегуляция, неизвестны, в клинической практике широко используют 2 определения ранней гипотонии:

- Среднее АД < 30 мм рт. ст. в первые дни жизни ребенка с любым гестационным возрастом. Данное определение базируется на патофизиологических связях между повреждением головного мозга (повреждение белого вещества или внутрижелудочковое кровоизлияние) и уровнем среднего АД < 30 мм рт. ст. [4, 5], а также на измерениях МК методом БИК-спектроскопии при различных уровнях АД, которые предполагают снижение МК после достижения средним АД некоего порогового уровня [6, 7]. Важно отметить, что, хотя 10-я перцентиль АД у детей любого гестационного возраста к третьему дню жизни находится на уровне 30 мм рт. ст. и выше, у менее зрелых детей нормальный уровень среднего АД в первые три дня жизни ниже 30 мм рт. ст. [8]. В связи с этим было бы слишком упрощенным подходом использовать пограничный уровень АД при всех сроках гестации и в любой постнатальный день жизни.
- Показатель среднего АД в первые дни жизни меньше гестационного возраста, выраженного в неделях. Это число имеет грубую корреляцию с 10-й перцентилью АД для данного возраста в таблицах нормативных данных [4, 9]. Такое определение ранней гипотонии нашло поддержку в рекомендациях Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine [10]. Данный способ применяют в первые 24–48 час внеутробной жизни, после этого промежутка времени происходит постепенное повышение среднего АД. Недоношенные дети к третьему дню жизни имеют среднее АД > 30 мм рт. ст. [9].

Указанные определения не относятся к таким физиологическим процессам, как поддержание кровотока в органах или доставка кислорода тканям. Однако во многих [7, 11, 12], но не во всех [13] исследованиях с использованием метода оценки клиренса ^{133}Xe или БИК-спектроскопии для измерений МК было установлено, что нижняя граница уровня ауторегуляции АД может составлять = 30 мм рт. ст. даже у ребенка с ЭНМТ в возрасте 1 дня. Действительно, недоношенные дети с уровнем среднего АД = 30 мм рт. ст. или выше, по-видимому, имеют интактную постоянную ауторегуляцию МК в первый день жизни [14]. Резонно допустить, что, хотя АД, соответствующее сроку гестации, находится ниже уровня ауторегуляции, это значение АД у детей с ОНМТ все же выше порога ишемии [13].

В серии исследований, в которых для косвенной оценки церебральной перфузии сразу после рождения у детей с ОНМТ, особенно с ЭНМТ, измеряли кровяток в ВПВ, были получены данные о кажущей-

ся простой взаимосвязи АД и МК, приведшие в замешательство [2, 15]: у новорожденных с ЭНМТ нормальное АД не всегда гарантирует нормальный МК. В компенсированной фазе шока, когда происходит перераспределение кровотока от жизненно незначимых органов (мышц, кожи, почек, кишечника и т.д.), нейроэндокринные компенсаторные механизмы обеспечивают нормальное АД и кровоток в жизненно важных органах (головном мозге, сердце, надпочечниках). По мере ухудшения состояния наступает фаза декомпенсации, при этом АД и перфузия органов снижаются. Поскольку незрелый миокард новорожденных с ЭНМТ не в состоянии компенсировать внезапное повышение периферического сосудистого сопротивления, СВ может резко снизиться [15, 16]. Однако, несмотря на снижение СВ, у многих новорожденных с ЭНМТ АД поддерживается в пределах нормы путем перераспределения кровотока к органам, которые являются жизненно значимыми на данной стадии развития. Возможно, быстро развивающаяся кора головного мозга и белое вещество головного мозга у новорожденных с ЭНМТ пока еще не относятся к органам с хорошо развитой системой ауторегуляции кровотока [12, 15, 16]. Однако ко второму дню жизни нормальное АД с большой вероятностью будет способствовать поддержанию адекватного мозгового и системного кровотока [15, 16]. Таким образом, сосудистая сеть коры и белого вещества головного мозга у новорожденных с ЭНМТ может быстро созреть и становиться «высокоприоритетной» сосудистой сетью вскоре после рождения [16, 17].

КРОВООБРАЩЕНИЕ В ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД ОТ ВНУТРИУТРОБНОЙ К ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

Исходя из традиционного понимания изменений, происходящих в переходный период в организме недоношенного ребенка, шунтирование крови через предсердие или артериальный проток в первые часы жизни не слишком значимо и характеризуется двунаправленностью с преимущественным шунтированием крови справа налево вследствие высокого легочного сосудистого сопротивления, которое отмечается у недоношенных новорожденных детей [18]. В противоположность этому пониманию лонгитюдные исследования с помощью неинвазивной ЭхоКГ у кровати больного большого свидетельствуют о значительной вариабельности периода времени, необходимого недоношенному ребенку для перехода от кровообращения *in utero*, когда нагрузка ложится преимущественно на ПЖ, а системное сосудистое сопротивление низкое, к двухжелудочковой гемодинамике с высоким сосудистым сопротивлением в постнатальном периоде. Пересечение сосудов пуповины, расправление легких воздухом и связанные с этим изменения в оксигенации приводят к внезапному повышению сосудистого сопротивления в системной циркуляции и снижению давления в легочной циркуляции. СВ теперь идет параллельно в легочную и системную циркуляции, не считая того потока, который шунтируется через закрывающиеся фетальные коммуникации.

У здоровых доношенных детей артериальный проток ко второму дню жизни функционально закрыт и через 2–3 дня жизни давление в ПЖ обычно падает до уровня давления как у взрослого человека [19, 20]. Спазмирование и функциональное закрытие артериального протока сопровождаются его анатомическим закрытием в течение

последующих 2–3 нед. Напротив, у детей с ОНМТ полного закрытия овального окна и артериального протока в ожидаемый период времени часто не происходит, возможно вследствие незрелости ответственных за этот процесс механизмов [21, 22]. Персистирование фетальных коммуникаций приводит к сбросу крови преимущественно из аорты в легочную артерию, что обуславливает относительную потерю крови из системной циркуляции и чрезмерное увеличение объема крови в легочной циркуляции. В противоположность традиционному пониманию такое шунтирование крови из системного кровотока в легочный может наблюдаться уже в первые часы жизни, при этом более 50% нормального СВ будет возвращено в легочный кровоток [23]. В дальнейшем миокард пытается компенсировать это путем увеличения общего СВ. Через 1 час после рождения выброс из ЛЖ может увеличиться в 2 раза преимущественно за счет увеличения ударного объема, а не ЧСС [24]. Значительная часть увеличенного кровотока будет, вероятно, проходить через артериальный проток [25]. Процесс раннего спазмирования протока идет по-разному: у некоторых детей в течение нескольких часов жизни может произойти эффективное закрытие артериального протока или сведение его размера к минимуму, у других сначала происходит спазмирование протока, только затем увеличение его размера, а у третьих — широкий артериальный проток персистировует без признаков раннего спазмирования и последующего ограничения размера шунта [26]. В ранний постнатальный период объем шунтирования как через артериальный проток, так и через овальное окно зачастую большой, а кровоток идет слева направо, т.е. из системной циркуляции в легочную. За счет того что часть крови поступает из системного кровотока в легочный, объем последнего увеличивается. Таким образом, в первые несколько часов жизни легочный кровоток в противоположность традиционным взглядам может стать больше системного в 2 раза [26]. Величина легочного кровотока может быть достаточной для того, чтобы вызвать такие клинические проявления, как снижение системного давления и кровотока, появление необходимости в ИВЛ и даже развитие геморрагического отека легких.

In utero наличие фетальных коммуникаций, овального окна и артериального протока приводит к недостаточному разделению выбросов из ЛЖ и ПЖ, что затрудняет определение их индивидуального количественного вклада. Помимо ЧСС систолическую функцию ЛЖ определяют по следующим физиологическим параметрам: преднагрузка (растяжение желудочка кровью до начала сокращения), сократимость (врожденная способность волокон миокарда сокращаться) и постнагрузка (комбинация сопротивления крови, стенок желудочков и сосудистого русла). Миокард детей с ОНМТ недостаточно зрелый: имеет меньшее количество митохондрий и меньший запас энергии. Это ограничивает его способность реагировать на изменения детерминантов СВ, особенно постнагрузки [27]. В результате миокард детей с ОНМТ, как и миокард плода, вероятно, будет меньше реагировать на такие происходящие в постнатальном периоде стрессы, как повышенное периферическое сосудистое сопротивление, приводящее к повышению постнагрузки. Существуют значительные различия во влиянии детерминантов на СВ у недоношенных новорожденных: отмечаются значительное увеличение постнагрузки и изменения в преднагрузке, которые вызваны расправлением легких. При этом влияние расправления легких на преднагрузку варьирует в зависимости от того, происходит это расправление за счет механической вентиляции легких

с положительным давлением или при спонтанном дыхании, когда в грудной клетке создается отрицательное давление. Желудочек новорожденного ребенка более чувствителен к изменениям постнагрузки, т.е. даже небольшие ее изменения могут оказать значительное воздействие, особенно если преднагрузка и сократимость неоптимальны [27].

То обстоятельство, что происходящие в норме во время переходного периода изменения не осуществляются своевременно, может вызвать у детей с ОНМТ нарушение функции сердца, снижение СВ и артериальную гипотонию. Поскольку доставка кислорода главным образом связана с содержанием его в крови и объемом кровотока в органах [28], при наличии нарушений сердечно-сосудистой системы доставка кислорода к жизненно важным органам может быть нарушена. В связи с этим своевременное распознавание и соответствующее лечение низкого СВ и артериальной гипотонии — жизненно важная задача в лечении детей с ОНМТ.

Физиологические детерминанты артериального давления

АД определяют производные СВ и периферического сосудистого сопротивления. Основные факторы, воздействующие на СВ, — преднагрузка (объем крови) и сократимость миокарда. Периферическое сосудистое сопротивление обусловлено сосудистым тонусом, и при наличии функционирующего артериального протока сопротивление может быть не только системным, но и находиться под влиянием легочного сосудистого сопротивления. У новорожденных сложно оценить сократимость миокарда, т.к. на используемые у взрослых методы измерения сократимости, например измерение фракции укорочения при ЭхоКГ, оказывает негативное влияние асимметрия желудочков, вызванная доминированием *in utero* ПЖ. С этой точки зрения использование показателей сократимости, не зависящих от нагрузки, например средней скорости циркулярного укорочения волокон миокарда или стресс-индекса толщины стенки ЛЖ, может дать более полезную информацию (рис. 8–2) (см. главу 5) [29].

В некоторых исследованиях обнаружилась взаимосвязь между дисфункцией миокарда и артериальной гипотонией у недоношенных детей [30], а то время как в других работах ее не находили [31], да-

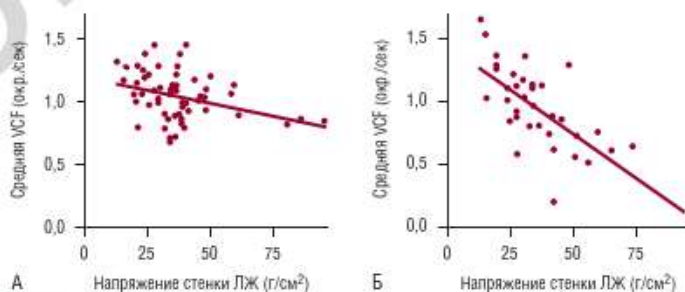


РИС. 8–2 Взаимосвязь между средней скоростью циркулярного укорочения (VCF) и напряжением стенки левого желудочка (ЛЖ) у детей в возрасте 3 час с нормальным (А) и низким (Б) кровотоком в ВПВ в течение первых 24 час жизни. Дети с низким кровотоком в ВПВ имели сниженную сократимость ЛЖ ($p = 0,02$) [29].

же если использовали схожий метод измерения. Аналогично этому объем крови плохо соотносится с уровнем АД у новорожденных с гипотонией [32, 33]. Благодаря уникальным характеристикам сердечно-сосудистой системы новорожденных системное АД тесно связано с изменениями системного сосудистого сопротивления. Поскольку системное сосудистое сопротивление нельзя измерить непосредственно, определение величины СВ или системного кровотока становится существенным моментом в понимании изменений, происходящих в сердечно-сосудистой системе ребенка с ОНМТ.

При отсутствии возможности измерить СВ и системное сосудистое сопротивление клиницисты стали использовать АД как единственный показатель нарушения кровообращения. Однако у новорожденного с ОНМТ и с закрытым артериальным протоком в первые 24–48 час жизни отмечается лишь слабая связь между средним АД и СВ (рис. 8–3) [31]. Полагаясь только на уровень АД, клиницист может сделать неверный вывод о механизмах, лежащих в основе физиологии сердечно-сосудистой системы, особенно в ранний переходный период, когда фетальные коммуникации открыты. Действительно, у многих недоношенных детей с артериальной гипотонией наблюдается нормальный или высокий выброс из ЛЖ [31, 34, 35]. Одним из объяснений этого очевидного парадокса является наличие гемодинамически значимого артериального протока, который служит причиной повышения выброса из ЛЖ и в то же время снижает общее системное сосудистое сопротивление. Колебания периферического сосудистого сопротивления могут изменять СВ, но не оказывать влияния на АД. Вследствие данного феномена двое детей с одинаковым уровнем АД могут иметь существенно отличающиеся уровни СВ. Таким образом, физиологические детерминанты АД могут влиять на него, воздействуя на работу сердца и, соответственно, на СВ и/или меняя сосудистое сопротивление.

Клинические детерминанты артериального давления

Гестационный и постнатальный возраст

И гестационный, и постнатальный возраст — основные детерминанты системного АД, как видно из номограмм и таблицы данных нормального АД (см. главу 3). Более зрелые дети имеют более высокий уровень АД, и по мере увеличения постнатального возраста он прогрессивно повышается. Причины повышения АД по мере увеличения постна-

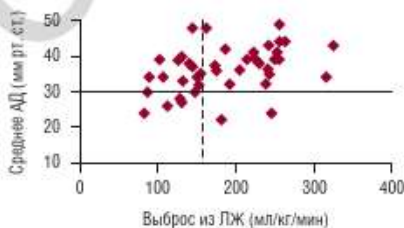


РИС. 8–3 Слабая взаимосвязь между средним артериальным давлением (АД) и одновременно измеренным выбросом из левого желудочка (ЛЖ). Некоторые дети со средним АД > 30 мм рт. ст. имеют критически низкий СВ (< 150 мл/кг/мин), и, напротив, некоторые дети с нормальным выбросом из ЛЖ имеют низкое среднее АД [31].

тального возраста не ясны, вероятно, существует связь с изменениями в регулируемом различными гуморальными медиаторами сосудистом тоне, который определяет артериальное давление, а также с возможной апрегуляцией рецепторов, вовлеченных в функционирование миокарда. Одновременно в переходный период происходят такие физиологические изменения кровообращения, как закрытие артериального протока, что влияет и на АД, и на кровоток.

Аntenатальное применение глюкокортикостероидов

Есть свидетельство, что значительное число больных с ОНМТ имеет относительную надпочечниковую недостаточность и что это состояние может быть одной из причин, лежащих в основе сердечно-сосудистых расстройств и предрасположенности таких пациентов к воспалительным заболеваниям, внося свой вклад в патогенез таких клинических состояний, как БЛД [36–38]. У детей с артериальной гипотонией, которые нуждаются в инотропной поддержке, зафиксирован низкий уровень кортизола [39]. Antenатальное использование глюкокортикостероидов с целью стимулирования созревания легких может оказать дополнительное влияние, повышая АД новорожденного. Вероятными механизмами данного эффекта могут быть ускорение экспрессии адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы, а также ускорение созревания структуры и функций миокарда. Усиленная экспрессия адренергических рецепторов повышает чувствительность миокарда и периферической сосудистой сети к катехоламинам [40]. В рандомизированных контролируемых исследованиях антенатального применения глюкокортикостероидов установили различные виды их влияния на АД новорожденного. В некоторых работах отмечались повышение среднего АД и снижение потребности в вазопрессорной/инотропной поддержке у детей с ОНМТ в группе, где проводили лечение [41, 42], в то время как в других работах не выявлено различий в среднем АД у детей, матери которых получали или не получали стероиды антенатально [43, 44].

Кровопотеря

Острая кровопотеря у детей с ОНМТ может быть результатом пренатальных состояний, в частности фето-материнской трансфузии, дородового кровотечения, синдрома фето-фетальной трансфузии, интранатальных событий (например, тугого обвития шеи пуповиной), что приводит к дисбалансу притока и оттока крови у плода, или постнатальных состояний, в частности большой подопоневротической гематомы или кровоизлияния в печень или мозг. Острая кровопотеря может привести к значительной артериальной гипотонии, но вследствие мгновенного срабатывания компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы проявление гипотонии может быть отсрочено. У ребенка после значительного кровотечения также может быть отсроченным и падение гемоглобина.

Вентиляция легких с положительным давлением

Многим детям с ОНМТ в первые дни жизни проводят вентиляцию легких с положительным давлением. Для уменьшения ателектазов, возникающих вследствие коллапса нестабильных альвеол в условиях дефицита сурфактанта, особенно у более незрелых детей, при ИВА применяют РЕЕР или обеспечивают при спонтанном дыхании посто-

янное положительное давление через назальные канюли. Дефицит сурфактанта — основное показание к началу вентиляции с положительным давлением, другими показаниями могут быть сепсис и незрелость легких без дефицита сурфактанта. Использование высокого давления при вентиляции легких у недоношенных детей, имеющих относительно маленькую грудную клетку, может привести к вторичному нарушению функции сердца либо вследствие уменьшения преднагрузки в результате снижения системного или легочного венозного возврата, либо вследствие прямого компрессионного воздействия на камеры сердца, что приводит к снижению ударного объема, либо вследствие повышения постнагрузки. Последний сценарий особенно касается ПЖ и может уменьшить СВ. Поскольку правые и левые отделы сердца имеют сопряженное функционирование, уменьшение выброса из ПЖ может привести и к снижению выброса из ЛЖ.

Исследования у детей с ОНМТ показали уменьшение системной доставки кислорода при РЕЕР > 6 см вод. ст. и снижении СВ при РЕЕР 9 см вод. ст. [45]. Исследования у детей с ОНМТ (средний гестационный возраст 29 нед) до начала и во время ИВА по поводу РДС выявили уменьшение размеров ЛЖ и фракции наполнения с соответствующим снижением СВ < 40% по сравнению с группой контроля. Трансфузия эритроцитарной массы предотвращала снижение размера желудочка и СВ [46]. АД в группе со сниженным СВ значимо не изменялось. В лонгитюдных клинических исследованиях АД и кровотока было установлено, что повышение среднего давления в дыхательных путях оказывает одинаково негативное влияние как на среднее АД [31, 47], так и на системный кровоток [15, 48].

Открытый артериальный проток

В первые дни жизни ребенка наличие ОАП нельзя выявить по клиническим признакам, т.к. кровоток через него не является турбулентным, поэтому шумы не прослушиваются [49]. Поток крови почти всегда имеет направление слева направо, или же он двунаправлен с преимущественным сбросом слева направо [23]. Полагают, что ОАП сопровождается низким ДАД, но есть данные о том, что возможны и низкое ДАД, и низкое САД, что делает ОАП одной из причин системной гипотонии [50]. Поскольку клиническое распознавание ОАП в первые дни жизни затруднено [49], для ранней диагностики необходимо провести ЭхоКГ. Такие классические клинические признаки, как шум, высокий быстрый пульс, усиленный верхушечный толчок, появляются только после третьего дня жизни, когда возможна более точная клиническая диагностика [49].

Системное сосудистое сопротивление

Между системным сосудистым сопротивлением и СВ у здоровых доношенных, недоношенных и больных детей, которым проводят ИВА, существует реципрокная взаимосвязь [51]. Эта взаимосвязь особенно важна при необходимости назначения недоношенным детям таких вазопрессоров/инотропов, как допамин, в тех случаях, когда повышение периферического сосудистого сопротивления может вызвать повышение АД, но не повлиять на СВ или даже его уменьшить [52]. У недоношенных детей периферическое сосудистое сопротивление варьирует в широких пределах, и на него могут оказывать влияние множество факторов, включая температуру окружающей среды, уро-

вень CO_2 [51], степень зрелости симпатической нервной системы [53], функционирование артериального протока [26], наличие вазоактивных веществ (например, катехоламинов, простагландинов или оксида азота), а также сепсиса. Важно помнить, что у пациентов с ОАП на работу АЖ влияют одновременно и системное, и легочное сосудистое сопротивление. Возможная вариабельность периферического сосудистого сопротивления у детей с ОНМТ означает, что существенные изменения СВ или кровотока невозможно обнаружить измерением одного только АД.

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСТОЯНИИ ШОКА

По причине значительного разброса уровней АД у детей разного гестационного и постнатального возраста некоторые авторы предупреждают, что не следует ориентироваться только на низкое АД, и предлагают искать иные доказательства гипоперфузии, например замедление скорости наполнения капилляров, олигурию или метаболический ацидоз [54]. Оценка адекватности функционирования сердечно-сосудистой системы представляет большую проблему у детей с ОНМТ, чем у детей старшего возраста и взрослых. У недоношенных детей такие показатели функционирования сердечно-сосудистой системы, используемые в группах детей старшего возраста, как давление заклинивания в легочных капиллярах, центральное венозное давление, а также СВ, измеренный методом термодилуции, неприемлемы в связи с малыми размерами тела недоношенных детей, их уязвимостью и частым наличием шунтирования крови в сердце. В основном исследование обычно заключается в клинической оценке перфузии путем определения ВНК, темпа диуреза, ЧСС и АД. Определение кислотно-основного баланса и наличия лактат-ацидоза даст дополнительную информацию, но если их не определяли в динамике, то мониторинг изменений pH и дефицита оснований может ввести в заблуждение из-за повышенных потерь бикарбоната через незрелые почки. Действительно, использование всех этих параметров у новорожденных, особенно у детей с ОНМТ, имеет свои ограничения.

Время наполнения капилляров

ВНК широко используют у новорожденных при оценке СВ и периферического сосудистого сопротивления, показатели нормы были документально зафиксированы лишь недавно [55]. К вводящим в заблуждение факторам, способным исказить показатели ВНК, относятся различные способы определения (место надавливания и его длительность), различная квалификация исследователей, температура окружающей среды [56], лекарственные препараты и степень зрелости механизмов, контролирующих кожный кровоток. Кроме того, даже у детей более старшего возраста, которые получают интенсивную терапию, существует слабая взаимосвязь между ВНК и иными гемодинамическими параметрами, например индексом ударного объема [57]. В исследовании взаимосвязи между показателями системного кровотока (кровоток в ВПВ) и ВНК у детей с ОНМТ было продемонстрировано, что ВНК = 3 сек в качестве предиктора низкого системного кровотока имеет чувствительность 55% и специфичность

81%. Однако увеличение ВНК до 4 сек более выражено коррелирует с низким кровотоком [58].

Диурез

Для оценки адекватности функционирования сердечно-сосудистой системы у взрослых полезным бывает определение темпа диуреза. Незрелые почечные каналцы у детей с ОНМТ не могут эффективно концентрировать мочу, поэтому при наличии высокой осмолярности сыворотки крови не способны уменьшать мочеотделение соответствующим образом [59]. В результате этого, даже если клубочковая фильтрация значительно снижена, мочевыделение может не меняться или меняется незначительно. Кроме того, у детей с ОНМТ точно измерить диурез сложно: для этого обычно необходимы катетеризация мочевого пузыря или использование мочеприемника — оба эти способа инвазивны и могут вызвать серьезные осложнения.

Частота сердечных сокращений

Увеличение ЧСС у взрослых обычно свидетельствует о гиповолемии. Этот механизм основан на зрелости вегетативной нервной системы и осуществляется посредством передачи информации с барорецепторов о сниженном кровотоке и уровне АД, чтобы ЧСС увеличилась до уровня, соответствующего адекватному уровню СВ. Новорожденные, особенно недоношенные дети, имеют изначально большую ЧСС, их миокард и вегетативная нервная система незрелы, что, возможно, оказывает влияние на реакцию сердечно-сосудистой системы на гиповолемию. Существует и множество других факторов, воздействующих в раннем неонатальном периоде на ЧСС, вследствие чего ее нельзя рассматривать как надежный критерий точной оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

Метаболический ацидоз

Гипоксия ткани, вызванная низким давлением кислорода в артериальной крови, неадекватным кровотоком или сочетанием этих двух факторов, приводит на клеточном уровне к «переключению» метаболизма на анаэробный путь. Таким образом, снижение системного кровотока может привести к повышению уровня лактата в сыворотке. Уровень лактата в сыворотке имеет корреляцию с тяжестью состояния и летальностью у взрослых больных в критическом состоянии [60–64] и у новорожденных с РДС на ИВА [62, 65–67]. Нормальный уровень лактата в данной группе детей < 2,5 ммоль/л [65, 66]; существует зависимость летальности от превышения этого порогового уровня.

Артериальное давление

Инвазивное измерение АД с помощью заполненного жидкостью катетера и преобразователя давления обычно осуществляют либо через катетер, установленный в нисходящем отделе аорты через пупочную артерию, либо через катетер в периферической артерии (см. главу 3). Существует выраженная корреляция между уровнями АД, измеренными через катетер в периферической артерии и через катетер в пупочной артерии [68]. Совпадение уровней АД, полученных при измерении инвазивным и неинвазивным методами, обычно наблюдается

достаточно часто [69–73]. Однако измерение АД у детей с ОНМТ неинвазивным методом — большая проблема, т.к. в значительной мере зависит от выбора подходящей по размеру манжеты [74]. У новорожденных использование манжеты с отношением ее ширины к длине плеча между 0,45 и 0,55 повышает точность неинвазивного метода измерения АД по сравнению с инвазивным [8]. Точность измерения АД инвазивным методом зависит от правильной калибровки оборудования, точного расположения преобразователя на уровне сердца, исключения нарушения проходимости катетера, попадания в него пузырьков воздуха или тромбов.

Сердечный выброс

Такие инвазивные методы исследования гемодинамики, как катетеризация легочной артерии с термодилуцией или мониторингирование SvO_2 , обычно применяются для точной оценки состояния сердечно-сосудистой системы в интенсивной терапии взрослых. Размеры новорожденных с сопутствующими трудностями постановки внутрисердечных катетеров препятствуют использованию этих методов, особенно в группе детей со сроком гестации < 30 нед. Другой проблемой, характерной для недоношенных детей, является возможная погрешность при растворении красителя и использовании метода термодилуции при наличии внутрисердечного шунтирования крови через артериальный проток и овальное окно. Неинвазивные методы измерения СВ, например ЭхоКГ, приобретают все большую популярность, чему способствуют увеличение разрешения изображения и уменьшение размеров датчика. ДЭхоКГ была впервые использована для неинвазивного измерения СВ у новорожденных в 1982 г. [75], и впоследствии данному методу отдали предпочтение при обследовании детей более старшего возраста и детей с ОНМТ. Коэффициент варибельности при использовании ДЭхоКГ хорошо согласуется с коэффициентом варибельности при использовании методов разведения индикатора и термодилуции (см. главу 5).

Системный кровоток

Среднее АД в пределах нормы не обязательно гарантирует нормальный выброс из ЛЖ [31, 35] или адекватный МК [16] у недоношенных детей, даже в подгруппе детей с закрытым артериальным протоком (см. рис. 8–3). Дальнейшие проблемы возникают при оценке системного кровотока у недоношенных детей вследствие персистирования элементов фетального кровообращения в результате несостоятельности или задержки нормального закрытия фетальных коммуникаций. Для детей с ОНМТ некорректно использовать предположение о соответствии выбросов из ЛЖ и ПЖ. Как обсуждалось ранее, повышенный кровоток через артериальный проток (шунтирование через проток) вызовет повышение выброса из ЛЖ ($v = 2$ раза), а кровоток слева направо через овальное окно (шунтирование через предсердие) вызовет повышение выброса из ПЖ (рис. 8–4) [26].

У многих детей со значительной степенью недоношенности системный кровоток в первые часы жизни резко ухудшается, что обычно сочетается с повышением периферического сосудистого сопротивления. Значительное количество таких детей будут сначала иметь «нормальное» АД (т.е. будут пребывать в компенсированной фазе шока)

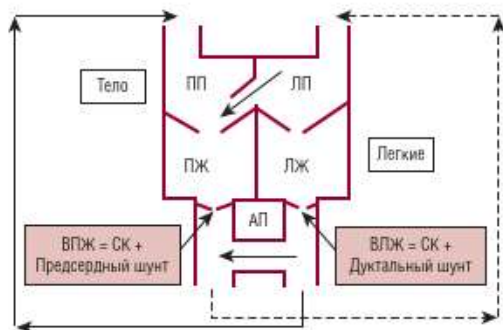


РИС. 8-4 Диаграмма, показывающая точки, где выброс из правого желудочка (ВПЖ) и выброс из левого желудочка (ВЛЖ) были измерены с помощью доплерографии. Выброс из ПЖ складывается из системного венозного возврата и шунтирования слева направо через овальное окно. Выброс из ЛЖ складывается из общего легочного венозного возврата и крови, шунтированной через артериальный проток (АП). ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; СК — системный кровоток [26].

(см. главу 1). Примерно у 80% новорожденных с начальным низким системным кровотоком впоследствии возникнет системная артериальная гипотония. Однако использование артериальной гипотонии в качестве показания к назначению терапии приводит к тому, что детей с низким системным кровотоком выявляют со значительным опозданием либо не выявляют вовсе. Артериальная гипотония может также сопровождаться нормальным или даже высоким системным кровотоком, как это часто наблюдается у недоношенных детей с персистирующей гипотонией после первого дня жизни или у детей с «гипердинамическим сепсисом». Эти дети обычно имеют низкое системное сосудистое сопротивление и вазодилатацию периферических сосудов.

КРАТКОСРОЧНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ШОКА

Важная цель интенсивной терапии у детей с ОНМТ — поддержание оксигенации тканей и избежание нарушения церебральной перфузии. МК, который используют при определении доставки кислорода к головному мозгу, обусловлен взаимодействием между церебральным перфузионным давлением, системным кровотоком и церебральным сосудистым сопротивлением. Процесс ауторегуляции МК позволяет поддерживать постоянный МК при различных колебаниях АД, системного кровотока и сопротивления. Есть основания полагать, что организм больных недоношенных детей, возможно, теряет способность к ауторегуляции МК. Это приводит к тому, что церебральная циркуляция, пассивно зависящая от АД, при его колебаниях становится более уязвимой, а при наличии системной артериальной гипотонии МК может снижаться [77].

До сих пор идет полемика относительно взаимосвязи между МК и средним АД у недоношенных новорожденных. Tyszczuk обнаружил, что МК не зависит от среднего АД у детей, родившихся между 24 и 34 нед гестации, и предположил, что у некоторых детей с артериальной гипотонией ауторегуляция сохраняется [13]. Напротив, другие

исследователи выявили существенную взаимосвязь между средним АД и церебральной оксигенацией, предоставляя свидетельства о наличии у недоношенных детей с артериальной гипотонией пассивной церебральной циркуляции [6, 7]. Эти авторы предположили, что пограничным уровнем, при котором у детей с ОНМТ МК начинается уменьшаться, является среднее АД, равное 30 мм рт. ст. [7]. Помимо этого есть данные о том, что СВ и потребление кислорода тканями — важные регуляторные факторы церебральной оксигенации в широком диапазоне среднего АД.

Действительно, фракция кислорода, потребляемого мозгом, не соотносится с уровнем АД, пока оно не снизится до очень низких пределов (< 20 мм рт. ст.) [78]. Это наводит на мысль, что даже в присутствии артериальной гипотонии кислорода для обеспечения потребностей мозга достаточно [16, 28, 79]. Это доказывает наличие различий между порогом ауторегуляции и порогом ишемии, когда при их достижении повышенная фракция кислорода, экстрагируемого мозгом, больше не может компенсировать сниженную его доставку. Кроме того, задокументированное повышение СВ (или системного кровотока) у некоторых детей с ОНМТ и артериальной гипотонией может быть дополнительным компенсаторным механизмом, поддерживающим доставку кислорода к мозгу.

В нескольких исследованиях высказывается предположение, что у многих недоношенных детей ауторегуляция сохраняется, но кажется нарушенной у детей, которые по некоторым видимым признакам относятся к подгруппе с особенно высоким риском развития ПИВК [80, 81]. Была выдвинута гипотеза, что у детей с ПИВК тяжелой степени с большей вероятностью в первые дни жизни могут произойти изменения пассивно связанного с колебаниями АД МК [4–7, 82] и оксигенации.

Перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние

В ряде исследований описана связь низкого среднего АД и последующего ПИВК с повреждением нервной системы [4, 5, 83–86]. Именно эти наблюдения привели к разработке рекомендаций по коррекции АД. Несмотря на выявленные при статистическом анализе связи, в большой группе популяционных исследований не установлено, что системная гипотония является независимым фактором риска развития ПИВК у детей с ОНМТ [87]. Более того, нет доказательств, полученных в результате хорошо спланированных проспективных контролируемых клинических исследований, снижения частоты ПИВК и неврологических нарушений при лечении артериальной гипотонии.

Перивентрикулярная лейкомаляция

Возможная взаимосвязь между МК и поражением белого вещества головного мозга вследствие особой уязвимости у недоношенных новорожденных перивентрикулярного белого вещества наводит на мысль, что артериальная гипотония может предшествовать поражению белого вещества. Данные, полученные в результате обсервационных исследований, показали наличие связи между артериальной гипотонией (среднее АД < 30 мм рт. ст.) и патологическими изменениями головного мозга, обнаруженными с помощью УЗИ. [5]. Как и в

случае с ПИВК, популяционные исследования, проведенные на большой выборке детей, не подтвердили того, что системная артериальная гипотония является независимым фактором риска поражения белого вещества головного мозга [88, 89]. Возможно, патогенез ПВА, как и ПИВК, включает много факторов и кроме изменений церебрального перфузионного давления значимую роль в развитии ПВА играют специфическое и неспецифическое воспаление и повреждение мозга, обусловленное кислородом.

Отдаленный нервно-психический исход

Артериальная гипотония у детей с ОНМТ имеет корреляционную связь с отдаленным нервно-психическим исходом [85, 86, 90, 91]. В одном исследовании системного кровотока у детей с ОНМТ показана независимая взаимосвязь между низким системным кровотоком (особенно длительностью ишемии) и неблагоприятным нервно-психическим исходом у детей в возрасте 3 лет [92].

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ШОКА

Адекватное лечение шока у детей с ОНМТ варьирует в зависимости от причин, его вызвавших. Клиницист должен учитывать несколько факторов, включая гестационный возраст ребенка, возраст после рождения, адекватность функционирования сердечно-сосудистой системы (СВ или системный кровоток), а также физиологическое состояние. Раннее проведение ЭхоКГ может в значительной степени помочь диагностике, предоставляя информацию о наличии, размере и направлении шунта через артериальный проток, наличии легочной гипертензии, оценку сердечной сократимости, адекватности венозного наполнения и данные о СВ и системном кровотоке.

Прежде чем начинать специфическое лечение артериальной гипотонии, необходимо проанализировать наличие таких потенциально обратимых факторов, как ошибки измерения, связанные с расположением датчика по отношению к уровню ПП, присутствием в измерительном катетере пузырьков воздуха, крови либо ее сгустков, ОАП, гиповолемия вследствие кровопотери или потери жидкости, пневмоторакс, использование избыточного среднего положительного давления в дыхательных путях при ИВА, сепсис и надпочечниковая недостаточность, и своевременно их корректировать. Варианты терапии, которые были предметом клинических исследований и эффективность использования которых имеет под собой физиологическое обоснование, включают нагрузку объемом (кристаллоидами и коллоидами), применение вазопрессоров/инотропов и инотропных препаратов, гидрокортизона и других глюкокортикостероидов.

В табл. 8–1 перечислены подходы к использованию этих видов лечения в соответствии с механизмами, лежащими в основе нарушений сердечно-сосудистой системы, а в табл. 8–2 суммированы данные относительно каждого вида вмешательства.

Закрытие артериального протока

Широкий и неспазмированный артериальный проток в первый день жизни сопровождается артериальной гипотонией [50]. При ранней оценке состояния артериального протока у детей с артериальной

ТАБЛИЦА 8-1 Виды терапии в соответствии с механизмом, лежащим в основе нарушений сердечно-сосудистой системы в первый день жизни

Пациент	Клиническая проблема	Сердечно-сосудистые параметры	Предлагаемое лечение
Глубоко недоношенный новорожденный в переходный период	Ранний низкий системный кровоток	Нормальное или низкое АД Низкий кровоток / СВ Большой артериальный проток Высокое системное сосудистое сопротивление (кроме случаев рождения на фоне хоризаминионита) Низкая сократимость миокарда	Физиоствор 10–20 мл/кг Добутамин 5–20 мкг/кг/мин (регулировать по кровотоку) Во вторую очередь: добавлять допамин 5 мкг/кг/мин и титровать по уровню АД (с осторожностью)
Ребенок с ОНМТ и ОАП	Низкое АД ± признаки ОАП	Низкое АД Большой ОАП	Сначала нидометазин, затем коррекция кровотока и АД, если необходимо
Ребенок с ОНМТ и асфиксией	Поражение миокарда Низкий системный кровоток	Нормальное или низкое АД Низкая сократимость миокарда	Физиоствор 10–20 мл/кг (с осторожностью, если нарушена функция миокарда) Добутамин 5–20 мкг/кг/мин (регулировать по кровотоку) Во вторую очередь: добавлять допамин 5 мкг/кг/мин и титровать по уровню АД (или нижние дозы адrenalина)
Ребенок с ОНМТ и предполагаемым сепсисом или хоризаминионитом, высокий СВ	Сердечная недостаточность с высоким СВ, волзванная сепсисом	Нормальное или низкое АД Высокий системный кровоток Низкое периферическое сосудистое сопротивление / ондром калилярной утени	Возмещение объема (может понизиться > 20 мл/кг) Допамин 5 мкг/кг/мин (титровать по уровню АД) Во вторую очередь: добавлять адrenalин 0,05 мкг/кг/мин и титровать по уровню АД
Ребенок с ОНМТ и предполагаемым сепсисом или хоризаминионитом, низкий СВ	Сепсис и сниженная функция миокарда	Нормальное или низкое АД Нормальный или низкий системный кровоток Высокое системное сосудистое сопротивление	Физиоствор 10–20 мл/кг Добутамин 15–20 мкг/кг/мин (регулировать по кровотоку) Во вторую очередь: при низком кровотоке добавлять адrenalин 0,05 мкг/кг/мин; при гипотонии добавлять допамин 5 мкг/кг/мин и титровать по уровню АД (или адrenalина)
Ребенок с ОНМТ и острой потерей жидкости (внутрижелудочное / легочное кровоизлияние)	Острая гиповолемия	Нормальное или низкое АД Низкое венозное давление наполнения	Возмещение объема (может понизиться > 20 мл/кг, включая гемотрансфузию) Допамин 5 мкг/кг/мин (титровать по уровню АД) Во вторую очередь: добавлять адrenalин 0,05 мкг/кг/мин и титровать по уровню АД

АД — артериальное давление; ОАП — открытый артериальный проток; ОНМТ — очень низкая масса тела при рождении; СВ — сердечный выброс.

ТАБЛИЦА 8-2 Препараты для лечения сердечно-сосудистых нарушений у недоношенных детей в первый день жизни [150]

Препарат	Доза	Рецепторы / эффект	Показания	Обсуждение	Уровень доказательств
Объем (фиксатор или коллоиды)	10–20 мл/кг	Краткосрочное ↑ СК*	Предполагаемая гиповолемия — кровотока в родах, ребенок бледный с ↑ ЧСС	Улучшение исхода не доказано Чрезмерный объем жидкости связан с повышением легальности, ОАП и БЛД	Колотное исследование [10,4], СО РКИ [151]
Добутамин	5–20 мкг/кг/мин	β: ↑ сократимость, ↓ ЛСС/ОПСС → ↑ СК	Легочная гипертензия, асфиксия Препарат первой линии признаком СК	Корригирует артериальную гипотонию в 60% случаев Тахикардия, если не восполнен объем жидкости	СО РКИ [104, 117]
Допамин	2–10 мкг/кг/мин	↑ Почечный кровоток β: ↑ сократимость, ↓ ЛСС/ОПСС α: ↑ ОПСС Суммарный эффект: ↑ АД, ∅ или ↑ СК (МК)	Артериальная гипотония Препарат второй линии признаком СК	У детей с артериальной гипотонией может повысить МК	СО РКИ [104, 117], РКИ [106]
Адреналин	> 10 мкг/кг/мин	α >> β → ↑ ОПСС, ↑ ЛСС Суммарный эффект: ↑ АД, ∅ или ↓ СК	Рефрактерная артериальная гипотония Септический шок	Может значительно снизить СК	СО РКИ [104, 117]
Адреналин	0,05–0,375 мкг/кг/мин	β > α: ↑ АД, ↑ СК (МК), ↑ ОПСС > ЛСС	Артериальная гипотония Препарат второй линии признаком СК	У детей с артериальной гипотонией может повысить МК	РКИ [106]
Гидрокортизон*	> 0,375 мкг/кг/мин	α > β: ↑ АД, ↑ ОПСС > ЛСС Суммарный эффект: ↓ СК	Рефрактерная артериальная гипотония Септический шок	Может значительно снизить СК	У недоношенных нет
Гидрокортизон* разделить на 2–4 введения	2–10 мг/кг/сут	↑ ОПСС, ↑ АД, ∅ или ↑ СК	Рефрактерная артериальная гипотония	Разное назначение стероидов ассоциируется с перфорацией кишечника, высокие дозы ↑ УТК	РКИ [107], проспективное обследование
Дексаметазон†	0,25 мг/кг однократно	↑ ОПСС, ↑ АД, эффект на СК неизвестен	Надпочечниковая недостаточность Рефрактерная артериальная гипотония Надпочечниковая недостаточность	Разное назначение стероидов ассоциируется с перфорацией кишечника, высокие дозы ↑ УТК	РКИ [137]
Милпринон	0,75 мг/кг/мин в течение 3 час, затем 0,2 мг/кг/мин	Ингибитор фДЭ-3; влияние на сократимость неизвестно; ↓ ОПСС, ↓ ЛСС → ↑ СК	Низкий СК	Может вызвать артериальную гипотонию	Пилотное исследование [126]

* Рекомендуемые низкие дозы для назначения гидрокортизона у новорожденных из расчета 1 мг/кг каждые 12 час.

† Использование дексаметазона даже в низких дозах у новорожденных с ОНИТ в первую неделю жизни НЕ рекомендуется.

>> — усиление; ↑ — повышение; ↓ — понижение; → — приводит к; ∅ — нет изменения; АД — артериальное давление; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; МК — мозговой кровоток; ОАП — открытый артериальный проток; ОПСС — общее периферическое сопротивление; ОЦК — объем циркулирующей крови; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СК — системный кровоток; СО — систематический обзор; УТК — уровень глюкозы крови; фДЭ-3 — фосфодиэстераза класса 3; ЧСС — частота сердечных сокращений.

гипотонией, причины которой неясны, может быть выявлен ОАП, который можно закрыть, назначив ингибиторы ЦОГ (индометацин или ибупрофен). Клинических исследований их применения главным образом для лечения артериальной гипотонии нет, однако существуют доказательства того, что ингибиторы ЦОГ могут помочь в поддержании нормального системного кровотока [93]. Клинические исследования использования индометацина в целях профилактики показали снижение случаев ПИВК, причем одним из механизмов данного эффекта может быть стабилизация кровообращения в переходный период. Однако данный эффект необходимо сравнивать с потенциальной способностью подобных препаратов снижать МК [94]. Гемодинамическое влияние большого ОАП ($> 1,5$ мм при цветовом доплеровском картировании) [95] на кровообращение в переходный период у недоношенных детей может быть значительным и порой приводит к таким осложнениям, как геморрагический отек легких [96]. Следовательно, целесообразно лечить ОАП в первые дни жизни индометацином в начальной дозе 0,2 мг/кг, определяя последующие дозы по реакции на начальную.

Восполнение объема жидкости

В первый день жизни у детей с ОНМТ артериальная гипотония редко бывает связана с абсолютной гиповолемией, если только не произошло значительной кровопотери в период родов. Гиповолемию следует предполагать, когда бледность кожных покровов сопровождается тахикардией, особенно при наличии кровопотери либо при тугом обвитии шеи пуповиной. Дети с сепсисом, особенно поздним, могут иметь значительную абсолютную гиповолемию, вызванную утечкой жидкости в интерстициальное пространство, и после восполнения объема жидкости их состояние может улучшиться. Другие клинические ситуации, связанные с абсолютной гиповолемией, — наличие у ребенка субдуральной гематомы или другого внутричерепного кровоизлияния. Исследования взаимосвязи между ОЦК и АД у недоношенных детей показали наличие слабой корреляции, т.е. малый ОЦК не является обязательным сопутствующим фактором низкого АД [32, 33, 97]. Другие исследователи обнаружили, что дети с артериальной гипотонией, сопровождающейся ацидозом, имеют уменьшенный выброс из ЛЖ и нарушенную сократимость миокарда [30]. Польза восполнения объема в данных условиях сомнительна, т.к. может привести к ухудшению функции сердца и сердечной недостаточности. Целесообразность рутинного назначения инфузионной терапии недоношенным детям в первый день жизни не доказана [98].

По-видимому, при лечении системной гипотонии различие в эффективности применения кристаллоидных и коллоидных растворов невелико [99, 100]. Использование альбумина 5% при проведении интенсивной терапии у детей старшего возраста и взрослых вызывало определенную обеспокоенность, поскольку ассоциировалось с повышенной заболеваемостью [101]. Коллоидные растворы стоят дороже, чем физиологический раствор, и получают их из донорской крови, что сопряжено с риском передачи инфекции. У детей с ОНМТ повышенная проницаемость капилляров может привести к утечке альбумина во внесосудистое пространство, увеличивая тем самым онкотическое давление в тканях, что приводит к задержке в них жидкости, нарушению газообмена в легких и потенциальному повреждению головного

мозга. Рандомизированные клинические исследования показали повышение АД у детей с артериальной гипотонией после восполнения объема жидкости, но не выявили никаких изменений краткосрочного или отдаленного исхода. У детей с потерей жидкости, например после кровотечения во время родов, или с чрезмерной потерей жидкости через кожу при избыточной потере массы тела, когда использовали источник лучистого тепла, восполнение потери жидкости вполне уместно. Увеличение ОЦК, возможно, увеличит выброс из ЛЖ, но для повышения АД применение инотропов более эффективно. Одно клиническое исследование показало, что для повышения АД у недоношенных детей с артериальной гипотонией назначение допамина более эффективно, чем введение плазмы [102]. Обсервационные исследования показали краткосрочное улучшение кровотока после инфузионной терапии [58].

Точная диагностика абсолютной или относительной гиповолемии у новорожденных затруднена. Гиповолемия уменьшает эффективность вазопрессоров/инотропов, поэтому имеет смысл начинать лечение артериальной гипотонии с введения физиологического раствора в дозе от 10 до 20 мл/кг за 30–60 мин. В исследованиях, где нагрузку объемом проводили до назначения инотропов (например, добутамина), в ответ на его введение реакции в виде тахикардии не было. Следовательно, можно предположить, что на фоне введения препарата нагрузка объемом сглаживает сниженную преднагрузку, возникшую в результате вазодилатации сосудов, потенциально связанной с использованием добутамина. У ребенка, который нуждается в проведении ИВА с постоянным положительным давлением, даже если у него нет гиповолемии, нагрузка объемом может повысить центральное венозное давление в достаточной мере, чтобы улучшить венозный возврат к сердцу. Поскольку у недоношенных детей существует связь между избыточным введением жидкости и такими неблагоприятными исходами, как ОАП, некротизирующий энтероколит (НЭК), БЛД [103] и смерть, следует избегать введения чрезмерного объема жидкости без надеждах к тому показаний. Если после однократного восполнения объема АД не нормализовалось, то раннее назначение вазопрессора/инотропа или инотропа можно рассматривать как следующий этап лечения.

Вазопрессоры/инотропы, инотропы, лизитропы

Эти препараты используют для лечения гипотонии у новорожденных на протяжении многих лет. Вазопрессоры/инотропы (например, допамин и адреналин) повышают сократимость миокарда и ОПСС; инотропы (например, добутамин) повышают сократимость миокарда и оказывают различное действие на периферические сосуды; лизитропы (например, милринон) главным образом выполняют функцию периферических вазодилататоров с варьируемой степенью инотропии или без инотропного эффекта. Данные препараты начали применять без проведения рандомизированных слепых исследований, и до сих пор нет доказательств того, что их использование положительно влияет на такие важные исходы у новорожденных, как смерть или инвалидизация. При изучении вазопрессоров/инотропов и инотропов внимание уделяли их воздействию на АД, и лишь недавно исследователи стали изучать влияние данных препаратов на СВ — главный фактор доставки кислорода тканям [52, 104]. Механизмы действия

этих вазоактивных агентов сложны, на них влияют развитие и созревание сердечно-сосудистой системы и вегетативной нервной системы, т.е. эти препараты могут менять взаимосвязь между системным АД и системным кровотоком. Следовательно, если во время лечения проводить мониторинг одного только АД, то изменения кровотока могут быть оценены неадекватно.

Допамин

Допамин — наиболее часто используемый адреномиметик при лечении артериальной гипотонии у детей с ОНМТ. Допамин — предшественник адреналина и норадреналина, также является природным катехоламином. Этот препарат в зависимости от применяемой дозы стимулирует α - и β -адренергические и допаминергические рецепторы сердечно-сосудистой системы [105]. Проявление гемодинамического эффекта допамина (и других симпатомиметиков) зависит от ряда факторов: уровня экспрессии адренергических рецепторов, внутриклеточной сигнальной системы, функции надпочечников, которая зависит от степени зрелости миокарда, высвобождения в связи с дисрегуляцией локальных вазодилататоров, таких как эндогенный оксид азота и вазодилататорные простагландины [3]. На рис. 8–5 проиллюстрировано дозозависимое действие допамина на сердечно-сосудистую систему и почки.

Возможными побочными эффектами допамина могут быть тахикардия, артериальная гипертензия и/или снижение системной перфузии (при высокой дозе препарата) и повышенные потери с мочой на-



РИС. 8–5 У недоношенных новорожденных низкие дозы допамина стимулируют допаминовые рецепторы. При низких и средних дозах также происходит стимулирование α -адренергических рецепторов. При средних и высоких дозах (> 8–10 мкг/кг/мин) преобладает гемодинамический ответ вследствие стимулирования как β -, так и α -адренергических рецепторов. Однако на данный ответ влияют несколько факторов (состояние экспрессии адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы и т.д.), которые зависят от степени зрелости новорожденного и тяжести заболевания (см. текст) [3, 148]. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

* Без подавления адренергических рецепторов.

† Проявляет свое действие у недоношенных новорожденных.

трия, фосфора, свободной воды и бикарбоната натрия [105]. Допамин также играет определенную роль в краткосрочной физиологической регуляции активности Na^+/K^+ -АТФазы и оказывает некоторое эндокринное и паракринное воздействие [105]. Данные эффекты заключаются во временном ингибировании пролактина, тиреотропного гормона, гормона роста и выделении гонадотропина из гипофиза, а также в повышении активности ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, допамин играет определенную роль в периферической регуляции дыхания и влияет на некоторые функции лейкоцитов [105]. Неясно, имеют ли эти преходящие эндокринные и паракринные допаминергические воздействия клиническое значение (как краткосрочное, так и отдаленное) у недоношенных детей.

Экзогенно введенный допамин действует через допаминергические и адренергические рецепторы, причем этот эффект варьирует в зависимости от дозы. Допамин в низких дозах повышает сократимость миокарда, а в более высоких дозах (> 10 мкг/кг/мин) в его действия на АД основную роль играют периферическая вазоконстрикция и повышенная постнагрузка. Именно такое повышение постнагрузки может также воздействовать на функцию сердца, особенно у детей со значительной степенью недоношенности, когда незрелый ЛЖ может оказаться неспособным поддержать СВ путем повышения периферического сосудистого сопротивления. Соответственно, низкие дозы допамина или использование инотропа могут быть целесообразными у детей с ОНМТ, особенно в первые дни жизни. Однако интересно, что низкие и средние дозы допамина и адреналина, как недавно было показано, одинаково эффективны в повышении АД и МК у новорожденных с ОНМТ и артериальной гипотонией в первый день жизни [106]. У разных индивидов реакции на различные дозы допамина существенно варьируют, при этом гестационный возраст и тяжесть состояния — наиболее важные переменные. Сердечно-сосудистая система у большинства детей грудного возраста реагирует на введение допамина в дозе < 20 мкг/кг/мин, причем организм большинства недоношенных с низкой массой тела при рождении реагирует на введение допамина в дозе < 10 мкг/кг/мин [52, 107, 108]. Нормализацию АД и улучшение функции ЛЖ наблюдали при дозе 2 мкг/кг/мин [53, 109, 110]. У детей с ОНМТ лечение допамином следует начинать с низких и средних доз (от 2 до 5 мкг/кг/мин) и повышать в соответствии с реакцией АД. Если лечение проводят по поводу гипотонии, вызванной вазодилатацией, большинство клиницистов неохотно применяют дозу допамина выше 20 мкг/кг/мин из-за опасения чрезмерной периферической вазоконстрикции (даже с учетом небольшого количества доказательств, что это приносит вред) [105, 111]. Предпочтение в этом случае отдается добавлению второго препарата. Тахифилаксия на допамин — частое явление при использовании низких доз препарата, которые сначала дают значительный клинический эффект, но со временем необходимо увеличение дозы или добавление еще одного препарата [112].

Добутамин

Добутамин — инотропный синтетический симпатомиметик, который имеет сложное воздействие на сердечно-сосудистую систему, увеличивая сократимость миокарда путем стимуляции адренергических рецепторов [113] и оказывает различный вазодилататорный эффект на периферические сосуды за счет стимуляции периферических β -адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы [114].

Добутамин оказывает также некоторое стимулирующее действие на периферические α -адренергические рецепторы сердечно-сосудистой системы, но более выражено его сродство к периферическим β -адренергическим рецепторам. В противоположность допамину действие добутамина не связано с высвобождением эндогенных катехоламинов с их положительным инотропным действием [105]. Эти эффекты добутамина отмечаются даже у недоношенных детей [52], что делает его особенно ценным в терапии артериальной гипотонии у новорожденных с сопутствующей дисфункцией миокарда и низким СВ [52, 115]. На рис. 8–6 показано действие добутамина в зависимости от степени зрелости ребенка. Реакция сердечно-сосудистой системы на добутамин в дозе 5 мкг/кг/мин сказывается на производительности ЛЖ [116], а в дозах от 10 до 20 мкг/кг/мин проявляется повышением СВ и системного кровотока [52, 104].

Побочное действие на сердечно-сосудистую систему проявляется тахикардией, нежелательным снижением АД вследствие сосудорасширяющего действия препарата на периферические сосуды, а в высоких дозах добутамин может нарушать диастолическую функцию сердца и таким образом ухудшать преднагрузку. Последний эффект обусловлен снижением эластичности миокарда в результате значительного повышения его тонуса.

В нескольких рандомизированных исследованиях добутамин сравнивали с допаминем, но допамин ни в одном клиническом исследовании у новорожденных не сравнивали с плацебо или отсутствием лечения. Систематический обзор 5 рандомизированных исследований выявил, что допамин лучше, чем добутамин, повышает давление у не-

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ДОБУТАМИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ*

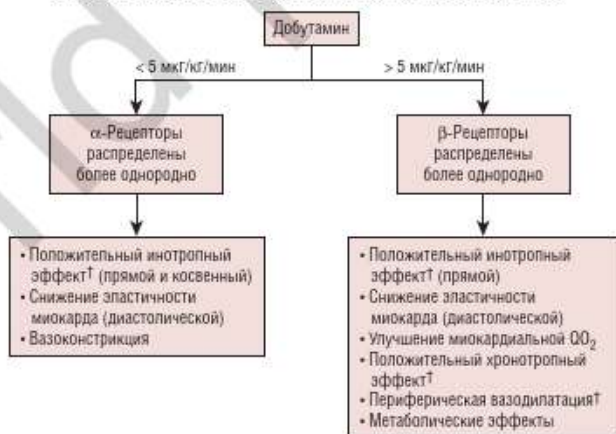


РИС. 8–6 У недоношенных новорожденных добутамин повышает сердечный выброс и приводит к разной степени вазодилатации периферических сосудов [52, 114]. На реакцию сердечно-сосудистой системы влияют несколько факторов (состояние экспрессии адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы и т.д.), которые зависят от степени зрелости новорожденного и тяжести заболевания (см. текст) [3, 148]. QO_2 — скорость потребления кислорода.

* Без подавления адренергических рецепторов.

† Проявляет свое действие у недоношенных новорожденных.

доношенных детей с артериальной гипотонией, но на сегодняшний день не имеет преимуществ относительно клинических исходов у них (включая ПИВК и ПВЛ) [117]. Напротив, в рандомизированных клинических исследованиях с перекрестным дизайном добутами в дозах 10 и 20 мкг/кг/мин более эффективно повышал кровоток у детей с низким системным кровотоком в первый день жизни, чем допамин в тех же дозах (см. далее) [104]. В другом рандомизированном исследовании у детей, которым назначали добутамин для лечения гипотонии, СВ увеличивался чаще, чем у детей, получавших допамин, хотя допамин был более эффективен в повышении АД [52]. Эти данные можно объяснить различиями в воздействии на периферическое сосудистое сопротивление этих двух препаратов: допамин существенно повышает ОПСС, в то время как добутамин делает это в незначительной степени или даже понижает ОПСС. Понимание механизмов действия обоих препаратов и их влияния на различные сосудистые русла, а также факторов, лежащих в основе патогенеза шока у недоношенных детей, очень важно для лечения любых нарушений кровообращения.

Адреналин

Адреналин — эндогенный катехоламин, выделяемый мозговым слоем надпочечников в ответ на стресс. В низких дозах адреналин усиливает сократимость миокарда и вызывает некоторое расширение периферических сосудов, действуя на β -адренергические рецепторы. Высокие дозы адреналина оказывают значительное α -адреномиметическое действие, проявляющееся периферической вазоконстрикцией и увеличением постнагрузки. Применение адреналина приводит к повышению АД и перфузии тканей за счет увеличения СВ и системного сосудистого сопротивления [106]. На рис. 8–7 проиллюстрированы дозозависимые эффекты адреналина.

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ АДРЕНАЛИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ*

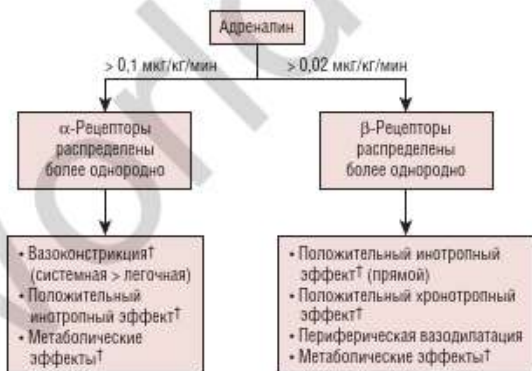


РИС. 8–7 У недоношенных детей при введении низких и средних доз адреналина проявляются эффекты стимулирования β -, а затем α -адренергических рецепторов. На реакцию сердечно-сосудистой системы влияют несколько факторов (состояние экспрессии адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы и т.д.), которые зависят от степени зрелости новорожденных и тяжести заболевания (см. текст) [3, 148].

* Без подавления адренергических рецепторов.

† Проявляет свое действие у недоношенных новорожденных.

Побочное действие средних и высоких доз адреналина на сердечно-сосудистую систему проявляется тахикардией, системной гипертензией и/или снижением системной перфузии, а также лактат-ацидозом из-за метаболического действия препарата [106]. Поскольку адреналин имеет большой вазоконстрикторный эффект, чем допамин, нельзя допускать промывание инфузионной системы при смене шприца или ее заполнение, т.к. это может вызвать внезапное значительное повышение АД и снижение системной перфузии. Эти эффекты адреналина могут привести к развитию интракраниальной патологии, особенно у детей с ОНМТ, поэтому адреналин следует применять с большой осторожностью. Кроме того, лактат-ацидоз, вызванный назначением адреналина, может затруднить оценку гемодинамического статуса недоношенного ребенка с артериальной гипотонией, и в результате ребенок получит дополнительный объем жидкости либо увеличенную дозу адреналина без всякой на то необходимости.

Существует лишь одно контролируемое исследование по применению адреналина у новорожденных, тем не менее адреналин часто используют при рефрактерной артериальной гипотонии у новорожденных [118]. В одиночном клиническом исследовании проводили сравнение использования у недоношенных детей с ОНМТ и с артериальной гипотонией низких и средних доз допамина и низких доз адреналина в первый день жизни. Было установлено, что все эти дозы вызывают сходное повышение МК, который измеряли с помощью БИК-спектроскопии. Оба вазопрессора/инотропа одинаково эффективно повышали АД, никаких иных клинических проявлений выявлено не было [106]. Поскольку адреналин в высокой дозе оказывает периферический вазоконстрикторный эффект, он особенно показан детям с патологической периферической вазодилатацией, вызванной септическим шоком. Доза, применяемая у новорожденных, варьирует от 0,05 до 2,60 мкг/кг/мин [118], а в отдельных случаях выше.

Милринон

Милринон является ингибитором фосфодиэстеразы класса 3 и повышает концентрацию внутриклеточного цАМФ. У взрослых милринон оказывает как положительный инотропный (особенно улучшается диастолическая функция миокарда), так и периферический вазодилататорный эффекты. Такая комбинация его воздействий потенциально очень эффективна у недоношенных детей в первые часы жизни, когда незрелый миокард с трудом справляется с повышенной преднагрузкой в переходный период кровообращения, однако неизвестно, действует ли милринон у новорожденных как настоящий инотроп. Действительно, данные, полученные в экспериментах на недоношенных животных, показали, что ингибиторы фосфодиэстеразы класса 3, такие как амринон, могут оказывать минимальный [119] инотропный эффект, не оказывая этого эффекта или оказывая отрицательный [120, 121] инотропный эффект. Существует предположение, что различное действие ингибиторов фосфодиэстеразы на сократимость миокарда в процессе развития ребенка является результатом существующего у недоношенных детей дисбаланса фосфодиэстераз классов 3 и 4 в саркоплазматическом ретикулеуме незрелого миокарда [122]. Однако отрицательный инотропный эффект у новорожденных щенков в течение первых дней жизни становится положительным [121]. Было показано, что милринон эффективен при лечении синдрома низкого сердечного выброса (СНСВ) у детей после кардиохирургических

операций. СНСВ в этой популяции пациентов сопровождается повышением как системного, так и легочного сосудистого сопротивления [123, 124]. Способность миокарда адаптироваться к повышенной преднагрузке меняется при использовании АИК, подобно тому как это происходит в миокарде недоношенных детей в переходный период при изменениях преднагрузки после рождения. В многоцентровых рандомизированных исследованиях наблюдали уменьшение случаев СНСВ в зависимости от применяемых доз милринона, когда его применяли в качестве превентивной меры у детей, перенесших операцию на сердце [125]. Единичное пилотное исследование использования милринона у недоношенных детей в модифицированном режиме дозирования для предотвращения низкого кровотока продемонстрировало, что потенциальных побочных эффектов артериальной гипотонии не было и у всех детей сохранялся адекватный СВ при сравнении с ретроспективными наблюдениями [126].

Лечение детей с очень низкой массой тела и шоком, резистентным к вазопрессорам

Более чем у 50% новорожденных с ОНМТ и артериальной гипотонией, которым необходимо назначение допамина в дозе > 10 мкг/кг/мин сразу после рождения, нельзя полностью отменить препарат в течение 3–4 сут, и у многих из них развивается резистентная к вазопрессорам гипотония [3, 36, 127, 128]. Организм новорожденных с зависимой от вазопрессоров или резистентной к ним артериальной гипотонией нередко реагирует на введение низких доз гидрокортизона повышением АД и диуреза, зачастую это позволяет отменить вазопрессорную поддержку в течение 24–72 час [3, 36, 127–130]. Реакцию на введение гидрокортизона у новорожденных с резистентной к вазопрессорам артериальной гипотонией, особенно у рожденных до 30 нед гестации, можно объяснить несколькими факторами, в том числе подавлением адренергических рецепторов при тяжелых заболеваниях [131], а также относительной и абсолютной надпочечниковой недостаточностью у новорожденных с ОНМТ [36, 37, 127].

Сниженная восприимчивость сердечно-сосудистой системы к катехоламинам при тяжелом заболевании по крайней мере частично вызвана ингибированием адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы и их внутриклеточной сигнальной системы [131]. Установлено, что для устранения ингибирования нужен синтез новых белков и что экспрессия адренергических рецепторов и рецепторов ангиотензина II типа I сердечно-сосудистой системы индуцируется глюкокортикостероидами [132, 133], соответственно, применение стероидов снимает ингибирование адренергических рецепторов. Более того, кортикостероиды ингибируют продукцию простагличлина и индукцию синтеза оксида азота [134], ограничивая патологическую вазодилатацию, ассоциированную с неспецифической или специфической воспалительной реакцией у больных новорожденных в критическом состоянии. Вследствие геномного воздействия стероидов происходит синтез и укрепление на мембране новых белков-рецепторов в течение нескольких часов. Помимо геномного стероиды оказывают некоторые негеномные воздействия [135, 136], которые приводят к быстрому повышению чувствительности сердечно-сосудистой системы к катехоламинам: прямое ингибирование метаболизма катехоламинов, ослабление обратного захвата норадреналина окончаниями сим-

патических нервов, повышение доступности цитозольного кальция в миокарде и гладкомышечных клетках сосудов, а также улучшение целостности капилляров [130, 133]. В результате повышается АД и улучшается состояние сердечно-сосудистой системы [130].

Относительная надпочечниковая недостаточность, особенно у новорожденных с ОНМТ, — дополнительный фактор, который, как полагают, вносит свой вклад в развитие резистентности к вазопрессорам и усиление реакции на введение гидрокортизона у этой популяции пациентов [37]. Некоторые косвенные данные наводят на мысль, что новорожденные с ОНМТ имеют ограниченный надпочечниковый резерв, зависящий от срока гестации. Таким образом, у таких пациентов относительная надпочечниковая недостаточность нарушает баланс между разрушением и синтезом адренергических рецепторов, что приводит к снижению чувствительности сердечно-сосудистой системы к эндогенным и экзогенным катехоламинам. В связи с этим введение стероидов, особенно новорожденным с ЭНМТ и артериальной гипотонией, может быть показано в качестве заместительной гормональной терапии [130].

Хотя воздействие гидрокортизона в низких дозах на АД, диурез и потребность в вазопрессорах широко изучали [36, 127, 129, 130], есть лишь предварительные данные о других аспектах реакции гемодинамики на эти дозы. В двух клинических исследованиях дали оценку пригодности кортикостероидов для недоношенных детей с артериальной гипотонией. В первом из них, рандомизированном контролируемом исследовании допамина и гидрокортизона, было показано, что организм 81% детей с артериальной гипотонией реагировал на гидрокортизон в дозе от 2 до 10 мг/кг/сут [107]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании однократная доза дексаметазона (0,25 мг/кг) позволила прекратить инфузию адреналина в сопоставлении с плацебо [137]. В серии клинических случаев сообщается о положительной реакции на введение гидрокортизона или дексаметазона организма детей с рефрактерной артериальной гипотонией [129, 130, 138, 139]. Изменения СВ, общего сосудистого сопротивления, кровотока в органах, вызванные введением гидрокортизона, чрезвычайно важны, поскольку гидрокортизон, по крайней мере теоретически, может повышать АД за счет системной перфузии, если он главным образом усиливает констрикторный эффект вазопрессоров. Однако полученные недавно данные указывают на то, что гидрокортизон улучшает все аспекты функционирования сердечно-сосудистой системы, включая СВ и кровоток в органах [140].

Потенциальные побочные эффекты применения гидрокортизона многочисленны, самым важным из них является увеличение частоты перфорации ЖКТ в тех случаях, когда гидрокортизон применяют одновременно с индометацином. Это серьезное осложнение ограничивает назначение гидрокортизона, но только тем новорожденным с ОНМТ, которые не получают индометацин. Следует отметить, что, если лечение индометацином не проводят, применение гидрокортизона не увеличивает частоту изолированных перфораций ЖКТ. Кроме того, хотя низкие дозы гидрокортизона, назначаемые в течение первой недели жизни, и высокие дозы гидрокортизона, которые вводили после первой недели жизни, по-видимому, не влияют на отдаленный нервно-психический исход [141, 142], необходимо иметь больше данных, чтобы убедиться, что введение гидрокортизона новорожденным с ОНМТ в переходный период и после него не оказывает неблагоприятного

ятного воздействия на нервно-психическое развитие этой уязвимой группы пациентов. Таким образом, назначать гидрокортизон новорожденным с ОНМТ следует с большой осторожностью и его использование, по крайней мере в настоящее время, должно быть ограничено случаями резистентной к вазопрессорам артериальной гипотонии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ ЖИЗНИ

Существует несколько механизмов, которые потенциально могут привести к артериальной гипотонии и/или снижению системного кровотока в первый день жизни. Когда планируют соответствующее обследование и лечение, каждый из механизмов следует рассматривать отдельно:

- задержка адаптации незрелого миокарда к внезапному увеличению ОПСС, происходящему после рождения (транзиторная дисфункция миокарда);
- дилатация периферических сосудов и гипердинамическое состояние миокарда у новорожденных с ОНМТ, родившихся на фоне хориоамнионита;
- асфиксия с развитием вторичной дисфункции миокарда и/или нарушением регуляции периферических сосудов.

При выборе терапии следует принимать во внимание не только уровень АД, но и иные параметры, которые влияют на адекватность функционирования сердечно-сосудистой системы. Причины сердечно-сосудистых нарушений следует искать после изучения анамнеза, результатов объективного осмотра, а также результатов дополнительных методов исследования, в частности функциональной ЭхоКГ.

Транзиторная дисфункция миокарда

В первый день жизни у детей с ОНМТ может развиваться шок вследствие того, что незрелый миокард не способен прокачивать кровь, преодолевая повышенное периферическое сосудистое сопротивление, возникшее сразу после рождения [144]. Пытаясь поддержать адекватное перфузионное давление, не полностью сформировавшаяся регуляторная система контроля сосудистого тонуса может отреагировать на уменьшенную системную перфузию не только констрикцией сосудов не жизненно значимых органов, но и спазмом церебральных сосудов. Чем выше степень незрелости новорожденного, тем с большей вероятностью у него в первый день жизни возникнет системная (и церебральная) гипоперфузия [2, 15]. Хотя у значительного количества таких пациентов будет артериальная гипотония, у других АД может оставаться в пределах нормы. Однако, несмотря на нормальное АД, у некоторых из новорожденных возможно временное нарушение МК. Для диагностики таких состояний необходимо оценить МК у постели больного, измерив кровоток в ВПВ и проведя функциональную ЭхоКГ [2, 104] и/или БИК-спектроскопию [6, 13, 16].

Лечить такие нарушения кровообращения достаточно сложно. В серии исследований с использованием кровотока в ВПВ в качестве суррогатного метода определения МК у новорожденных с ОНМТ в первый день жизни Evans и соавт. изучили гемодинамику системной

и церебральной гипоперфузии [2, 15], взаимосвязь между обратным развитием гипоперфузии и развитием ПИВК, слабую взаимосвязь между кровотоком в ВПВ и системным АД [31] и связь между нервно-психическим развитием в возрасте 3 лет и низким кровотоком в ВПВ в первый день жизни [92]. Кроме этого, данная группа пациентов участвовала в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании с перекрестным дизайном, сравнивавшим влияние допамина и добутамина в дозах 10 и 20 мкг/кг/мин на кровоток в ВПВ и АД у новорожденных с ОНМТ в первый день жизни [104].

Исследователи обнаружили, что допамин нормализует системное АД в этой группе детей эффективнее добутамина, в то время как добутамин лучше увеличивает кровоток в ВПВ в обеих исследуемых дозах. Поскольку фармакодинамика в большей мере, чем фармакокинетика, обуславливает реакцию сердечно-сосудистой системы на эти симпатомиметические амины, ограничивающим обстоятельством данного исследования было отсутствие постепенного титрования препаратов в поисках оптимальной гемодинамической реакции. Исследование с постоянным мониторингом с помощью БИК-спектроскопии для оценки относительных изменений МК показало, что при постепенном титровании допамина или адреналина низкие и средние дозы обоих препаратов одинаково эффективны в улучшении АД и МК у новорожденных с ОНМТ в первый день жизни [106].

Хотя постоянное мониторингирование с помощью БИК-спектроскопии для оценки внутрисосудистой церебральной оксигенации и объема мозгового кровотока позволяет собирать данные в течение длительного периода времени (нескольких часов) и дает надежную информацию об относительных изменениях этих параметров, абсолютные показатели остаются неизвестными, поскольку их необходимо измерять периодически.

Исследования с серийным (периодическим) измерением МК при БИК-спектроскопии для оценки в первые два дня жизни реакции МК и АД на допамин у детей с ЭНМТ позволили предположить, что такие пациенты реагируют на средние и высокие дозы допамина повышением АД и МК [7]. Однако даже когда по мере нормализации АД МК возвращается практически к норме, его ауторегуляция остается нарушенной. Авторы вычисляли у таких пациентов значение нижнего порога ауторегуляции и установили, что он находится на уровне 29 мм рт. ст. Одним из ограничений является то, что билинейный регрессионный анализ, который использовали в этом исследовании, объединил две небольшие группы пациентов по критериям лечения. Полученные в этом исследовании данные позволяют также предположить, что если у недоношенных новорожденных ауторегуляция МК нарушена, то сразу после нормализации АД путем введения допамина ауторегуляция не восстанавливается. Данные проведенного ранее исследования подтверждают эту точку зрения: организму больного недоношенного новорожденного нужно 30–40 мин и даже больше на восстановление ауторегуляции МК после нормализации АД [53].

Другой подход к лечению слабой системной перфузии у новорожденного с ОНМТ в возрасте 1 дня изучали в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, где в целях профилактики использовали милринон вскоре после рождения при попытке предотвратить системную гипоперфузию [126].

Подводя итог, необходимо признать, что лечение артериальной гипотонии у новорожденных с ОНМТ в возрасте 1 дня остается

сложной задачей, даже если системную перфузию можно оценить с помощью функциональной ЭхоКГ.

Использование и постепенное титрование от низких к средним дозам допамина [17, 53, 105, 106] или адреналина [106] в первый день жизни, чтобы достичь уровня АД, превышающего в числовом выражении гестационный возраст пациента, является предпочтительным подходом для многих неонатологов, особенно если системную перфузию можно оценить только по диурезу и ВНК, менее надежным косвенным показателям системной гемодинамики.

На сегодняшний день не ясно, благоприятно ли сказывается на краткосрочном и отдаленном неврологических исходах применение милринона у новорожденных с ОНМТ сразу после рождения в целях профилактики развития системной гипоперфузии. При наличии признаков дисфункции миокарда добутамин является препаратом первой линии, и, если АД после назначения добутамина снижается, можно добавить допамин в низкой дозе. Однако необходимо иметь в виду, что повышать системное сосудистое сопротивление допаминем следует очень осторожно, т.к. он может индуцировать дальнейшее снижение СВ, вызванное дисфункцией миокарда. Если есть условия для определения системной перфузии (кровотока в ВПВ) [2], можно проследить влияние, которое оказывает на системную гемодинамику медленное титрование вазопрессора/инотропа (допамина или адреналина) или инотропа (добутамина). Наконец, важно отметить, что остается неизвестным, оказывает ли допамин или добутамин в качестве препарата первой линии при лечении артериальной гипотонии у новорожденных с ОНМТ в первый день жизни благоприятное воздействие на летальность, краткосрочную и отдаленную заболеваемость.

Вазодилатация и гипердинамическая функция миокарда

Данные свидетельствуют о том, что у новорожденных с ОНМТ, родившихся на фоне хориоамнионита, особенно когда у них наблюдается фунисит, через несколько часов после появления на свет развивается артериальная гипотония и повышается СВ [145]. Наличие артериальной гипотонии и увеличенного СВ позволяет предположить, что у новорожденных с ОНМТ, родившихся на фоне хориоамнионита, системное сосудистое сопротивление ниже. Эти изменения функции сердечно-сосудистой системы соотносятся с уровнем интерлейкина (IL) 6 в пуповинной крови [145].

Кроме того, наличие у матери лихорадки или соотношение между количеством незрелых форм нейтрофилов и их общим числом (I/T) при дифференциальном подсчете лейкоцитов $> 0,4$ сопровождается уменьшением фракции укорочения ЛЖ. Эти данные указывают, что у новорожденных с ОНМТ, родившихся на фоне хориоамнионита, артериальная гипотония вызвана преимущественно вазодилатацией, хотя на нарушение гемодинамики может влиять и различная степень дисфункции миокарда, особенно у новорожденных с повышенным отношением I/T.

Основанное на этих данных лечение артериальной гипотонии у новорожденных с ОНМТ в возрасте 1 дня, родившихся на фоне хориоамнионита, должно быть направлено на устранение обоих компонентов сердечно-сосудистых нарушений (вазодилатации и возможной дисфункции миокарда). В подобных случаях использование одного

добутамина может привести к дальнейшему уменьшению системного сосудистого сопротивления, особенно у пациентов с увеличенным СВ и минимальной дисфункцией миокарда либо ее отсутствием. Следовательно, есть надежда, что при лечении этих пациентов осторожное титрование от низких к средним дозам допамина (или адреналина) будет эффективным. Однако следует помнить, что допамин или адреналин в высоких дозах способен повысить системное сосудистое сопротивление до уровня, при котором СВ может уменьшиться и, несмотря на нормализацию АД, системный кровоток может снизиться.

Итак, если нет возможности провести функциональную ЭхоКГ, следует тщательно следить за косвенными показателями перфузии в тканях (дурезом, ВНК, дефицитом оснований и/или уровнем лактата), чтобы контролировать состояние кровотока в органах и своевременно провести коррекцию вазопрессорной поддержки.

Асфиксия с развитием вторичной дисфункции миокарда и/или нарушением регуляции тонуса периферических сосудов

Асфиксия с развитием вторичной дисфункции миокарда возможна как у доношенных новорожденных, так и у детей с ОНМТ [145]. В подобных случаях обычно вводят жидкость, поскольку считают, что у ребенка плохая перфузия и артериальная гипотония. Однако мало доказательств, что в этой группе детей присутствует гиповолемия [147], не считая случаев кровопотери во время родов или тугого обвития пуповины вокруг шеи. После проведения адекватных реанимационных мероприятий и респираторной поддержки перфузия обычно улучшается.

При лечении недоношенных детей с признаками асфиксии в родах и полиорганной недостаточностью необходимо контролировать водный баланс, чтобы предотвратить перегрузку объемом с развитием сердечной недостаточности. В этой группе наиболее используемыми препаратами являются, вероятно, такие инотропы, как добутамин (и, может быть, милринон). Назначение избыточного объема жидкости в случае асфиксии с риском сопутствующей этому состоянию дисфункции миокарда может привести к перегрузке объемом и развитию сердечной недостаточности. В этой ситуации предпочтительнее разумное применение таких вазопрессоров/инотропов, как допамин, или такого инотропа, как добутамин [110, 148].

Существует предположение, что гипоксически-ишемический insult может нарушить адекватность регуляции тонуса периферических сосудов, что приведет к тому, что организм ребенка в ответ на физиологические изменения не сможет поддержать АД на нормальном уровне. Однако нет прямых доказательств данной точки зрения вследствие трудностей оценки периферического сосудистого сопротивления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для соответствующей оценки и лечения детей с ОНМТ с сердечно-сосудистыми нарушениями или шоком клиницисту следует знать этиологию и факторы, лежащие в основе данных состояний. Также важно понимание механизмов действия имеющихся в распоряжении

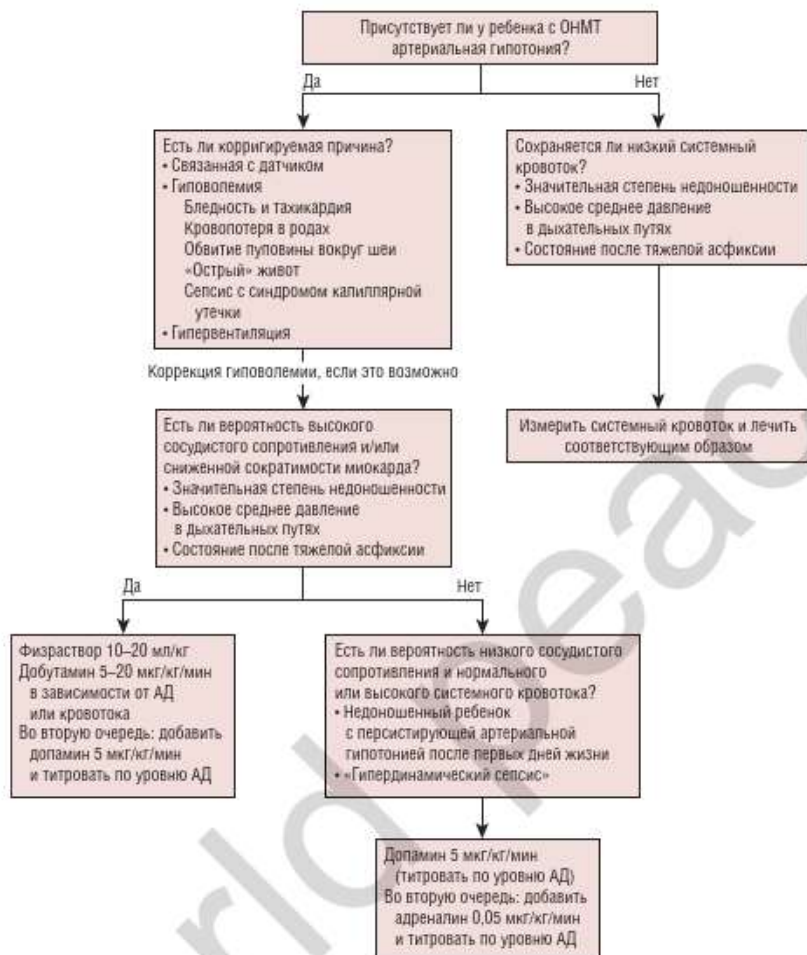


РИС. 8–8 Лечение сердечно-сосудистых нарушений, основанное на данных ЭхоКГ [150–152]. АД — артериальное давление; ОНМТ — очень низкая масса тела при рождении.

врача лекарственных средств и специфических эффектов, которые они оказывают на кровообращение у ребенка с ОНМТ (см. табл. 8–2). На рис. 8–8 показан подход к лечению артериальной гипотонии у ребенка с ОНМТ на основе клинических данных. Включение функциональной ЭхоКГ в процесс диагностики обеспечивает информацией о размере артериального протока и направлении шунтирования крови через него, о функции миокарда, наполнении желудочков, а также о СВ и периферическом сосудистом сопротивлении. На рис. 8–9 суммированы подходы к лечению артериальной гипотонии у ребенка с ОНМТ с использованием дополнительной информации, полученной при ЭхоКГ.

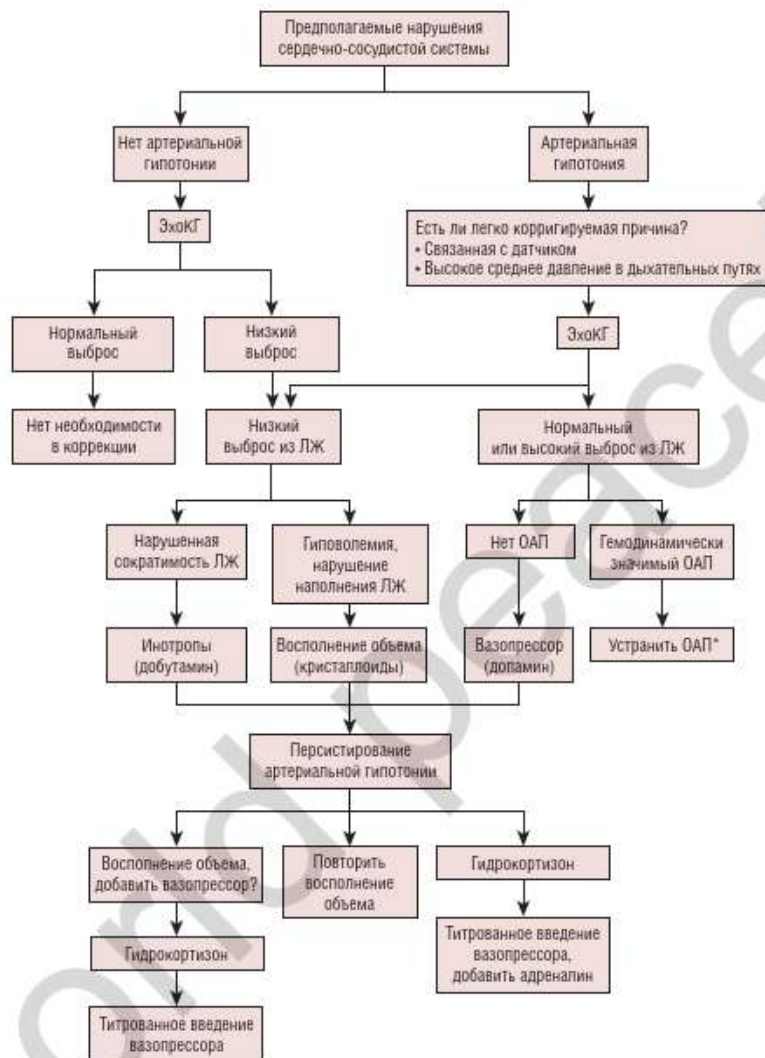


РИС. В-9 Лечение сердечно-сосудистых нарушений, основанное на клинических данных [151, 152]. ЛЖ — левый желудочек; ОАП — открытый артериальный проток; ЭхоКГ — эхокардиография.

* Обеспечить также повышение легочного сосудистого сопротивления, чтобы справиться с шунтированием крови слева направо (поддерживать PaCO_2 на уровне 42–45 мм рт. ст., pH артериальной крови на уровне 7,25–7,35 и сатурацию O_2 — 82–90%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Al Aweel, Pursley DM and Rubin LP, et al.: Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol*. 21:2001; 272–278.
2. Kluckow M and Evans N: Superior vena cava flow in preterm infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 82:2000; 182–187.

3. Seri I: Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol.* 6:2001; 85–95.
4. Watkins AM, West CR and Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev.* 19:1989; 103–110.
5. Miall-Allen VM, de Vries LS and Whitelaw AG: Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child.* 62:1987; 1068–1069.
6. Tsuji M, Saul JP and du PA, et al.: Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics.* 106:2000; 625–632.
7. Munro MJ, Walker AM and Barfield CP: Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics.* 114:2004; 1591–1596.
8. Nuantarumit P, Yang W and Bada-Ellzey HS: Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol.* 26:1999; 981–996.
9. Hegyi T, Carbone MT and Anwar M, et al.: Blood pressure ranges in premature infants. i. the first hours of life. *J Pediatr.* 124:1994; 627–633.
10. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome: Report of a joint working group of the British Association of Perinatal Medicine and the research unit of the Royal College of Physicians. *Arch Dis Child.* 67:1992; 1221–1227.
11. Greisen G and Borch K: White matter injury in the preterm neonate: the role of perfusion. *Develop Neurosci.* 23:2001; 209–212.
12. Greisen G: Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev.* 81:2005; 423–428.
13. Tyszczyk L, Meek J and Elwell C, et al.: Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics.* 102:1998; 337–341.
14. Seri I, Abbasi S and Wood DC, et al.: Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate. *J Pediatr.* 133:1998; 728–734.
15. Kluckow M and Evans N: Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 82:2000; 188–194.
16. Kissack CM, Garr R and Wardle SP, et al.: Cerebral fractional oxygen extraction in very low birth weight infants is high when there is low left ventricular output and hypocarbia but is unaffected by hypotension. *Pediatr Res.* 55:2004; 400–405.
17. Seri I: Hemodynamics during the first two postnatal days and neurodevelopment in preterm neonates. *J Pediatr.* 145:2004; 573–575.
18. Friedman AH and Fahey JT: The transition from fetal to neonatal circulation: normal responses and implications for infants with heart disease. *Semin Perinatol.* 17:1993; 106–121.
19. Mahoney LT, Coryell KG and Lauer RM: The newborn transitional circulation: a two-dimensional Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 6:1985; 623–629.
20. Gentile R, Stevenson G and Dooley T, et al.: Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr.* 98:1981; 443–448.
21. Evans N and Iyer P: Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 72:1995; F156–F161.
22. Seidner SR, Chen YQ and Oprysko PR, et al.: Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon. *Pediatr Res.* 50:2001; 365–373.
23. Evans N and Iyer P: Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effects of interatrial shunting. *J Pediatr.* 125:1994; 778–785.
24. Agata Y, Hiraishi S and Oguchi K, et al.: Changes in left ventricular output from fetal to early neonatal life. *J Pediatr.* 119:1991; 441–445.
25. Drayton MR and Skidmore R: Ductus arteriosus blood flow during first 48 hours of life. *Arch Dis Child.* 62:1987; 1030–1034.
26. Kluckow M and Evans N: Low systemic blood flow in the preterm infant. *Semin Neonatol.* 6:2001; 75–84.
27. Teitel DF: Physiologic development of the cardiovascular system in the fetus. In: Pollin RA and Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology.* Philadelphia: WB Saunders. 1998; 827–836.
28. Weindling AM and Kissack CM: Blood pressure and tissue oxygenation in the newborn baby at risk of brain damage. *Biol Neonate.* 79:2001; 241–245.
29. Osborn D, Evans N and Kluckow M: Diagnosis and treatment of low systemic blood flow in preterm infants. *NeoReviews.* 5:2004; e109–e121.
30. Gill AB and Weindling AM: Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. *Arch Dis Child.* 68:1993; 17–21.

31. Kluckow M and Evans N: Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr*. 129:1996; 506–512.
32. Bauer K, Linderkamp O and Versmold HT: Systolic blood pressure and blood volume in preterm infants. *Arch Dis Child*. 69:1993; 521–522.
33. Barr PA, Bailey PE and Summers J, et al.: Relation between arterial blood pressure and blood volume and effect of infused albumin in sick preterm infants. *Pediatrics*. 60:1977; 282–289.
34. Lopez SL, Leighton JO and Walther FJ: Supranormal cardiac output in the dopamine- and dobutamine-dependent preterm infant. *Pediatr Cardiol*. 18:1997; 292–296.
35. Pladys P, Wodey E and Beuchee A, et al.: Left ventricle output and mean arterial blood pressure in preterm infants during the 1st day of life. *Eur J Pediatr*. 158:1999; 817–824.
36. Ng PC, Lam CW and Fok TF, et al.: Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 84:2001; F122–F124.
37. Watterberg KL: Adrenal insufficiency and cardiac dysfunction in the preterm infant. *Pediatr Res*. 51:2002; 422–424.
38. Hanna CE, Jett PL and Laird MR, et al.: Corticosteroid binding globulin, total serum cortisol, and stress in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 14:1997; 201–204.
39. Scott SM and Watterberg KL: Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res*. 37:1995; 112–116.
40. Sasidharan P: Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol*. 25:1998; 723–740.
41. Moise AA, Wearden ME and Kozinetz CA, et al.: Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics*. 95:1995; 845–850.
42. Demarini S, Dollberg S and Hoath SB, et al.: Effects of antenatal corticosteroids on blood pressure in very low birth weight infants during the first 24 hours of life. *J Perinatol*. 19:1999; 419–425.
43. LeFlore JL, Engle WD and Rosenfeld CR: Determinants of blood pressure in very low birth weight neonates: lack of effect of antenatal steroids. *Early Hum Dev*. 59:2000; 37–50.
44. Leviton A, Kuban KC and Pagano M, et al.: Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics*. 91:1993; 1083–1088.
45. Trang TT, Tibballs J and Mercier JC, et al.: Optimization of oxygen transport in mechanically ventilated newborns using oximetry and pulsed Doppler-derived cardiac output. *Crit Care Med*. 16:1988; 1094–1097.
46. Maayan C, Eyal F and Mandelberg A, et al.: Effect of mechanical ventilation and volume loading on left ventricular performance in premature infants with respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 14:1986; 858–860.
47. Skinner JR, Boys RJ and Hunter S, et al.: Pulmonary and systemic arterial pressure in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child*. 67:1992; 366–373.
48. Evans N and Kluckow M: Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 74:1996; F88–F94.
49. Skelton R, Evans N and Smythe J: A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health*. 30:1994; 406–411.
50. Evans N and Moorcraft J: Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child*. 67:1992; 1169–1173.
51. Fenton AC, Woods KL and Leanage R, et al.: Cardiovascular effects of carbon dioxide in ventilated preterm infants. *Acta Paediatr*. 81:1992; 498–503.
52. Roze JC, Tobier C and Maingueneau C, et al.: Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child*. 69:1993; 59–63.
53. Seri I, Rudas G and Bors Z, et al.: Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatr Res*. 34:1993; 742–749.
54. Versmold HT, Kitterman JA and Phibbs RH, et al.: Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics*. 67:1981; 607–613.
55. Strozik KS, Pieper CH and Roller J: Capillary refilling time in newborn babies: normal values. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 76:1997; F193–F196.
56. Schriger DL and Baraff L: Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med*. 17:1988; 932–935.

57. Tibby SM, Hatherill M and Murdoch IA: Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child*. 80:1999; 163-166.
58. Osborn DA, Evans N and Kluckow M: Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 89:2004; F168-F173.
59. Linshaw MA: Concentration of the urine. In: Polin RA and Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB Saunders. 1998; 1634-1653.
60. Cady LDJ, Weil MH and Afifi AA, et al.: Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. *Crit Care Med*. 1:1973; 75-80.
61. Peretz DI, Scott HM and Duff J, et al.: The significance of lacticacidemia in the shock syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 119:1965; 1133-1141.
62. Rashkin MC, Bosken C and Baughman RP: Oxygen delivery in critically ill patients. Relationship to blood lactate and survival. *Chest*. 87:1985; 580-584.
63. Vincent JL, Dufaye P and Berre J, et al.: Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. 11:1983; 449-451.
64. Weil MH and Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*. 41:1970; 989-1001.
65. Beca JP and Scopes JW: Serial determinations of blood lactate in respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child*. 47:1972; 550-557.
66. Deshpande SA and Platt MP: Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 76:1997; F15-F20.
67. Graven SN, Criscuolo D and Holcomb TM: Blood lactate in the respiratory distress syndrome: significance in prognosis. *Am J Dis Child*. 110:1965; 614-617.
68. Butt WW and Whyte HW: Blood pressure monitoring in neonates: comparison of umbilical and peripheral artery measurements. *J Pediatr*. 105:1984; 630-632.
69. Colan SD, Fujii A and Borow KM, et al.: Noninvasive determination of systolic, diastolic and end-systolic blood pressure in neonates, infants and young children: comparison with central aortic pressure measurements. *Am J Cardiol*. 52:1983; 867-870.
70. Emery EF and Greenough A: Non-invasive blood pressure monitoring in preterm infants receiving intensive care. *Eur J Pediatr*. 151:1992; 136-139.
71. Kimble KJ, Darnall Jr and Yelderman M, et al.: An automated oscillometric technique for estimating mean arterial pressure in critically ill newborns. *Anesthesiology*. 54:1981; 423-425.
72. Lui K, Doyle PE and Buchanan N: Oscillometric and intra-arterial blood pressure measurements in the neonate: a comparison of methods. *Australian Paediatric Journal*. 18:1982; 32-34.
73. Park MK and Menard SM: Accuracy of blood pressure measurement by the Dinamap monitor in infants and children. *Pediatrics*. 79:1987; 907-914.
74. Dannevig I, Dale HC and Liestol K, et al.: Blood pressure in the neonate: three non-invasive oscillometric pressure monitors compared with invasively measured blood pressure. *Acta Paediatr*. 94:2005; 191-196.
75. Alverson DC, Eldridge M and Dillon T, et al.: Noninvasive pulsed Doppler determination of cardiac output in neonates and children. *J Pediatr*. 101:1982; 46-50.
76. Walther FJ, Siassi B and Ramadan NA, et al.: Pulsed Doppler determinations of cardiac output in neonates: normal standards for clinical use. *Pediatrics*. 76:1985; 829-833.
77. Lou HC, Lassen NA and Friis-Hansen B: Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr*. 94:1979; 118-121.
78. Victor S, Marson AG and Appleton RE, et al.: Relationship between blood pressure, cerebral electrical activity, cerebral fractional oxygen extraction, and peripheral blood flow in very low birth weight newborn infants. *Pediatr Res*. 59:2006; 314-319.
79. Wardle SP, Yoxall CW and Weindling AM: Peripheral oxygenation in hypotensive preterm babies. *Pediatr Res*. 45:1999; 343-349.
80. Perlman JM, McMenamin JB and Volpe JJ: Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med*. 309:1983; 204-209.
81. Pryds O, Greisen G and Lou H, et al.: Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr*. 115:1989; 638-645.
82. Pryds O, Greisen G and Lou H, et al.: Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr*. 115:1989; 638-645.
83. Bada HS, Korones SB and Perry EH, et al.: Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 117:1990; 607-614.

84. Cunningham S, Symon AG and Elton RA, et al.: Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev.* 56:1999; 151-165.
85. Grether JK, Nelson KB and Emery ES, et al.: Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 128:1996; 407-411.
86. Fanaroff JM, Wilson-Costello DE and Newman NS, et al.: Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 117:2006; 1131-1135.
87. Heuchan AM, Evans N and Henderson Smart DJ, et al.: Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 86:2002; F86-F90.
88. de Vries LS, Regev R and Dubowitz LM, et al.: Perinatal risk factors for the development of extensive cystic leukomalacia. *Am J Dis Child.* 142:1988; 732-735.
89. Perlman JM, Risser R and Broyles RS: Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics.* 97:1996; 822-827.
90. Goldstein RF, Thompson RJ, and Oehler JM, et al.: Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 95:1995; 238-243.
91. Low JA, Froese AB and Galbraith RS, et al.: The association between preterm newborn hypotension and hypoxemia and outcome during the first year. *Acta Paediatr.* 82:1993; 433-437.
92. Hunt RW, Evans N and Rieger I, et al.: Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr.* 145:2004; 588-592.
93. Osborn DA, Evans N and Kluckow M: Effect of early targeted indomethacin on the ductus arteriosus and blood flow to the upper body and brain in the preterm infant. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 88:2003; F477-F482.
94. Patel J, Roberts I and Azzopardi D, et al.: Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 47:2000; 36-42.
95. Kluckow M and Evans N: Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr.* 127:1995; 774-779.
96. Kluckow M and Evans N: Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 137:2000; 68-72.
97. Wright IM and Goodall SR: Blood pressure and blood volume in preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 70:1994; F230-F231.
98. Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years: Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group [see comments]. *Lancet.* 348:1996; 229-232.
99. Emery EF, Greenough A and Gamsu HR: Randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child.* 67:1992; 1185-1188.
100. So KW, Fok TF and Ng PC, et al.: Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 76:1997; F43-F46.
101. Nadel S, De Munter C and Britto J, et al.: Albumin: saint or sinner? *Arch Dis Child.* 79:1998; 384-385.
102. Gill AB and Weindling AM: Randomised controlled trial of plasma protein fraction versus dopamine in hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child.* 69:1993; 284-287.
103. Van Marter LJ, Leviton A and Allred EN, et al.: Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr.* 116:1990; 942-949.
104. Osborn D, Evans N and Kluckow M: Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr.* 140:2002; 183-191.
105. Seri I: Cardiovascular, renal and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr.* 126:1995; 333-344.
106. Pellicer A, Valverde E and Elorza MD, et al.: Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics.* 115:2005; 1501-1512.
107. Bouchier D and Weston PJ: Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 76:1997; F174-F178.
108. Klarr JM, Faix RG and Pryce CJ, et al.: Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 125:1994; 117-122.

109. Seri I, Tulassay T and Kiszal J, et al.: Cardiovascular response to dopamine in hypotensive preterm neonates with severe hyaline membrane disease. *Eur J Pediatr*. 142:1984; 3–9.
110. DiSessa TG, Leitner M and Ti CC, et al.: The cardiovascular effects of dopamine in the severely asphyxiated neonate. *J Pediatr*. 99:1981; 772–776.
111. Perez CA, Reimer JM and Schreiber MD, et al.: Effect of high-dose dopamine on urine output in newborn infants. *Crit Care Med*. 14:1986; 1045–1049.
112. Seri I and Evans J: Addition of epinephrine to dopamine increases blood pressure and urine output in critically ill extremely low birth weight infants with uncompensated shock. *Pediatr Res*. 43:1998; 194A.
113. Ruffolo RR.: The pharmacology of dobutamine. *American Journal of the Medical Sciences*. 294:1987; 244–248.
114. Noori S, Friedlich P and Seri I: Cardiovascular and renal effects of dobutamine in the neonate. *NeoReviews*. 5:2004; E22–E26.
115. Martinez AM, Padbury JF and Thio S: Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics*. 89:1992; 47–51.
116. Stopfkuchen H, Queisser-Luft A and Vogel K: Cardiovascular responses to dobutamine determined by systolic time intervals in preterm infants. *Crit Care Med*. 18:1990; 722–724.
117. Subhedar NV and Shaw NJ: Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD001242.
118. Heckmann M, Trotter A and Pohlandt F, et al.: Epinephrine treatment of hypotension in very low birthweight infants. *Acta Paediatr*. 91:2002; 566–570.
119. Artman M, Kithas PA and Wike JS, et al.: Inotropic responses change during postnatal maturation in rabbit. *Am J Physiol*. 255(Part 2):1988; H335–H342.
120. Klitzner TS, Shapir Y and Ravin R, et al.: The biphasic effect of amrinone on tension development in newborn mammalian myocardium. *Pediatr Res*. 27:1990.
121. Binah O and Legato MJ: Developmental changes in the cardiac effects of amrinone in the dog. *Circ Res*. 52:1983; 747–752.
122. Akita T, Joyner RW and Lu C, et al.: Developmental changes in modulation of calcium currents of rabbit ventricular cells by phosphodiesterase inhibitors. *Circulation*. 90:1994; 469–478.
123. Wernovsky G, Wypij D and Jonas RA, et al.: Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 92:1995; 2226–2235.
124. Chang AC, Atz AM and Wernovsky G, et al.: Milrinone: systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 23:1995; 1907–1914.
125. Hoffman TM, Wernovsky G and Atz AM, et al.: Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation*. 107:2003; 996–1002.
126. Paradisi M, Evans N and Kluckow M, et al.: Pilot study of milrinone for low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr*. 148:2006; 306–313.
127. Ng PC, Lee CH and Lam CW, et al.: Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 89:2004; F119–F126.
128. Seri I and Noori S: Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev*. 81:2005; 405–411.
129. Helbock HJ, Insoft RM and Conte FA: Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics*. 92:1993; 715–717.
130. Seri I, Tan R and Evans J: Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics*. 107:2001; 1070–1074.
131. Hausdorff WP, Caron MG and Lefkowitz RJ: Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function. *FASEB Journal*. 4:1990; 2881–2889.
132. Hadcock JR and Malbon CC: Regulation of beta-adrenergic receptors by "permissive" hormones: glucocorticoids increase steady-state levels of receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 85:1988; 8415–8419.
133. Segar JL, Bedell K and Page WV, et al.: Effect of cortisol on gene expression of the renin-angiotensin system in fetal sheep. *Pediatr Res*. 37:1995; 741–746.
134. Knowles RG, Salter M and Brooks S, et al.: Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 87:1990; 10043–10047.
135. Seri I and Evans J: Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Current Opinion in Pediatrics*. 13:2001; 116–123.
136. Wehling M: Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol*. 59:1997; 365–393.

137. Gaissmaier RE and Pohlandt F: Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr*. 134:1999; 701–705.
138. Fauser A, Pohlandt F and Bartmann P, et al.: Rapid increase of blood pressure in extremely low birth weight infants after a single dose of dexamethasone. *Eur J Pediatr*. 152:1993; 354–356.
139. Kopelman AE, Moise AA and Holbert D, et al.: A single very early dexamethasone dose improves respiratory and cardiovascular adaptation in preterm infants. *J Pediatr*. 135:1999; 345–350.
140. Noori S, Friedlich P, Ebrahimi M, Wong P, Siassi B and Seri I: Hemodynamic changes following low-dose hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics*. 2006 (in press).
141. Heide-Jalving M, Kamphuis PJ and van der Laan MJ, et al.: Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatr*. 92:2003; 827–835.
142. Lodygensky GA, Rademaker K and Zimine S, et al.: Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*. 116:2005; 1–7.
143. Watterberg KL, Shaffer ML and Mishefske MJ, et al.: Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 120:2007; 40–48.
144. Evans N and Seri I: Cardiovascular compromise in the newborn infant. In: Taeusch HW, Ballard RA and Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: WB Saunders. 2004; 398–409.
145. Yanowitz TD, Jordan JA and Gilmour CH, et al.: Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatr Res*. 51:2002; 310–316.
146. Cabal LA, Devaskar U and Siassi B, et al.: Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants. *J Pediatr*. 96:1980; 705–710.
147. Yao AC and Lind J: Blood volume in the asphyxiated term neonate. *Biol Neonate*. 21:1972; 199–209.
148. Walther FJ, Siassi B and Ramadan NA, et al.: Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr*. 107:1985; 781–785.
149. Seri I: Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol*. 26:2006; S8–S13.
150. Subhedar NV: Treatment of hypotension in newborns. *Seminars in Neonatology*. 8:2003; 413–423.
151. Osborn DA: Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. *Early Hum Dev*. 81:2005; 413–422.
152. Osborn DA and Evans N: Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; CD002055.

Глава 9

Гемодинамически значимый открытый артериальный проток в первую неделю жизни новорожденных с очень низкой массой тела

Shahab Noori • Istvan Seri

Признаки и симптомы открытого артериального протока

Адаптация сердечно-сосудистой системы к открытому артериальному протоку

Влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока на артериальное давление

Влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока на перфузию органов

Изменения функции сердца после перевязки открытого артериального протока

Заключение

В период внутриутробного развития повышенное легочное сосудистое сопротивление приводит к тому, что кровь из легочного кровотока через ОАП сбрасывается в системный кровоток. Вследствие этого выброс из ПЖ вносит значительный вклад в системный кровоток ($v = 2$ раза превышает выброс из ЛЖ) [1]. Кроме того, в норме *in utero* легочный кровоток резко снижен. Это важно, т.к. повышение легочного кровотока, связанное со спазмированием или закрытием артериального протока *in utero*, приводит к изменению легочного сосудистого русла и развитию после рождения легочной гипертензии. Клинические и лабораторные исследования выявили при закрытии или спазмировании ОАП *in utero* наличие гипертрофии и повышенной реактивности мышечного слоя сосудов легких [2–4]. Таким образом, ОАП действует подобно предохранительному клапану, уменьшая постнагрузку ПЖ, которая, как было сказано ранее, высока вследствие повышенного легочного сосудистого сопротивления во внутриутробном периоде. Существующее в физиологических условиях повышение легочного сосудистого сопротивления, а также роль ОАП в обеспечении вклада выброса из ПЖ в системный кровоток плода объясняют, почему при

досрочном закрытии ОАП развивается правожелудочковая недостаточность и снижается системный кровоток, что приводит к водянке плода и в конечном счете — его гибели.

С первым вдохом после рождения легочное сосудистое сопротивление значительно снижается, а следующее за этим повышение давления кислорода уменьшает легочное сосудистое сопротивление еще больше. Поскольку направление потока через ОАП зависит от отношения системного сосудистого сопротивления к легочному сосудистому сопротивлению, снижение легочного сосудистого сопротивления в постнатальном периоде изменяет направление потока через артериальный проток с направления справа налево *in utero* на движение в двух направлениях в переходный период и в дальнейшем только слева направо. Изменение направления потока через ОАП, по-видимому, происходит очень быстро. В одном исследовании недоношенных новорожденных со сроком гестации < 30 нед 52% детей через 5 час после рождения имели шунтирование крови только слева направо через артериальный проток, у 43% было шунтирование преимущественно слева направо и 2% в этом возрасте имели шунтирование только справа налево [5]. У доношенных новорожденных при отсутствии какой-либо патологии, негативно влияющей на физиологическое снижение легочного сосудистого сопротивления, постнатальный переходный период короткий и заканчивается функциональным закрытием ОАП в течение 48 час после рождения. Функциональное закрытие протока зависит, по крайней мере частично, от толщины мышечного слоя, определяющей его врожденный тонус, и от баланса между локальной вазоконстрикцией и вазодилатацией. У недоношенных детей соотношение между факторами, вызывающими вазоконстрикцию и вазодилатацию, содействует тому, что ОАП остается открытым, а низкий мышечный тонус протока препятствует его спазмированию — процессу, который является ключевым в закрытии протока [6, 7]. Частота ОАП имеет отрицательную корреляционную связь с гестационным возрастом и наличием такой сопутствующей патологии, как РДС, который может удлинить период переходной гемодинамики, особенно у недоношенных детей со сроком гестации < 30 нед [8].

После функционального закрытия артериальный проток претерпевает значительные изменения, и его анатомическое закрытие препятствует реканализации сосуда. В отличие от доношенных у недоношенных детей, особенно у детей с ЭНМТ, артериальный проток после своего функционального закрытия зачастую открывается снова [9–11]. Предпосылкой анатомического закрытия ОАП является гипоксия мышечного слоя [12]. Доставка кислорода в мышечный слой у доношенных и почти доношенных новорожденных идет непосредственно из оксигенированной крови в просвете сосуда, а также из адвентициальной оболочки через *vasa vasorum*. При закрытии артериального протока происходит облитерация *vasa vasorum*, что приводит к развитию гипоксии мышечного слоя. Однако у новорожденных со значительной степенью недоношенности доставка кислорода в тонкостенный ОАП зависит лишь от кровотока в просвете сосуда, т.к. кислород способен диффундировать сквозь всю стенку сосуда, а в адвентициальной оболочке *vasa vasorum* нет или она развита слабо. В связи с этим сужение просвета незрелого ОАП не приводит к гипоксии тканей [13], что влечет за собой неполное анатомическое закрытие или реканализацию ОАП у новорожденных со значительной степенью недоношенности.

Повышенная смертность и заболеваемость, которые ассоциируют с наличием ОАП, являются результатом сочетания повышенной легочной циркуляции и снижения системного кровотока. Повышенный легочный кровоток повреждает капиллярное русло, а отек легких приводит к повышенной потребности в респираторной поддержке, что объясняет высокую частоту БЛД у незрелых новорожденных с ОАП. Более того, снижение системной перфузии объясняет (по крайней мере частично) повышение частоты ВЖК, ПВА и НЭК у недоношенных новорожденных с ОАП. Тем не менее важно отметить, что это лишь установленная связь, а то, каким образом происходит это влияние, еще исследуется [14, 15].

В данной главе будет рассмотрено влияние ОАП на сердечно-сосудистую систему и системный кровоток, легочный кровоток и кровотоки в других органах, причем особое внимание будет уделено тому, как сердце недоношенного ребенка справляется с повышенной преднагрузкой и сниженным периферическим сосудистым сопротивлением, которые сочетаются со значительным шунтированием крови слева направо через ОАП.

ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА

Нарушения кровообращения и степень выраженности симптомов ОАП зависят от размера протока, направления шунтирования, длительности функционирования протока, величины феномена обкрадывания и адекватности компенсаторных механизмов миокарда и других органов.

Характер шунтирования через проток зависит от диаметра ОАП и отношения системного сосудистого сопротивления к легочному сосудистому сопротивлению [5]. В неосложненных случаях перед полным закрытием ОАП шунтирование крови меняется с двунаправленного на движение слева направо. У большинства недоношенных детей в первые дни после рождения артериальный проток открыт. В этот период влияние ОАП на системную и легочную гемодинамику, вероятно, хорошо компенсируется. Это объясняет столь низкий уровень чувствительности и специфичности клинического диагноза в первые дни жизни [16–18]. Однако по прошествии времени появляются классические признаки и симптомы ОАП, включая усиленный толчок ЛЖ, увеличенное пульсовое давление, систолический шум и повышенную потребность в респираторной поддержке [19]. В большинстве случаев ОАП, не проявляющийся клинически в первые дни жизни, остается незамеченным до проведения ЭхоКГ. Несмотря на то что цветовое доплеровское картирование — весьма чувствительный метод диагностики ОАП, только наличие дуктального потока является индикатором нарушений кровообращения, вызванных ОАП. И хотя точного определения гемодинамически значимого ОАП нет, его обычно описывают как состояние, при котором шунтирование крови слева направо через артериальный проток создает значительную объемную перегрузку сердца, что часто сочетается с истощением компенсаторных механизмов и приводит к отеку легких и системной гипоперфузии.

Для определения гемодинамически значимого ОАП используют такие параметры ЭхоКГ, как отношение размеров ЛП к диаметру

корня аорты (Ao) [20, 21], размер ОАП и/или оценку дуктального кровотока [22, 23]. Отношение ЛП/Ао отражает значимость ОАП по степени объемной перегрузки левых отделов сердца. При условии, что митральный клапан и ЛЖ функционируют нормально, размер ЛП отражает преднагрузку ЛЖ. Однако данный показатель не обязательно свидетельствует о степени повышения легочной циркуляции, т.к. наличие широкого открытого овального окна (ООО) или дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) уменьшает диаметр ЛП и, следовательно, отношение ЛП/Ао. Кроме того, предположительно нормальное отношение ЛП/Ао не говорит о степени феномена обкрадывания. При наличии нерестриктивного ООО или ДМПП небольшой диаметр ЛП (низкая преднагрузка) может, по крайней мере теоретически, препятствовать компенсаторному увеличению выброса из ЛЖ для возмещения феномена обкрадывания. Определение размера ОАП с помощью цветового доплеровского картирования — более объективный способ оценки гемодинамической значимости артериального протока. Размер ОАП от 1,6 до 2 мм используют как показатель гемодинамической значимости ОАП. Kluckow и Evans показали, что диаметр протока > 1,6 мм у недоношенных новорожденных в возрасте 5 час, родившихся на сроке гестации < 30 нед, свидетельствует о наличии гемодинамически значимого ОАП [5, 22].

К сожалению, оценку дуктального потока по диаметру протока и скорости потока также нельзя считать совершенной, т.к. возникают проблемы, связанные с точностью измерения диаметра и частым наличием турбулентного потока. Несмотря на эти недостатки, определение отношения ЛП/Ао, размера ОАП и потока через него полезно, поскольку эти показатели коррелируют с клинической симптоматикой. Совсем недавно при попытке количественно оценить гемодинамическую значимость ОАП использовали скорость диастолического потока в левой легочной артерии [24], величину коэффициента трансдуктальной скорости потока [25] и отношение выброса из ЛЖ к величине кровотока в ВПВ [26]. В качестве возможного показателя гемодинамической значимости ОАП был предложен уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в сыворотке [27–29]. И хотя уровень МНУП в сыворотке крови показывает хорошую корреляцию с признаками гемодинамической значимости ОАП на ЭхоКГ [29], большой разброс предложенных критериев отбора для определения гемодинамической значимости ОАП в различных исследованиях и низкая специфичность этого теста делают его неоптимальным для рутинного использования в клинике.

АДАПТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К ОТКРЫТОМУ АРТЕРИАЛЬНОМУ ПРОТОКУ

СВ — результат взаимодействия преднагрузки, постнагрузки, сократимости миокарда и ЧСС. В нормальных условиях при отсутствии ОАП выброс из ЛЖ находится в пределах 150–300 мл/кг/мин. Поскольку при наличии шунтирования крови слева направо через ОАП кровотоков в легких увеличен, венозный возврат из легочной циркуляции в ЛП также увеличивается, что приводит к повышению преднагрузки ЛЖ. В исследованиях неоднократно отмечалось, что при наличии ОАП и с шунтированием преимущественно слева направо увеличивается конечный диастолический объем ЛЖ (преднагрузка). В соответствии с

кривой Старлинга происходит усиление сокращений волокон миокарда в результате большой преднагрузки. Большинство исследований выявили значительное увеличение выброса из ЛЖ при наличии ОАП с шунтированием преимущественно слева направо [32–39]. В ходе эксперимента на ягнятах, во время которого артериальный проток был инфильтрирован формалином, а проходимость протока регулировалась с помощью механического окклюдера, Slueman и соавт. изучали эффект увеличения степени шунтирования через артериальный проток [35]. По мере увеличения шунтирования через проток на 31, 50 и 67% от первоначального уровня по сравнению с закрытым протоком ударный объем возрастал на 33, 66 и 97% соответственно. Однако в клинических условиях наличие ООО значимо меняет влияние ОАП на ударный объем, т.к. разгружает ЛП. Фактически было показано, что при наличии большого потока через ООО выброс из ПЖ может быть даже выше выброса из ЛЖ, несмотря на значительное шунтирование крови слева направо через ОАП [40].

Считается, что при наличии ОАП, несмотря на значительную объемную перегрузку, ЛЖ вполне способен справиться с дополнительным объемом. У недоношенных ягнят при ОАП сохранялась способность к увеличению ударного объема в ответ на болюсную нагрузку жидкостью, хотя степень этого увеличения была менее выражена, чем при закрытом протоке [34]. Понижение ОПСС, которое сопутствует ОАП, приводит к уменьшению постнагрузки ЛЖ. Уменьшение постнагрузки, в свою очередь, может повысить способность миокарда увеличить ударный объем.

Существуют значительные отличия как в структуре, так и в функции миокарда у доношенных и недоношенных новорожденных, а также у детей старшего возраста и взрослых людей. Эти показатели невыгодно отличают незрелый миокард в плане его сократимости [41]. Более того, поскольку перфузия миокарда происходит главным образом во время диастолы, можно ожидать, что у пациентов с гемодинамически значимым ОАП, при котором ДАД снижено, функция миокарда будет ухудшаться.

В некоторых исследованиях высказывается предположение о связи нарушения функции миокарда с наличием его ишемии на фоне нарушенной перфузии [42, 43], но в большинстве публикаций указывается, что перфузия и функция миокарда при ОАП не ухудшаются. Более того, поскольку при ОАП большая преднагрузка сопровождается большим растягиванием волокон миокарда, сократимость миокарда должна увеличиваться. В связи с этим некоторые авторы утверждают, что наличие «нормального» уровня сократимости миокарда у недоношенных новорожденных с ОАП на самом деле свидетельствует о нарушенной функции миокарда. Однако, используя методы измерения сократимости миокарда, которые не зависят от нагрузки, Ваглов и соавт. показали, что гемодинамически значимый ОАП не влияет на сократимость [44]. Похожим образом сократимость, которую определяли по независимому от нагрузки индексу, после перевязки ОАП оставалась неизменной [45]. Более того, сердечный тропонин Т, маркер повреждения клеток миокарда, у недоношенных новорожденных детей с ОАП в первую неделю жизни не повышен [46]. Однако данные этого исследования следует интерпретировать с большой осторожностью, поскольку оно было выполнено с участием небольшой группы пациентов, а лечение ОАП было проведено до того, как проток стал гемодинамически значимым.

Поскольку ЧСС остается неизменной и при закрытом, и при открытом артериальном протоке, увеличение СВ происходит только за счет увеличения ударного объема. Увеличение СВ, по крайней мере вначале, может компенсировать системный гемодинамический эффект ОАП. Однако у значительного количества детей с ОНМТ этот компенсаторный механизм в конце концов истощается и системная перфузия становится неадекватной. На этом этапе признаки и симптомы гипоперфузии в органах и тканях сначала проявляются сниженной периферической перфузией и сниженным диурезом, а затем — артериальной гипотонией и развитием лактат-ацидоза.

ВЛИЯНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

При наличии гемодинамически значимого ОАП часто наблюдается артериальная гипотония [47–49]. Уже в первый день жизни ОАП ассоциируется с артериальной гипотонией [49]. АД — это производная взаимодействия СВ и периферического сосудистого сопротивления. На САД в основном влияет изменение ударного объема, в то время как ДАД главным образом отражает изменения периферического сосудистого сопротивления. Во многих исследованиях низкое ДАД традиционно рассматривали как признак гемодинамически значимого ОАП [39, 40]. Однако исследования, которые уделяли более пристальное внимание взаимосвязи между АД и ОАП, показали аналогичное снижение как САД, так и ДАД по крайней мере в первую неделю жизни [47, 48]. Ratner и соавт. изучили взаимосвязь между АД и ОАП в группе недоношенных новорожденных с массой тела < 1200 г при рождении в первую неделю жизни [47]. Никто из детей не получал индометацин и препараты, влияющие на гемодинамику. Ко второму дню жизни у пациентов с гемодинамически значимым ОАП наблюдалось значимое снижение как САД, так и ДАД. Кроме того, не было существенных различий пульсового давления у пациентов с ОАП и у тех, у кого артериальный проток был закрыт (рис. 9–1).

Evans и Moorcraft изучили влияние гемодинамически значимого ОАП на АД в первую неделю жизни [48]. Наличие гемодинамически значимого ОАП оценивали с помощью ежедневной ЭхоКГ и посто-

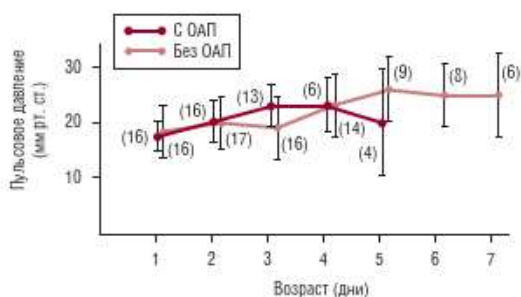


РИС. 9–1 Сходное пульсовое давление у новорожденных с открытым артериальным протоком (ОАП) и без него в первую неделю жизни [47]. В скобках указано количество пациентов.

янного мониторинга АД с использованием катетеризации почечных сосудов. У детей с массой тела от 1000 до 1500 г в группах с гемодинамически значимым ОАП и без него наблюдались незначимые различия в САД, ДАД и среднем АД. Напротив, у детей с массой тела < 1000 г с гемодинамически значимым ОАП САД, ДАД и среднее АД были значимо ниже (рис. 9–2, 9–3). Как и в предыдущих исследованиях [47], пульсовое давление у пациентов с гемодинамически значимым ОАП в первую неделю жизни не было повышенным [48].

Как обсуждалось ранее, в связи с повышением ударного объема при наличии ОАП и снижением сосудистого сопротивления можно ожидать, что САД останется на неизменном уровне или слегка снизится, в то время как ДАД должно понизиться значительно. Поскольку в указанных ранее исследованиях не проводили измере-

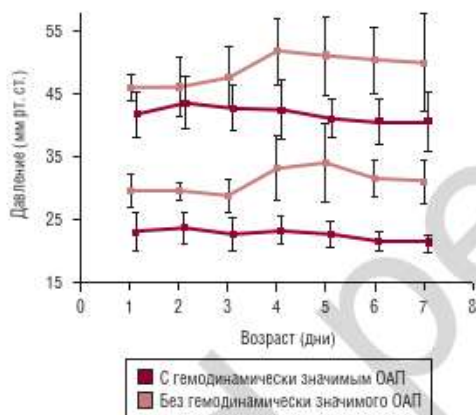


РИС. 9–2 Изменения САД и ДАД у детей с массой тела < 1000 г и с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком (ОАП) или без него в первую неделю жизни [48].

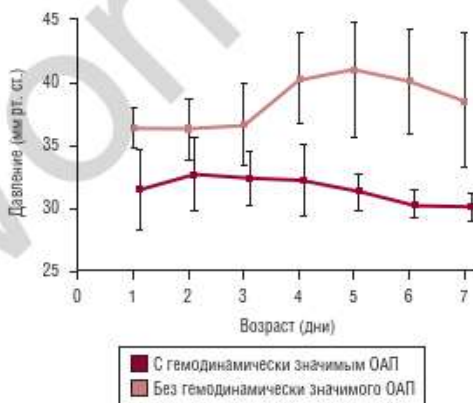


РИС. 9–3 Изменения среднего АД у детей с массой тела < 1000 г и наличием или отсутствием гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП) в первую неделю жизни [48].

ний СВ, шунтирования через проток и периферического сосудистого сопротивления, причину отсутствия усиленного пульсового давления определить невозможно. Авторы полагают, что нарушение процесса компенсаторного увеличения СВ на фоне миокардиальной незрелости может быть причиной одинакового снижения как САД, так и ДАД. Однако, поскольку объем и длительность шунтирования через ОАП определяют степень феномена диастолического обкрадывания и, соответственно, степень гипотонии, окончательного вывода о взаимосвязи между ОАП и АД сделать нельзя, по крайней мере относительно новорожденных детей. Согласно данным экспериментов на недоношенных детенышах животных, значительное снижение АД происходит только при среднем или большом объеме шунтирования через ОАП, хотя снижение ДАД и среднего АД наблюдается даже при малом объеме шунтирования [35].

ВЛИЯНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА НА ПЕРФУЗИЮ ОРГАНОВ

Механизмы гипоперфузии органов при наличии гемодинамически значимого ОАП включают феномены систолического и диастолического обкрадывания, приводящие к снижению системного кровотока и артериальной гипотонии, которая вызывает снижение перфузионного давления. Кроме того, на кровоток в органах вне зависимости от гемодинамических изменений из-за гемодинамически значимого ОАП могут влиять такие препараты, как индометацин, который используют для закрытия ОАП.

Исследования влияния гемодинамически значимого ОАП на перфузию органов фокусировались главным образом на изменениях церебральной перфузии и перфузии кишечника. Для оценки кровотока в органах новорожденных в основном использовали скорость кровотока, измеренную с помощью доплерографии, а МК оценивали также с помощью длинноволновой БИК-спектроскопии. Кроме того, моделируя патологию на животных, использовали метод микросфер. Важно отметить, что данные методы имеют значительные ограничения и в настоящее время у нас нет возможности постоянно измерять абсолютный кровоток в разных органах новорожденных.

При измерениях методом доплерографии количество крови, протекающей по сосуду, является функцией его диаметра (площади поперечного сечения сосуда) и средней скорости кровотока. В силу того что исследуемые сосуды у новорожденных имеют малый размер (в частности, передняя и средняя церебральные артерии), точное измерение их диаметра невозможно. Существует также гипотеза, что во время всего сердечного цикла диаметр сосуда остается постоянным, но эта точка зрения неоднократно оспаривалась. Однако, несмотря на эти ограничения, измерение скорости кровотока методом доплерографии, а также показатели, рассчитанные на основе этой скорости, свидетельствуют о достаточно хорошей корреляции с данными, полученными с использованием инвазивных методов измерения кровотока в органах [50–52]. Наиболее часто употребляемые показатели кровотока в органах — это систолическая, диастолическая и средняя скорости кровотока, интеграл линейной скорости кровотока, ИП и ИР. Поскольку ИП и ИР имеют обратную связь с кровотоком и пря-

мую — с сосудистым сопротивлением, повышение ИП и ИР указывает на уменьшение кровотока в органах.

Мозговой кровоток

В некоторых исследованиях высказывалось предположение о нормальном состоянии МК при наличии гемодинамически значимого ОАП [33, 39], в большинстве исследований были обнаружены нарушения церебральной гемодинамики. К тому же индометацин, широко применяемый для фармакологического закрытия ОАП, оказывает на церебральную циркуляцию прямой, хотя и временный, вазоконстрикторный эффект [53].

Pelzman и соавт. оценили изменения скорости кровотока в передней церебральной артерии у недоношенных детей, проводя ежедневные измерения с первого дня жизни [54]. С помощью метода доплерографии было продемонстрировано снижение диастолической скорости кровотока при наличии гемодинамически значимого ОАП.

В нескольких исследованиях у новорожденных с ОАП были обнаружены ретроградный диастолический кровоток и повышение ИП в передней церебральной артерии; эти данные предположительно свидетельствуют о снижении МК [55, 56]. В противоположность этому Shortland и соавт. не нашли в группе из 120 недоношенных детей никаких различий в МК у детей с ОАП и без него [57]. Однако была установлена более высокая частота ПВА у детей с ретроградным кровотоком в передней церебральной артерии. Исходя из этого, можно предположить, что данный негативный эффект возникает лишь в подгруппе пациентов с ОАП, куда входят и пациенты с гемодинамически значимым ОАП либо с феноменом диастолического обкрадывания. Jim и соавт. выявили наличие корреляционной связи между гемодинамически значимым ОАП, который оценивали по отношению ЛП/Ао, и конечной диастолической скоростью кровотока, а также ИР в передней церебральной артерии у детей с ЭНМТ [58]. И хотя эти корреляции были слабыми, полученные данные позволяют предположить, что при более выраженном шунтировании слева направо через ОАП МК будет снижаться. Интересно, что при наличии ОАП, когда выброс из ЛЖ увеличен, у недоношенных ягнят [33] и детей [39] МК поддерживается на нормальном уровне. Вероятно, что повышение СВ, по крайней мере до определенного момента, обеспечивает адекватную перфузию головного мозга у пациентов с ОАП. Действительно, Baylen и соавт. сообщили о снижении МК у недоношенных ягнят при уменьшении СВ [30].

Неблагоприятное влияние на МК гемодинамически значимого ОАП подтверждается данными о значительном снижении частоты как ВЖК, так и гемодинамически значимого ОАП при профилактическом применении индометацина (рис. 9–4). Хотя снижению частоты ВЖК у недоношенных детей может способствовать прямое вазоконстрикторное действие индометацина, есть сообщения о том, что на частоту ВЖК влияет и хирургическое закрытие ОАП [60].

Кровоток в верхней мезентериальной и чревной артериях

Гиперперфузия кишечника, как известно, — фактор риска развития НЭК. Все исследования, в которых изучали кровоток в органах брюш-

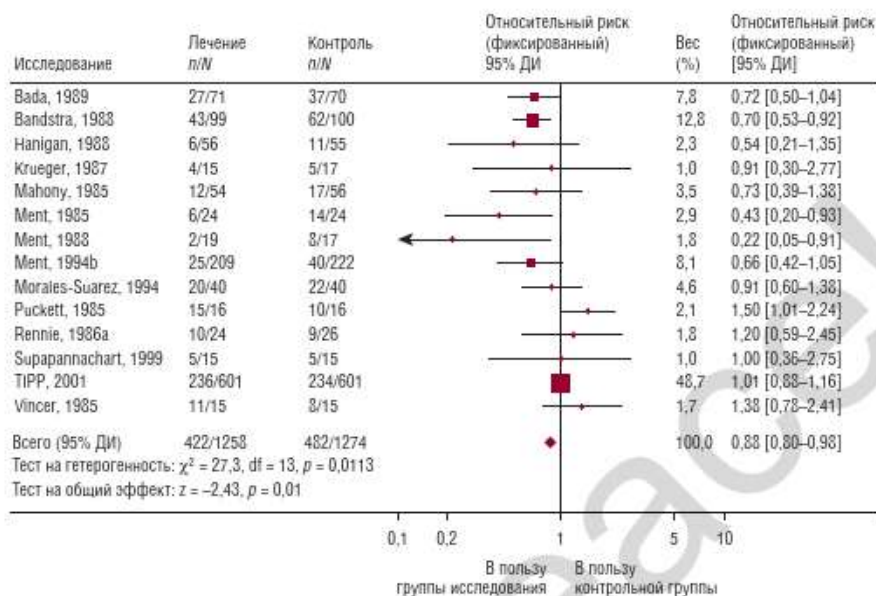


РИС. 9–4 Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований профилактического применения индометацина показал снижение частоты ВЖК в группе детей, получавших индометацин, по сравнению с контрольной группой [59]. ДИ — доверительный интервал.

ной полости в целом и кровотока в верхней мезентериальной артерии, продемонстрировали снижение кровотока при наличии гемодинамически значимого ОАП. Кроме того, применение индометацина, по всей видимости, оказывает прямое воздействие на кишечный кровоток, снижая его.

Слупан и соавт., используя метод микросфер, изучали влияние незначительного, среднего и выраженного шунтирования через ОАП на системный кровоток и кровотока в органах у недоношенных ягнят в первые 10 час после рождения [35]. Шунтирование относили к незначительному, среднему или выраженному, если оно составляло < 40%, 40–60% и > 60% от выброса из ЛЖ соответственно. Даже при незначительном шунтировании наблюдалось существенное снижение кровотока в органах брюшной полости (рис. 9–5).

По мере увеличения размера шунта происходило дальнейшее снижение кровотока в органах, несмотря на значительное увеличение СВ. Более того, снижение кровотока в органах происходило из-за понижения перфузионного давления и локальной вазоконстрикции. Ваулен и соавт. первыми подтвердили нарушение кровотока в органах (включая ЖКТ) у более незрелых недоношенных ягнят с ОАП в первые часы после рождения [30]. Однако авторам не удалось воспроизвести полученные результаты в более позднем исследовании [33].

Меуерс и соавт. изучали влияние ОАП и индометацина на кровоток в кишечнике и потребление кислорода у недоношенных ягнят сразу после рождения [38]. Кровоток измеряли методом микросфер. Авторы показали, что шунтирование через ОАП либо применение индометацина снижает кровоток в терминальном отделе подвздошной кишки.

Шунтирование слева направо через проток

	Незначительное (n = 18)		Среднее (n = 25)		Выраженное (n = 20)	
	Проток закрыт	Проток открыт	Проток закрыт	Проток открыт	Проток закрыт	Проток открыт
Селезенка (мл/100 г/мин)	178 ± 133	110 ± 92*	216 ± 136	135 ± 100†	259 ± 155	106 ± 55 [‡]
ЖКТ (мл/100 г/мин)	74 ± 40	59 ± 34 [§]	78 ± 41	54 ± 32 [‡]	80 ± 39	34 ± 16†
Надпочечники (мл/100 г/мин)	278 ± 142	218 ± 124 [§]	322 ± 179	202 ± 109†	300 ± 104	205 ± 208 [§]
Каркас (мл/100 г/мин)	9,5 ± 3,8	8,3 ± 2,8	9,2 ± 2,8	6,6 ± 1,8†	7,7 ± 2,2	4,3 ± 1,5†
Почки (мл/100 г/мин)	160 ± 50	139 ± 64 [§]	154 ± 73	113 ± 59 [‡]	140 ± 48	88 ± 45 [‡]
Печень (мл/100 г/мин)	23 ± 13	18 ± 10*	28 ± 18	20 ± 12 [‡]	30 ± 20	16 ± 12†
Мозг (мл/100 г/мин)	40 ± 20	34 ± 15	37 ± 12	31 ± 10†	39 ± 8	28 ± 6 [‡]
Сердце (мл/100 г/мин)	96 ± 47	114 ± 61	111 ± 47	123 ± 84	82 ± 36	83 ± 42
ЛЖ (мл/100 г/мин)	102 ± 52	125 ± 73 [§]	136 ± 61	152 ± 123	93 ± 41	97 ± 41
ЛЖ _{вн} /ЛЖ _{внн}	1,13 ± 0,49	1,03 ± 0,46 [§]	1,22 ± 0,48	1,08 ± 0,32*	1,35 ± 0,48	1,09 ± 0,37†

РИС. 9–5 Кровоток в органах недоношенных ягнят с открытым артериальным протоком и без него [35]. Значения приведены в виде среднего значения ± SD. Каркас — кожный покров, скелетные мышцы, кости; сердце — все сердце; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЛЖ — левый желудочек; ЛЖ_{вн}/ЛЖ_{внн} — кровоток во внутренней трети левого желудочка, деленный на кровоток в двух наружных третях левого желудочка. * $p < 0,01$, открыт vs закрыт; † $p < 0,005$; ‡ $p < 0,0005$; § $p < 0,05$; ¶ $p < 0,00005$.

Однако потребление кислорода в терминальном отделе тощей кишки оставалось неизменным независимо от того, функционировал или нет артериальный проток, а ауторегуляция потребления кислорода нарушалась только при назначении индометацина. Поскольку в данное исследование были включены животные с незначительной степенью недоношенности и в первые несколько часов после рождения, неизвестно, остается ли ауторегуляция интактной у приматов с большей степенью недоношенности при длительно функционирующем артериальном протоке.

В группе недоношенных детей с широким ОАП Martin и соавт. выявили ретроградный диастолический кровоток в нисходящем отделе аорты, который прекратился после закрытия ОАП [55]. Deeg и соавт. продемонстрировали снижение как систолической, так и диастолической скорости кровотока в чревной артерии у недоношенных детей с ОАП. Полученные данные свидетельствуют, что у этих пациентов произошло снижение кровотока в чревной артерии [56].

С помощью УЗИ Shimada и соавт. оценивали выброс из АЖ и кровоток в брюшном отделе аорты у детей с ЭНМТ до и после закрытия артериального протока и сравнивали полученные данные с показателями, полученными у пациентов без ОАП [39]. В группе пациентов с ОАП кровоток в брюшном отделе аорты был значительно ниже до закрытия артериального протока, чем после закрытия, и в сравнении с контрольной группой (рис. 9–6). Авторы показали, что в группе пациентов с ОАП до его закрытия кровоток в брюшном отделе аорты был нарушен, несмотря на значительно более высокий выброс из АЖ.

Soombs и соавт. с помощью метода доплерографии изучили влияние ОАП с клиническими проявлениями и индометацина на кровоток в верхней мезентериальной артерии и чревной артерии у недоношенных детей [61]. Диагноз «открытый артериальный проток» был поставлен на основании клинических симптомов. При наличии симптомного ОАП наблюдалось нарушение абдоминального кровотока (отсутствие его или ретроградный диастолический кровоток) в обеих артериях, но больше всего это нарушение было выражено в верхней мезентериаль-

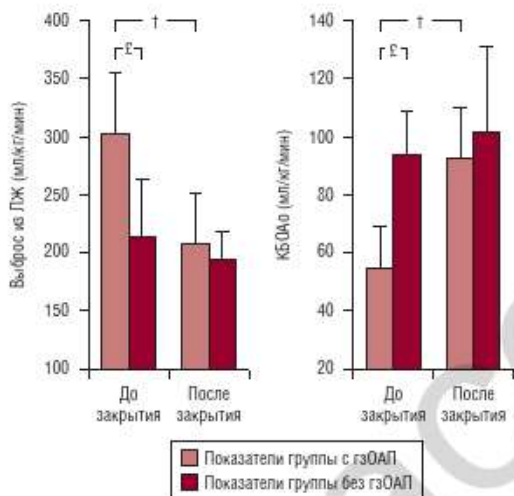


РИС. 9–6 Выброс из левого желудочка (ЛЖ) и объем кровотока в брюшном отделе аорты (КБОАО) до и после закрытия артериального протока в результате назначения мепенаминовой кислоты. Значения приведены в виде среднего значения \pm SD. * $p < 0,002$; † $p < 0,001$; ‡ $p < 0,0001$ [37]. гЗОАП — гемодинамически значимый открытый артериальный проток.

ной артерии. Кроме того, исследователи показали, что индометацин снижает максимальную систолическую скорость в верхней мезентериальной артерии, особенно при болюсном введении.

Сниженный системный кровоток в ЖКТ у недоношенных новорожденных с ОАП и назначение индометацина частично объясняют повышенную частоту НЭК и спонтанных перфораций кишечника. Однако несмотря на то, что ранняя перевязка ОАП снижает частоту НЭК [60], рандомизированные исследования профилактического применения индометацина не показали снижения частоты НЭК. Недавний мета-анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований профилактического применения индометацина для снижения показателей смертности и заболеваемости среди недоношенных новорожденных не выявил благоприятного воздействия индометацина на частоту НЭК [59] (рис. 9–7).

Существует несколько объяснений недостаточной эффективности профилактического применения индометацина в отношении снижения частоты НЭК. Во-первых, дизайн исследований не был предназначен для оценки влияния закрытия ОАП на частоту НЭК. Главной целью этих исследований было определение эффективности раннего назначения индометацина в профилактике ВЖК либо предотвращение прогрессирования имеющегося ВЖК [62–65] или выявление влияния индометацина на закрытие протока [63, 66–68] или отдаленные осложнения нервно-психического развития [69, 70] и дыхательной системы [71, 72].

Кроме того, в данных исследованиях дети из контрольной группы, если проток оставался открытым, получали индометацин или им перевязывали ОАП, что еще больше осложняло возможность оценить влияние закрытия протока на частоту развития НЭК. Во-вторых, ин-

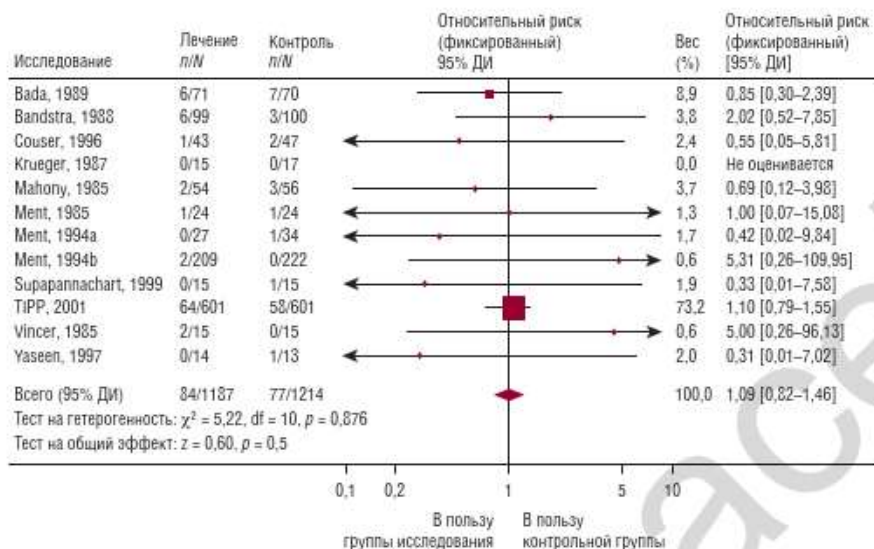


РИС. 9–7 Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по профилактическому применению индометацина не показал различий в частоте развития НЭК в группе детей, получавших индометацин, по сравнению с контрольной группой [59]. ДИ — доверительный интервал.

дометацин оказывает прямое негативное влияние на кишечный кровоток и ауторегуляцию потребления кислорода. Такое влияние может противодействовать тем потенциально положительным изменениям гемодинамики, которые происходят при фармакологическом закрытии ОАП.

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПОСЛЕ ПЕРЕВЯЗКИ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА

Принимая во внимание пагубное гемодинамическое влияние гемодинамически значимого ОАП на системный кровоток, легочный кровоток и кровоток в органах, можно ожидать, что вслед за прекращением шунтирования крови после перевязки протока клиническое состояние ребенка улучшится. Однако на практике непосредственно после хирургического закрытия ОАП часто наблюдается ухудшение состояния. Так, некоторые исследователи сообщали об ухудшении сердечно-сосудистого статуса: примерно у 30% недоношенных детей сразу после перевязки протока возникает необходимость вазопрессорной поддержки [45, 73].

Как обсуждалось ранее, процессы адаптации сердца к ОАП с шунтированием слева направо заключаются в увеличении выброса из ЛЖ (главным образом за счет ударного объема) в ответ на повышение преднагрузки и наличие феномена обкрадывания. Если другие показатели остаются неизменными, то в соответствии с законом Старлинга прекращение шунтирования крови через проток и следующее за этим уменьшение преднагрузки может привести к уменьшению выброса из ЛЖ и, возможно, снижению силы сокращения. Эти изменения не обязательно говорят об ухудшении функции сердца, скорее всего,

они свидетельствуют о возвращении к нормальному его функционированию. Но уменьшение преднагрузки — не единственное изменение после хирургического закрытия артериального протока. Есть другие факторы (например, продолжительное воздействие на незрелый миокард перегрузки объемом и внезапное изменение после перевязки протока системного сосудистого сопротивления), оказывающие такое влияние на функцию сердца, которое нельзя объяснить лишь изменением преднагрузки.

В литературе информация о влиянии перевязки ОАП на функцию сердца ограничена. В большинстве исследований оценивали функцию миокарда после перевязки ОАП у животных в первые 24 час жизни [30, 74], поэтому некорректно применять эти данные у людей, т.к. в клинической практике шунтирование через проток у недоношенных детей персистирует на протяжении нескольких дней, а порою недель до перевязки ОАП. McCurnin и соавт. описывают влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы недоношенного бабуна перевязки ОАП, проведенной на 6-й день жизни [75]. Авторы установили среднесрочный положительный эффект перевязки ОАП на функцию миокарда ЛЖ и ПЖ, однако не изучали изменений функции сердца сразу после операции.

Что касается человека, то существует лишь несколько исследований, в которых данную проблему изучали у недоношенных детей. Lindner и соавт. оценивали функцию сердца, измеряя выброс из ЛЖ, ударный объем и ЧСС после перевязки ОАП, и сравнивали полученные результаты с данными до перевязки ОАП [37]. Исследователи сообщают о существенном снижении выброса из ЛЖ и ударного объема без значимых изменений ЧСС. Kimball и соавт., напротив, установили повышение системного сосудистого сопротивления и ЧСС и не нашли изменений сократимости миокарда, выброса из ЛЖ или постнагрузки [76]. Остается неясным, почему вопреки ожиданиям выброс из ЛЖ не увеличивается с уменьшением преднагрузки, хотя в данном исследовании с участием небольшого количества пациентов было отмечено статистически незначимое снижение выброса из ЛЖ на 20%. В дополнение к этим исследованиям, описывающим изменения систолической функции, были опубликованы результаты полученных данных о состоянии диастолической и общей функции миокарда после перевязки ОАП [45]. Обнаружены значимое уменьшение преднагрузки и выброса из ЛЖ через 2 час после перевязки ОАП и отсутствие изменений через 24 час после перевязки. Уменьшение выброса из ЛЖ, по-видимому, результат сниженного ударного объема, т.к. ЧСС оставалась неизменной. В этих исследованиях не были обнаружены изменения сократимости или постнагрузки, несмотря на повышение системного сосудистого сопротивления после перевязки ОАП. На постнагрузку влияют изменение системного сосудистого сопротивления, преимущественно из-за изменений АД, диаметр ЛЖ и толщина его стенки. Предполагается, что после перевязки ОАП уменьшение диаметра ЛЖ и увеличение толщины его стенки компенсируют то влияние, которое оказывает на постнагрузку увеличение системного сосудистого сопротивления, и в конечном счете постнагрузка не изменяется. Кроме того, не были обнаружены изменения диастолической функции, которую оценивали по параметрам потока через митральный клапан и с помощью тканевой доплерографии. Для оценки общей функции миокарда (и систолической, и диастолической) использовали индекс Tei (индекс производительности миокарда) [77, 78]. Интересно, что

изменения индекса Te_i указывали на ухудшение функции миокарда сразу после перевязки ОАП с частичным восстановлением функции через 24 час после перевязки. Ухудшение производительности миокарда может произойти в результате острого уменьшения длины миофибрилл, вызванного снижением нагрузки объемом сразу же после перевязки ОАП. Однако производительность миокарда со временем улучшается, что, возможно, связано с адаптацией миоцитов к новым условиям. Таким образом, снижение ударного объема сразу после перевязки ОАП вызвано как острым уменьшением нагрузки объемом на ЛЖ, так и ухудшением функции сердца. Более того, было установлено, что размер ОАП наилучшим образом коррелирует с ухудшением функции миокарда после перевязки протока, предполагаая прямое воздействие значительной объемной перегрузки на производительность миокарда.

После перевязки ОАП у недоношенных детей существенных изменений систолической и диастолической функций не происходит, за исключением значительного снижения выброса из ЛЖ (ударного объема). Однако сразу же после перевязки, по-видимому, происходит едва заметное ухудшение производительности миокарда, что, вероятно, способствует уменьшению ударного объема. Все еще неясно, почему у недоношенных детей после перевязки ОАП возникает артериальная гипотония и повышается необходимость в вазопрессорах. Известно, что выброс из ЛЖ, измеренный в аорте проксимальнее ОАП, после его перевязки снижается, но изменяется ли эффективный выброс из ЛЖ (т.е. часть выброса из ЛЖ, которая до перевязки протока поступала в системную циркуляцию, а не в легочную), неизвестно. В связи с этим неясно, является ли артериальная гипотония, которая наблюдается у значительного количества недоношенных детей, результатом снижения эффективного выброса из ЛЖ вследствие дисфункции миокарда или снижения системного сосудистого сопротивления после первоначального его подъема либо комбинацией этих двух изменений. Кроме того, ингибирование сердечно-сосудистых адренергических рецепторов, относительно высокая надпочечниковая недостаточность и анестезия также могли повлиять на изменения сосудистого тонуса, что привело к необходимости вазопрессорной терапии, чтобы поддержать нормальный уровень АД у недоношенных новорожденных после операции [79, 80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытый артериальный проток — частая проблема, касающаяся недоношенных детей, родившихся ранее 30-й недели гестации. Типично мнение, что вскоре после рождения шунтирование через ОАП устанавливается в направлении преимущественно слева направо. ОАП приводит к постепенному увеличению легочной циркуляции и перегрузке объемом левых отделов сердца. Несмотря на незрелость миокарда, даже у новорожденных с ОНМТ сердце способно увеличить СВ. Увеличение СВ — результат увеличения ударного объема, обычно без значительного изменения ЧСС. Из-за перераспределения кровотока от аорты к легочной артерии увеличение выброса из ЛЖ обычно не сопровождается увеличением или даже поддержанием на нормальном уровне *эффективного* выброса из ЛЖ. Увеличение выброса из ЛЖ и иные компенсаторные механизмы могут сначала нивелировать влия-

ние шунтирования крови через проток на системную циркуляцию, но со временем эффективный выброс из ЛЖ снижается. Эксперименты на животных и исследования с участием людей показывают нарушение кровотока в органах, особенно в тех, которые получают кровь из аорты дистальнее ОАП. ОАП — также важная причина артериальной гипотонии у недоношенных детей. Артериальная гипотония и феномены систолического и диастолического обкрадывания могут привести к гипоперфузии органа и лактат-ацидозу. Наконец, персистенция гемодинамически значимого ОАП в итоге приведет к хронической сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clyman RI, et al., eds. *Maternal-Fetal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders. 1999:249.
2. Levin DL, Mills LJ and Weinberg AG: Hemodynamic, pulmonary vascular, and myocardial abnormalities secondary to pharmacologic constriction of the fetal ductus arteriosus. A possible mechanism for persistent pulmonary hypertension and transient tricuspid insufficiency in the newborn infant. *Circulation*. 1979; 60:360–364.
3. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A and Epstein MF: Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics*. 97:1996; 658–663.
4. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM and Konduri GG: Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 107:2001; 519–523.
5. Evans N, Malcolm G, Osborn D and Kluckow M: Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *NeoReview*. 5:2004; e86–e97.
6. Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F and Chen YQ: Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatr Res*. 43:1998; 633–644.
7. Kajino H, Chen YQ and Seidner SR, et al.: Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling. *Am J Physiol, Regul Integr Comp Physiol*. 281:2001; R291–R301.
8. Keller MD, Rice MJ and McDonald RW: Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr*. 122:1993; S59–S62.
9. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claure N and Bancalari E: Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 128:1996; 470–478.
10. Narayanan M, Cooper B, Weiss H and Clyman RI: Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr*. 136:2000; 330–337.
11. Keller RL and Clyman RI: Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 112:2003; 583–587.
12. Clyman RI, Chan CY and Mauray F, et al.: Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res*. 45:1999; 19–29.
13. Kajino H, Goldberg S and Roman C, et al.: Vasa vasorum hypoperfusion is responsible for medial hypoxia and anatomic remodeling in the newborn lamb ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 51:2002; 228–235.
14. Laughon MM, Simmons MA and Bose CL: Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr*. 16:2004; 146–151.
15. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA and Simmer K: Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 90:2005; F235–F239.
16. Skelton R, Evans N and Smythe J: A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health*. 30:1994; 406–411.
17. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R and Schmidt B: Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adol Med*. 149:1995; 1136–1141.
18. Urquhart DS and Nicholl RM: How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch Dis Child*. 88:2003; 85–86.

19. Ellison RC, Peckham GJ and Lang P, et al.: Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 71:1983; 364–372.
20. Johnson GL, Breart GL, Gewitz MH, Brenner JI, Lang P, Dooley KJ and Ellison RC: Echocardiographic characteristics of premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 72:1983; 864–871.
21. Iyer P and Evans N: Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 70:1994; F112–F117.
22. Kluckow M and Evans N: Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*. 127:1995; 774–779.
23. Phillipos EZ, Robertson MA and Byrne PJ: Serial assessment of ductus arteriosus hemodynamics in hyaline membrane disease. *Pediatrics*. 98:1996; 1149–1153.
24. Suzumura H, Nitta A, Tanaka G and Arisaka O: Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int*. 43:2001; 146–151.
25. Davies MW, Betheras FR and Swaminathan M: A preliminary study of the application of the transductal velocity ratio for assessing persistent ductus arteriosus. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 82:2000; F195–F199.
26. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G and Storme L: Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 90:2005; F419–F422.
27. Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS and Lee JW: Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 115:2005; e255–e261.
28. Sanjeev S, Pattersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S and L'Ecuyer T: Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol*. 25:2005; 709–713.
29. Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M and Kleinman CS: The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr*. 147:2005; 38–42.
30. Baylen BG, Ogata H, Ikegami M, Jacobs HC, Jobe AH and Emmanouilides GC: Left ventricular performance and regional blood flows before and after ductus arteriosus occlusion in premature lambs treated with surfactant. *Circulation*. 67:1983; 837–843.
31. Tamura M, Harada K, Takahashi Y, Ito T, Toyono M, Ishida A and Takada G: Changes in left ventricular diastolic filling patterns before and after the closure of the ductus arteriosus in very-low-birth weight infants. *Toboku J Exp Med*. 182:1997; 337–346.
32. Alverson DC, Eldridge MW and Johnson JD, et al.: Effect of patent ductus arteriosus on left ventricular output in premature infants. *J Pediatr*. 102:1983; 754–757.
33. Baylen BG, Ogata H, Oguchi K, Ikegami M, Jacobs H, Jobe A and Emmanouilides GC: The contractility and performance of the preterm left ventricle before and after early patent ductus arteriosus occlusion in surfactant-treated lambs. *Pediatr Res*. 19:1985; 1053–1058.
34. Clyman RI, Roman C, Heymann MA and Mauray F: How a patent ductus arteriosus affects the premature lamb's ability to handle additional volume loads. *Pediatr Res*. 22:1987; 531–535.
35. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA and Roman C: Cardiovascular effects of patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress. *J Pediatr*. 111:1987; 579–587.
36. Walther FJ, Kim DH, Ebrahimi M and Siassi B: Pulsed Doppler measurement of left ventricular output as early predictor of symptomatic patent ductus arteriosus in very preterm infants. *Biol Neonate*. 56:1989; 121–128.
37. Lindner W, Seidel M, Versmold HT, Dohlemann C and Riegel KP: Stroke volume and left ventricular output in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 27:1990; 278–281.
38. Meyers RL, Alpan G, Lin E and Clyman RI: Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res*. 29:1991; 569–574.
39. Shimada S, Kasai T, Konishi M and Fujiwara T: Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr*. 125:1994; 270–277.
40. Evans N and Iyer P: Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J Pediatr*. 125:1994; 778–785.
41. Noori S and Seri I: Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev*. 81:2005; 399–404.

42. Guller B and Bozic C: Right-to-left shunting through a patent ductus arteriosus in a newborn with myocardial infarction. *Cardiology*. 57:1972; 348–357.
43. Way GL, Pierce JR, Wolfe RR, McGrath R, Wiggins J and Merenstein GB: ST depression suggesting subendocardial ischemia in neonates with respiratory distress syndrome and patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 95:1979; 609–611.
44. Barlow AJ, Ward C, Webber SA, Sinclair BG, Potts JE and Sandor GG: Myocardial contractility in premature neonates with and without patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol*. 25:2004; 102–107.
45. Noori S, Friedlich P, Seri I and Wong P, et al.: Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr*. 150:2007; 597–602.
46. Trevisanuto D, Zaninotto M, Altinier S, Plebani M and Zanardo V: High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 89:2000; 1134–1136.
47. Ratner I, Perelmuter B, Toews W and Whitfield J: Association of low systolic and diastolic blood pressure with significant patent ductus arteriosus in the very low birth weight infant. *Crit Care Med*. 13:1985; 497–500.
48. Evans N and Moorcraft J: Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child*. 67:1992; 1169–1173.
49. Pladys P, Wodey E, Beuchee A, Branger B and Betremieux P: Left ventricle output and mean arterial blood pressure in preterm infants during the 1st day of life. *Eur J Pediatr*. 158:1999; 817–824.
50. Hansen NB, Stonestreet BS, Rosenkrantz TS and Oh W: Validity of Doppler measurements of anterior cerebral artery blood flow velocity: Correlation with brain blood flow in piglets. *Pediatrics*. 72:1983; 526–531.
51. Greisen G, Johansen K, Ellison PH, Fredriksen PS, Mali J and Friis-Hansen B: Cerebral blood flow in the newborn: comparison of Doppler ultrasound and 133xenon clearance. *J Pediatr*. 104:1984; 411–418.
52. Raju TN: Cerebral Doppler studies in the fetus and the newborn infant. *J Pediatr*. 119:1991; 165–174.
53. Lundell BP, Sonesson SE and Cotton RB: Ductus closure in preterm infants. Effects on cerebral hemodynamics. *Acta Paediatr Scand* (Suppl). 329:1986; 140–147.
54. Perlman JM, Hill A and Volpe JJ: The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant. *J Pediatr*. 99:1981; 767–771.
55. Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL and Brady JP: Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 101:1982; 587–593.
56. Deeg KH, Gerstner R and Brandl U, et al.: Doppler sonographic flow parameter of the anterior cerebral artery in patent ductus arteriosus of the newborn infant compared to a healthy control sample. *Klin Padiatr*. 198:1986; 463–470.
57. Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH and Shaw DE: Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 32:1990; 386–393.
58. Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH and Chang JH: Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound Med Biol*. 31:2005; 197–202.
59. Fowlie PW and Davis PG: Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 3:2002; CD000174.
60. Cassady G, Crouse DT and Kirklin JW, et al.: A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med*. 320:1989; 1511–1516.
61. Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW and McNeish AS: Gut blood flow velocities in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child*. 65:1990; 1067–1071.
62. Bada HS, Green RS and Pourcyrous M, et al.: Indomethacin reduces the risks of severe intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 115:1989; 631–637.
63. Bandstra ES, Montalvo BM and Goldberg RN, et al.: Prophylactic indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics*. 82:1988; 533–542.
64. Ment LR, Duncan CC and Ehrenkranz RA, et al.: Randomized low-dose indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 112:1988; 948–955.

65. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA and Phillip AG, et al.: Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *J Pediatr*. 124:1994; 951–955.
66. Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Schilling CG, Hoekstra RE and Payne NR: Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room. *J Pediatr*. 128:1996; 631–637.
67. Mahony L, Caldwell RL, Girod DA, Hurwitz RA, Jansen RD, Lemons JA and Schreiner RL: Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. *J Pediatr*. 106:1985; 801–805.
68. Supapannachart S, Khowsathit P and Patchakapati B: Indomethacin prophylaxis for patent ductus arteriosus (PDA) in infants with a birth weight of less than 1250 grams. *J Med Assoc Thai*. 82:1999; 587–592.
69. Ment LR, Vohr B and Allan W, et al.: Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 105:2000; 485–491.
70. Schmidt B, Davis P and Moddemann D, et al.: Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 344:2001; 1966–1972.
71. Vincer M, Allen A, Evans J, Nwaesei C, Stinson D, Rees E and Fraser A: Early intravenous indomethacin prolongs respiratory support in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand*. 76:1987; 894–897.
72. Yaseen H, al Umran K, Ali H, Rustum M, Darwich M and al-Faraidy A: Effects of early indomethacin administration on oxygenation and surfactant requirement in low birth weight infants. *J Trop Pediatr*. 43:1997; 42–46.
73. Moin F, Kennedy KA and Moya FR: Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol*. 20:2003; 313–320.
74. Taylor AF, Morrow WR, Lally KP, Kinsella JP, Gerstmann DR and deLemos RA: Left ventricular dysfunction following ligation of the ductus arteriosus in the preterm baboon. *J Surg Res*. 48:1990; 590–596.
75. McCurnin DC, Yoder BA and Coalson J, et al.: Effect of ductus ligation on cardiopulmonary function in premature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*. 172:2005; 1569–1574.
76. Kimball TR, Ralston MA, Khoury P, Crump RG, Cho FS and Reuter JH: Effect of ligation of patent ductus arteriosus on left ventricular performance and its determinants in premature neonates. *J Am Coll Cardiol*. 27:1996; 193–197.
77. Tei C, Ling LH and Hodge DO, et al.: New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 26:1995; 357–366.
78. Tei C, Nishimura RA, Seward JB and Tajik J: Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurement of cardiac catheterization. *J Am Soc Echocardiogr*. 10:1997; 1969–1978.
79. Seri I and Evans J: Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr*. 13:2001; 116–123.
80. Ng PC, Lee CH and Lam CW, et al.: Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 89:2004; F119–F126.

World peace!

Глава 10

Относительная надпочечниковая недостаточность и резистентная к вазопрессорам артериальная гипотония у недоношенных новорожденных

Cynthia Cole

Относительная надпочечниковая недостаточность**Резистентная к вазопрессорам артериальная гипотония****Подтверждение наличия относительной надпочечниковой недостаточности у недоношенных детей****Относительная надпочечниковая недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность и резистентная к вазопрессорам артериальная гипотония****Гемодинамическое и стрессорное действие кортикостероидов****Заключение**

Относительная надпочечниковая недостаточность (ОНН) и резистентная к вазопрессорам артериальная гипотония (РВАГ) — тесно связанные между собой состояния у тяжелобольных, в т.ч. у детей со значительной степенью недоношенности.

Однако у некоторых больных в критическом состоянии РВАГ может не сопровождаться явными признаками ОНН и, наоборот, у некоторых пациентов в тяжелом состоянии присутствует ОНН, но признаков РВАГ нет. Механизмы, которые способствуют развитию РВАГ и ОНН, в значительной степени согласованы и еще не вполне понятны.

В данной главе будут рассмотрены предполагаемые механизмы развития каждого из заболеваний и проанализированы наблюдения ОНН и РВАГ у недоношенных детей, а также воздействие и механизмы, с помощью которых терапия кортикостероидами позволяет устранить РВАГ с ОНН или без нее.

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В середине XIX в. Thomas Addison описал проявления первичной надпочечниковой недостаточности как «общую апатию, вялость, заметную слабость работы сердца, раздражение желудка... происходящие в связи с болезненным состоянием надпочечников...» (<http://wehner.org/addison.htm>). Через более чем 150 лет после первого описания болезни Аддисона проявления надпочечниковой недостаточности относят к ОНН.

С 1980-х гг. ОНН диагностируют у недоношенных и доношенных новорожденных, у детей более старшего возраста и у взрослых [1–20]. Слово «относительная» не должно вводить в заблуждение, т.е. не следует недооценивать потенциально опасную для жизни ОНН и сопутствующую ей РВАГ.

Для ОНН, которую наблюдают при тяжелых заболеваниях, характерны нестабильность сердечно-сосудистой системы, неадекватная тяжесть заболевания и непредсказуемый уровень стимулированного кортизола, а также быстрое клиническое и гемодинамическое улучшение после назначения терапии кортикостероидами [4]. Нестабильность сердечно-сосудистой системы (ключевой признак ОНН) может проявляться высоким или низким СВ, сниженным сосудистым сопротивлением, артериальной гипотонией, резистентной или нерезистентной к вазопрессорам, и шоком [1–3, 5, 7, 8, 10–12, 14, 16, 18–37]. Другие характерные признаки: гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия, метаболический ацидоз, повышенный уровень провоспалительных маркеров и непереносимость кормления (рис. 10–1).

Диапазон симптомов и продолжительности ОНН у новорожденных и пациентов других возрастных групп, а также факторы, определяющие клинические проявления, неизвестны. Например, гипотония на фоне ОНН может реагировать на вазопрессорную терапию, зависеть от нее или быть резистентной [20]. Рассуждения по поводу длительности ОНН основаны на продолжительности терапии и уровнях кор-

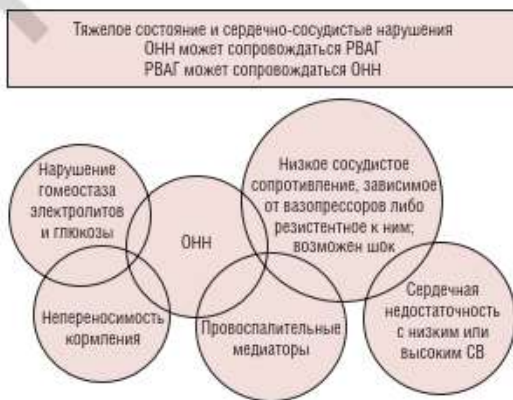


РИС. 10–1 Признаки относительной надпочечниковой недостаточности (ОНН) и резистентной к вазопрессорам артериальной гипотонии (РВАГ). СВ — сердечный выброс.

тизола у пациентов. Ноен и соавт. [38] и Appane и соавт. [20] сообщили, что ОНН и/или зависимость от вазопректоров у взрослых пациентов с геморрагическим шоком после травмы может продолжаться несколько дней (даже более месяца). Colasurdo и соавт. описали в тезисах 9 недоношенных новорожденных (гестационный возраст 26 нед) с клиническими проявлениями надпочечниковой недостаточности и низким уровнем кортизола (в среднем 251 ± 102 нмоль/л), у которых полное обратное развитие симптоматики произошло в течение 2 сут.

Gaissmaier и Pohlandt сообщили о том, что для разрешения РВАГ у больных недоношенных детей оказалось достаточно 1 дозы дексаметазона [39]. Yoder описал устойчивое улучшение состояния сердечно-сосудистой системы у недоношенных бабуинов (срок гестации соответствует = 26 нед у человека) с ОНН и РВАГ через 12–24 час после введения гидрокортизона (2–4 дозы от 0,5 до 1,0 мг/кг каждые 6 час). При этом снижения уровня свободного кортизола в моче в течение 2 нед исследования не зафиксировано [40]. Авторы полагают, что лечение ОНН у детей со значительной степенью недоношенности можно проводить в течение 2 нед и менее; данная точка зрения подтверждена другими исследованиями. Длительность ОНН, определяемой по уровню кортизола, также варьирует у больных недоношенных новорожденных. Ng и соавт. сообщили, что у детей с ОНМТ уровень кортизола, неадекватный на седьмой день жизни, к 14-м суткам нивелировался [41]. Напротив, Guttentag и соавт. указали на отсутствие повышения уровня как кортизола, так и АСТН в течение 2 нед жизни на фоне тяжелых заболеваний [9]. Различия в тяжести и длительности ОНН, вероятно, зависят от степени зрелости ребенка, тяжести и этиологии заболевания, длительности сопутствующих заболеваний, а также от терапии и реакции на нее.

Предполагаемыми механизмами ОНН могут быть неадекватный ответ незрелой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС), ограниченный надпочечниковый резерв, нечувствительность адренергических рецепторов вследствие их подавления, супрессия гипофиза и надпочечников, вызванная провоспалительными цитокинами, сниженная перфузия надпочечников (рис. 10–2) [8, 19, 20, 29, 35, 42, 43]. Ограниченная способность ГНС, надпочечников и симпатoadреналовой системы реагировать на стресс в сочетании с выраженной тяжестью заболевания, незрелостью сердечно-сосудистой и дыхательной систем, длительным воздействием свободных радикалов и соответствующей продукции провоспалительных цитокинов определяют стадию ОНН (и РВАГ) у детей со значительной степенью недоношенности.

Реальная частота ОНН у новорожденных, детей более старшего возраста и взрослых в критическом состоянии неизвестна, т.к. отсутствует единое мнение относительно клинической оценки и диагностических критериев заболевания. Количество пациентов в критическом состоянии с неадекватной продукцией кортизола на стимуляцию широко варьирует от 2 до 70% и зависит от характеристик пациентов, вида патологии, диагностического теста, дозы стимулирующего агента и диагностических критериев адекватной и неадекватной продукции кортизола [4, 18, 24, 33, 38, 44–51].

У взрослых критерием адекватной продукции кортизола принято считать пиковую концентрацию кортизола > 18 мкг/дл (500 нмоль/л) после стимуляции косинтропином (АСТН; 250 мкг). Случайный уровень кортизола в сыворотке крови (при однократном анализе)



РИС. 10–2 Предполагаемые механизмы относительной надпочечниковой недостаточности и расстройств сердечно-сосудистой системы при наличии тяжелого заболевания. Терапия кортикостероидами способна восстанавливать апрегуляцию адренергических рецепторов, гомеостаз надпочечников и сердца и противостоять воспалению. ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система; СВ — сердечный выброс.

< 9 мкг/дл (250 нмоль/л) и < 10 мкг/дл (276 нмоль/л) при наличии острого тяжелого заболевания обычно рассматривают как неадекватный ответ и ставят диагноз «относительная надпочечниковая недостаточность» [52]. Другими диагностическими критериями ОНН у взрослых в критическом состоянии являются случайный уровень кортизола в сыворотке крови < 15 мкг/дл (414 нмоль/л) и < 10 мкг/дл (276 нмоль/л) в ответ на стимуляцию надпочечников [19, 20, 24, 29, 42, 53–56]. Определение диагностических критериев ОНН у недоношенных детей — особенно сложный процесс. Отсутствие единого мнения относительно диагностических критериев и времени оценки усугубляется неопределенностью понятий «адекватный» и «неадекватный» в отношении продукции кортизола или его выброса в ответ на стимуляцию, а также зависимостью дифференциальной диагностики от тестационного возраста и возраста после рождения [18, 44]. Korte и соавт. у детей с ОНМТ адекватным считают уровень кортизола 15 мкг/дл (414 нмоль/л), неадекватным — < 5 мкг/дл (< 138 нмоль/л), а адекватным уровнем кортизола после стимуляции АСТН — повышение уровня кортизола в сыворотке крови до 15 мкг/дл (414 нмоль/л) [18].

Частота ОНН в значительной степени зависит от выбора теста стимуляции надпочечников. В исследованиях новорожденных зачастую сообщают о базовом уровне кортизола в сыворотке в определенный момент времени после стимуляции CRH или АСТН. Некоторые исследователи применяли только CRH [41, 57, 58], другие — CRH, а затем АСТН [3]. Исследователи чаще выбирали в качестве стимулирующего агента АСТН в дозе от 0,1 до 62,5 мкг/кг [13, 18, 31, 44, 59–66]. Стимуляция пораженных надпочечников дозами, превышающими физиологический уровень, может индуцировать выработку такого уровня

кортизола, который будет казаться адекватным, и из-за этого ОНН не будет диагностирована [18]. АСТН в дозах 0,1–0,2 мкг/кг [18, 44, 61, 62] и 0,5–1,0 мкг/кг [31, 44] с большей вероятностью, чем высокие дозы, выявят «относительную» надпочечниковую недостаточность. Даже при использовании доз от 0,1 до 1,0 мкг/кг количество больных недоношенных детей с «неадекватным» повышением уровня кортизола (< 9 мкг/дл) значительно варьировало. Исследуя детей с ОНМТ, находившихся на ИВА (срок гестации < 32 нед, базовый уровень кортизола < 5 мкг/дл, или 138 нмоль/л), Korte и соавт. сообщили, что в ответ на стимуляцию косинтропином в дозе 0,1 или 0,2 мкг/кг у 64 и 37% детей соответственно выработка кортизола была неадекватной (< 9 мкг/дл) [18]. Watterberg и соавт. изучили выработку кортизола у детей в возрасте 3 нед со значительной степенью недоношенности (гестационный возраст < 25 нед), которым проводили ИВА, и установили, что в ответ на введение АСТН в дозах 0,1 и 1,0 мкг/кг у 21 и 2% детей соответственно выработка кортизола была неадекватной [44]. В настоящее время надежность, воспроизводимость и клиническая ценность выявления у глубоко недоношенных детей неадекватной выработки кортизола в ответ на стимуляцию различными дозами АСТН (0,1; 0,2; 0,5 или 1,0 мкг/кг) с точки зрения оценки летальности, времени начала интенсивной терапии и отдаленных исходов остаются неясными.

В некоторых исследованиях взрослых пациентов предположили, что степень повышения кортизола в ответ на введение АСТН в дозе 0,1 мкг/кг является лучшим предиктором летального исхода, чем использование АСТН в больших дозах. Надежность и интерпретация тестов на выработку кортизола после стимуляции АСТН, особенно на фоне тяжелого заболевания, сегодня является темой постоянных дискуссий среди специалистов интенсивной терапии, работающих со взрослыми пациентами и детьми самого разного возраста. Yoder и соавт. [40] определяли уровень кортизола в моче, собранной в течение 6 час, у недоношенных бабуинов (степень доношенности 67%, срок гестации соответствует = 26 нед у человека), чтобы определить онтогенез выработки кортизола в первые часы и дни жизни. Как было замечено Yoder, уровень свободного кортизола в моче прямо пропорционален уровню кортизола в плазме с высокой степенью корреляции [67]. Более того, уровень свободного кортизола мочи не имел той вариабельности, которую наблюдают в уровне кортизола в сыворотке, при этом не было необходимости в частых заборах крови [40].

Интерпретация показателей уровня кортизола чрезвычайно сложна. Необходимо учитывать характеристики изучаемой популяции пациентов, тяжесть заболевания, сопутствующую патологию, оценки функции надпочечников, дозы для стимуляции (если ее проводили), критериев нормального содержания кортизола и уровня кортизола при ОНН. Пока нет единого мнения относительно подходов и критериев диагностики ОНН у больных недоношенных новорожденных. Для оценки уровня кортизола неонатологи используют протоколы и нормы уровня кортизола, опубликованные в работах Korte и соавт., Watterberg и соавт., Ng и соавт., Huysman и соавт., Yoder и соавт. [18, 28, 31, 40, 44, 60–62, 65, 68–70].

Организм недоношенного ребенка, рожденного на границе II и III триместров беременности, способен вырабатывать кортизол в количестве, необходимом для внутриутробного развития, но этого для внеутробной жизни бывает недостаточно [71]. Все пациенты с ОНН подвержены повышенному риску краткосрочной и долгосрочной за-

болеваемости и смертности, что увеличивает необходимость скорейшего распознавания патологии и своевременного начала терапии.

РЕЗИСТЕНТНАЯ К ВАЗОПРЕССОРАМ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТОНΙΑ

Зависимая от вазопрессоров и резистентная к вазопрессорам артериальная гипотония и шок характеризуются резким снижением чувствительности сосудов к катехоламинам, обусловленным подавлением адренергических рецепторов [56]. Подавление адренергических рецепторов происходит в течение нескольких часов в клинических состояниях, сопровождающихся продолжительным повышением тонуса симпатической нервной системы (включая вазопрессорную терапию) и длительным воздействием таких провоспалительных медиаторов, как NO, TNF, IL-1, IL-2, IL-6, γ -интерферон [33, 72–74]. Таким образом, пограничная недостаточность может быть результатом, по крайней мере отчасти, действия провоспалительных медиаторов, которые снижают чувствительность сосудов, что приводит к РВАГ. Продолжительное воздействие провоспалительных медиаторов является предположительным механизмом как РВАГ (подавление рецепторов), так и ОНН (угнетение надпочечников и ГНС). Тяжелыми заболеваниями, при которых чувствительность сосудов снижена, являются значительная недоношенность, гипоксически-ишемические поражения, кровоизлияния, сепсис, травмы и заболевания с необходимостью хирургического вмешательства.

Сниженную чувствительность сосудов к адренергической стимуляции имели пациенты, критическое состояние которых как соответствовало, так и не соответствовало критериям ОНН. Anpane и соавт. наблюдали ухудшение чувствительности сосудов при септическом шоке у пациентов с ОНН, сравнивая их с пациентами без ОНН [75]. В противоположность этому Ноел и соавт. не выявили различий в чувствительности сосудов у взрослых пациентов с геморрагическим шоком после травмы как с ОНН ($n = 10$), так и без нее ($n = 13$) до введения гидрокортизона, а повышение чувствительности сосудов после введения гидрокортизона, по-видимому, не зависит от ограниченного надпочечникового резерва [50].

Действительно, несколько исследователей подтвердили купирование гипотонии как при зависимой от вазопрессоров, так и при резистентной к вазопрессорам гипотонии у пациентов без проявлений ОНН при стимуляции надпочечников.

Влияние специфических событий и механизмов, которые инициируют развитие РВАГ до или после ОНН либо одновременно, остается неясным. Ясно то, что дефицит кортизола, возникающий при тяжелом заболевании, или блокирование влияния кортизола на сосуды приводит к выраженной артериальной гипотонии. Возмещение кортизола при надпочечниковой недостаточности или ОНН происходит при назначении терапии кортикостероидами. Также очевидно, что сниженная чувствительность сосудов к кортизолу, вызванная подавлением адренергических рецепторов, сопровождается РВАГ, которая реагирует на терапию кортикостероидами. В ситуации, при которой тяжелое заболевание сопровождается вызванной воспалительными медиаторами сниженной чувствительностью сосудов к кортизолу и его дефицитом, терапия кортикостероидами является решающей в

восстановлении чувствительности сосудов, противодействию воспалению и восстановлению гомеостаза.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ НАЛИЧИЯ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Colasurdo [1] и Ward [2] впервые описали больных новорожденных со значительной степенью недоношенности, находившихся на управляемой вентиляции легких, с признаками выраженной надпочечниковой недостаточности. Ряду случаев, описанных Ward, предшествовали более ранние наблюдения, когда у новорожденных перед смертью происходили необъяснимое падение давления, вздутие живота и развивалась почечная недостаточность. Специфическими проявлениями, перечисленными Colasurdo и Ward, были артериальная гипотония, олигурия, гипонатриемия, а также уровень кортизола < 15 мкг/дл (414 нмоль/л). У всех детей наблюдалась положительная реакция на терапию гидрокортизоном. В более поздних исследованиях сообщалось о подобных проявлениях у больных недоношенных новорожденных с РВАГ, «низким» уровнем кортизола в сыворотке и быстрым улучшением состояния на фоне терапии гидрокортизоном или дексаметазоном. В данных наблюдениях и исследованиях небольшой выборки больных большая часть клинических и биохимических показателей свидетельствует о том, что у больных недоношенных детей в критическом состоянии присутствует ОНН [1–3, 5, 9–11, 14, 17, 27, 28, 31, 32, 60, 65, 76, 77].

Одновременно исследователи зафиксировали два интригующих уровня кортизола у здоровых и больных недоношенных детей. У очень многих здоровых недоношенных детей без признаков надпочечниковой недостаточности кортизол в сыворотке крови вообще не определялся или был < 5 мкг/дл (138 нмоль/л) — меньше порога, который рассматривали в качестве показателя надпочечниковой недостаточности [3, 9, 12, 13, 18, 31, 59, 65, 70, 76–78]. Еще более поразительным был факт, что больные недоношенные дети имели уровень кортизола, равный или более низкий, чем у здоровых недоношенных и доношенных детей [1–3, 13, 41, 58, 65, 70, 76]. То, что у больных недоношенных детей не было ожидаемого повышения базового уровня кортизола, соответствующего тяжести их состояния, было дополнительным подтверждением наличия у них ОНН. Ng и соавт. сообщили о нормальном ответе гипофиза на введение CRH, но отсутствии ответа надпочечников у больных недоношенных детей с РВАГ и низким уровнем кортизола в сыворотке. Эти данные привели Ng к мысли, что ОНН была вызвана именно нарушением функции надпочечников [17]. В ходе исследований взрослых с ОНН было установлено, что у некоторых пациентов причиной ОНН являются проблемы, возникающие на гипоталамо-гипофизарном уровне, но у большинства пациентов именно надпочечники были ответственны за развитие ОНН. Представленный комплекс разноуровневых механизмов, вовлеченный в развитие ОНН, вполне убедительно отражает ситуацию, когда воспалительные цитокины и иные медиаторы могут оказывать воздействие на функции всех уровней ГГНС. Однако не вполне понятно, на каком уровне или уровнях возникает дисфункция ГГНС у детей со значительной степенью недоношенности и ОНН.

О наличии ОНН у больных недоношенных детей дополнительно свидетельствуют низкий базовый уровень кортизола, повышенный уровень предшественника кортизола у недоношенных детей (причем самый высокий уровень его встречается именно у больных недоношенных детей), а также замедленный ответ на стимуляцию АСТН [9, 18, 65, 66, 70, 76, 78, 79]. Повышенный уровень предшественников кортизола позволяет предполагать, что надпочечники реагируют на АСТН и другую стимуляцию, но ферментная система надпочечников не способна к адекватной продукции кортизола. Как было упомянуто ранее, Guttentag и соавт. сообщали, что больные глубоко недоношенные дети вплоть до 14 дней жизни имеют неадекватные базовый и стимулированный уровни кортизола и что увеличение отношения уровня предшественников кортизола к уровню кортизола говорит об активности иных стимуляторов надпочечников (например, II-1, ангиотензина II) [9]. Watterberg и соавт. отметили, что больные недоношенные дети имеют более высокие уровни предшественников кортизола (17 α -гидроксипрегненолона, 17 α -гидроксипрогестерона и II-деоксикортизола) и низкую концентрацию кортизола в сыворотке по сравнению с доношенными. Больные недоношенные дети с развившейся впоследствии БД имели повышенные уровни предшественников кортизола по сравнению с недоношенными детьми без развития БД [78]. В небольшом проспективном исследовании детей с гестационным возрастом < 30 нед Huysman и соавт. показали, что больные дети, которым проводили ИВА, имели более низкий уровень кортизола, повышенный уровень предшественника кортизола 17 α -гидроксипрогестерона и недостаточную продукцию кортизола в ответ на введение АСТН (0,5 мкг/кг) по сравнению с детьми с самостоятельным дыханием и менее тяжелым состоянием [31].

Недостаточность функции надпочечников также подтверждается исследованиями, изучавшими сниженную реакцию надпочечников у больных недоношенных детей. Korte и соавт. описали реакцию надпочечников на введение косинтропина в дозах 0,1 и 0,2 мкг/кг, наблюдая группу недоношенных детей, которым проводили ИВА (51 ребенок, гестационный возраст < 32 нед, масса тела < 1500 г, базовый уровень кортизола < 5 мкг/дл, или 138 нмоль/л). В данной группе детей реакция на стимуляцию косинтропином в дозе 0,1 либо 0,2 мкг/кг была неадекватной (< 9 мкг/дл) у 64 и 37% детей соответственно [18]. Watterberg и соавт. описали реакцию надпочечников на введение косинтропина в дозе 0,1 или 1,0 мкг/кг недоношенным детям в возрасте = 3 нед (масса тела < 1000 г), которые находились на ИВА [44]. Из 100 детей, которым вводили косинтропин в дозе 0,1 мкг/кг, в 21% случаев наблюдалась сниженная продукция кортизола, в то время как в другой группе из 129 детей, где доза косинтропина составила 1,0 мкг/кг, неадекватная продукция кортизола наблюдалась в 2% случаев. На кривой, отражающей уровень кортизола после введения косинтропина в дозе 1,0 мкг/кг, 10-я перцентиль уровня кортизола составляла 17 мкг/дл (468 нмоль/л). Уровень кортизола < 17 мкг/дл после стимуляции сопровождался большей частотой БД и повышенной длительностью пребывания в стационаре по сравнению с детьми, у которых уровень кортизола после стимуляции был \geq 17 мкг/дл [44]. Watterberg и соавт., Scott и соавт., Huysman и соавт., а также другие исследователи поддерживают мнение, что ОНН у больных детей со значительной степенью недоношенности сопровождается более тяжелой легочной патологией и последующей БД [12, 13, 18, 31, 41, 44, 63, 68, 78, 80–83]. Повышен-

ный риск тяжелых заболеваний, как преходящих, так и хронических, а также риск летального исхода, ассоциируемых у недоношенных детей с ОНН, подчеркивает необходимость ранней диагностики и своевременного начала терапии.

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНАЯ К ВАЗОПРЕССОРАМ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТОНΙΑ

Сердечно-сосудистая недостаточность (обычное осложнение у больных недоношенных детей) является основным проявлением ОНН. Помимо сердечно-сосудистых нарушений другими возможными проявлениями ОНН у больных недоношенных детей могут быть ОАП, гипоксически-ишемическое поражение, тяжелая анемия, гиперкалиемия, септический шок, легочная гипертензия и анатомические пороки развития.

ОНН и другие проявления сердечно-сосудистых нарушений могут сопутствовать друг другу. Сердечно-сосудистая недостаточность вследствие РВАГ без ОНН у больных недоношенных не описана. Однако у глубоко недоношенных новорожденных, имеющих чрезвычайно высокий уровень кортизола и слабый ответ на стимуляцию надпочечников, патология может иметь такие клинические проявления, при которых доминирующим фактором развития сердечно-сосудистой недостаточности будет РВАГ. Очевидно, что дети с высоким базовым уровнем кортизола и слабым ответом на АСТН имеют более высокий риск заболеваемости и смертности, чем дети с низким уровнем кортизола [64]. Тяжелобольные взрослые с высоким уровнем кортизола (> 34 мкг/дл) и слабым ответом на стимуляцию АСТН (< 9 мкг/дл) также имеют чрезвычайно плохой прогноз. Проявления сердечно-сосудистых нарушений у больных недоношенных новорожденных могут быть диагностированы как в первые часы и дни жизни, так и в неонатальном периоде [10, 14, 23, 27, 28, 78, 84].

Сердечно-сосудистые нарушения при ОНН могут проявляться низкой системной перфузией или гипердинамическим шоком [34].

Шок с низкой системной перфузией характеризуется сохранной или сниженной функцией миокарда и компенсаторным увеличением системного сосудистого сопротивления для поддержания перфузионного давления. Относительная или абсолютная гиповолемия также может быть одним из факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистой недостаточности. Гипердинамический шок характеризуется высоким СВ и сниженным сосудистым сопротивлением. Специфические проявления могут быть обусловлены незрелостью миокарда и/или его повреждением, предыдущей инфузионной терапией и введением электролитов, минералокортикостероидным статусом, вазопрессорной терапией и наличием или отсутствием сепсиса [29]. У недоношенных новорожденных артериальная гипотония, связанная с надпочечниковой недостаточностью, может встречаться при обеих формах шока [85, 86].

Alverson и Scott привели клинические, физиологические и биохимические подтверждения связи сердечно-сосудистой недостаточности, повышенной заболеваемости (в частности, БЛД) и повышенной смертности с низким уровнем кортизола у больных недоношенных детей [5,

16, 87]. Alverson и соавт. обнаружили [37], что у 85 недоношенных детей (со сроком гестации 24–36 нед), которые получали лечение сурфактантом, выброс из ЛЖ составлял ≤ 180 мл/кг/мин, наблюдалась большая летальность (9 из 14 детей, что составляет 64%) в первый день жизни, чем у детей с выбросом из ЛЖ > 180 мл/кг/мин (у 9 из 71 ребенка, что составляет = 13%) ($p = 0,001$). Наиболее высокая летальность была отмечена у детей с гестационным возрастом < 31 нед и более низким выбросом из ЛЖ (9 из 10 детей, 90%). Scott и соавт. определили уровень кортизола в сыворотке у 54 из 85 детей, о которых сообщил Alverson. Дети с выбросом из ЛЖ ≤ 180 мл/кг/мин имели значимо более низкий уровень кортизола, чем дети с выбросом из ЛЖ > 180 мл/кг/мин [16]. Кроме того, лечение сурфактантом детей с низким выбросом из ЛЖ и низким уровнем кортизола было малоэффективным. Однако следует иметь в виду, что на выброс из ЛЖ в первый день жизни оказывает влияние шунтирование крови слева направо через артериальный проток и в меньшей степени — через овальное окно, и до тех пор, пока открыты фетальные коммуникации, выброс не отражает должным образом состояние системной перфузии [85, 86]. В отдельных сообщениях Scott и Watterberg указали, что уровень кортизола у недоношенных детей, которые нуждались в инотропной поддержке и терапии сурфактантом, был ниже, чем у детей, не получавших вазопрессорной терапии [12]. Авторы предположили, что ОНН у недоношенных детей связана с ОАП [82].

В литературе о функции надпочечников и/или влиянии гидрокортизона на РВАГ у больных недоношенных в 5 исследованиях людей [1, 2, 5, 10, 17, 32, 39] и в 1 исследовании бабуинов [40] зафиксировано наличие низкого уровня кортизола и РВАГ, которая была купирована после лечения гидрокортизоном. В 3 исследованиях подобные проявления описаны без указания уровня кортизола [5, 10, 25]. РВАГ была устранена после терапии кортикостероидами у всех детей, кроме двух [17]. Вазопрессорную поддержку часто удавалось завершить в течение 2 сут. Другие исследования влияния гидрокортизона на АД или иные исходы у новорожденных нельзя сравнивать с указанными 9 исследованиями, т.к. цель других исследований была иной и критерии включения в исследование не ограничивались детьми с артериальной гипотонией, которую удавалось купировать вазопрессорами и/или достижением определенного уровня кортизола. Efirid и соавт. сообщили, что профилактическое введение гидрокортизона в течение 5 сут (по сравнению с плацебо) детей с ЭНМТ снизило частоту применения вазопрессоров в первые два дня жизни [88].

Yoder и соавт., исследуя бабуинов со значительной степенью недоношенности, предоставили наиболее убедительные доказательства взаимосвязи ОНН, сердечно-сосудистой недостаточности и недоношенности [40]. Эта группа исследователей в своих предыдущих работах показала, что большинство бабуинов с экстремальной степенью недоношенности (степень доношенности = 67%, срок гестации соответствует = 26 нед у человека) для купирования гипотонии, олигурии и нарушения кислотно-основного баланса нуждались в инфузионной и вазопрессорной терапии. Многим недоношенным бабуинам для лечения РВАГ понадобилось назначение гидрокортизона [89]. Yoder и соавт. показали, что сниженный уровень свободного кортизола в моче в первый день жизни коррелирует со сниженной функцией ЛЖ. Более того, терапия гидрокортизоном в дозах 0,5–1,0 мг/кг в течение 1–2 сут устраняла артериальную гипотонию, восстанавливала функцию ЛЖ,

снижала необходимость в применении вазопрессоров/инотропов и смертность, а также повышала уровень кортизола до такого, какой был у бабуинов без признаков надпочечниковой недостаточности или сердечно-сосудистых нарушений на протяжении последующих 2 нед внеутробной жизни — до конца исследования [40].

ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЕ И СТРЕССОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Целью терапии кортикостероидами является поддержание гомеостаза во время стресса и сведение к минимуму нарушений работы органов. ГГНС и адренергическая симпатическая нервная система — основные медиаторы ответа на стресс. В нормальных условиях все виды стресса увеличивают выработку АСТН и кортизола.

Влияние кортикостероидов на сердечно-сосудистую систему заключается в поддержании сократимости миокарда, сосудистого тонуса, целостности эндотелия и чувствительности сосудов к катехоламинам и ангиотензину II. Кортикостероиды ослабляют выброс провоспалительных цитокинов, уменьшают проницаемость сосудов в условиях острого воспаления, снижают нерегулируемый синтез NO и иных вазодилаторов, а также распределяют свободную жидкость в сосудистом русле [5, 29, 30, 90–92].

Кортикостероиды определяют иммунный ответ и нейтрализуют каскад воспалительных реакций. Острое воздействие воспалительных цитокинов может повысить аффинность глюкокортикостероидных рецепторов. Острое воздействие воспалительных цитокинов (например, IL-1, IL-6, TNF- α) может активировать ГГНС, что уменьшает воспалительный ответ, и может повысить аффинность лигандов глюкокортикостероидных рецепторов. Кортизол по типу обратной связи регулирует период потребности в иммуносупрессии и катаболизме во время стресса. С другой стороны, длительное воздействие цитокинов меняет реакцию ГГНС. У пациентов с тяжелым сепсисом зафиксирован низкий уровень АСТН. Постоянно повышенный уровень IL-6 угнетает выработку АСТН, а длительное воздействие TNF- α может снизить функцию надпочечников, уменьшить стимуляцию CRH выработки АСТН.

Кортикостероиды оказывают свое действие через геномные (медленнее) или негеномные (быстрее) механизмы [29, 90, 92]. Геномное воздействие глюкокортикостероидов устраняет РВАГ путем апрегуляции α - и β -адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы через синтез и встраивание в мембрану рецепторов новых белков (этот процесс занимает несколько часов). Другое геномное влияние заключается в регуляции глюкокортикостероидами активности симпатической нервной системы и процесса созревания активности фермента Na⁺/K⁺-АТФазы, волокон миозина и иных компонентов сердечной мышцы [29, 93, 94]. Быстрая реакция сердечно-сосудистой системы на кортикостероиды через негеномные механизмы происходит за счет влияния на предполагаемые стероидные рецепторы мембран клеток [6]. Через свое геномное и негеномное действие глюкокортикостероиды быстро повышают чувствительность сердечно-сосудистой системы к катехоламинам. Это действие кортикостероидов возможно благодаря повышению уровня катехоламинов вследствие усиления синтеза катехоламинов и ингибирования метаболизма катехолами-

нов, главным образом путем повышения уровня внутриклеточного кальция, который регулируется минералокортикостероидами, ингибирования вазодилатации простаглицлином и NO, а также путем повышения целостности капилляров.

Быстрота реакции организма недоношенных детей с РВАГ на терапию глюкокортикостероидами варьирует. Helbock заявил, что после введения гидрокортизона (в дозе 1 мг) у детей с гестационным возрастом 25–26 нед с РВАГ, АД повышалось уже через 30 мин и поддерживалось на этом уровне в течение 2 час [32]. Gaissmaier и Pohlandt обратили внимание на уменьшение РВАГ в период от 4 до 8 час после однократного введения дексаметазона [39]. Seri и соавт. [5] и Noogi и соавт. [25] сообщили о повышении АД через 2 час после введения гидрокортизона и небольшой дозы дексаметазона (0,1 мг/кг). Основываясь на этих наблюдениях, Helbock и Ng предположили, что время полного восстановления АД при РВАГ может зависеть от дозы препарата [17, 32]. Bellissant и Anpape сообщают о повышении чувствительности сосудов к фенилэфрину у 12 взрослых пациентов с септическим шоком через 1 час после введения гидрокортизона [95].

Применение гидрокортизона в стресс-дозах [34] или низких дозах [91] ускоряет по сравнению с плацебо обратное развитие шока (т.е. уменьшает длительность вазопрессорной терапии) у взрослых пациентов с септическим шоком. Orper и соавт. также обратили внимание, что низкие дозы гидрокортизона уменьшали продукцию цитокинов у пациентов с ранним гипердинамическим септическим шоком, несмотря на реакцию надпочечников на введение АСТН. Положительное гемодинамическое действие гидрокортизона при шоке было более явным у пациентов без улучшения состояния в ответ на введение адреналина при ОНН по сравнению с теми, у кого состояние улучшилось. На основании данных Orper и соавт. можно предположить, что гемодинамический эффект, вызванный гидрокортизоном, частично определяется надпочечниковым резервом, а иммуномодулирующий эффект от него не зависит [91]. В настоящее время еще недостаточно данных, чтобы рекомендовать специфическую терапию глюкокортикостероидами новорожденных, особенно относительно критериев начала терапии, вида глюкокортикостероида, доз и длительности терапии. Эта неопределенность усугубляется сведениями о повышении частоты спонтанной перфорации подвздошной кишки у недоношенных новорожденных, которым назначали гидрокортизон или дексаметазон в сочетании с индометацином, а также документально зафиксированным негативным влиянием дексаметазона на нервно-психическое развитие недоношенных новорожденных [64, 96]. В настоящее время неизвестно, влияет ли на нервно-психическое развитие недоношенных новорожденных применение гидрокортизона в низкой дозе сразу после рождения [97, 98]. И наконец, продолжаются дискуссии специалистов по интенсивной терапии относительно показаний и эффективности кратковременной терапии высокими дозами гидрокортизона по сравнению с длительной терапией низкими дозами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватная функция ГГНС и надпочечников жизненно важна для постнатальной адаптации детей с экстремальной степенью недоно-

шенности. Клинические, биохимические и физиологические данные указывают на то, что ОНН и РВАГ являются тяжелой патологией у недоношенных детей, которые реагируют на терапию кортикостероидами улучшением состояния сердечно-сосудистой системы. Однако неизвестно, соотносится ли это улучшение с уменьшением летальности и/или заболеваемости. Недавно проведенные исследования дают нам важные знания о сути ОНН и механизмах РВАГ. Лечение находящихся в критическом состоянии недоношенных детей с артериальной гипотонией остается серьезной задачей, для ее решения необходимы лучшее понимание патофизиологии неонатального шока, а также повышение возможностей оценки СВ, кровотока в органах и перфузии тканей у постели больного.

Еще одной важной задачей является улучшение понимания патогенеза и эпидемиологии ОНН и РВАГ, исходя из их детерминантов, механизмов развития, особенностей, а также их связи с летальностью и заболеваемостью. В конечном счете нужно доказать, что вмешательство улучшает клинически значимый исход. Помимо этого необходимо найти ответы на следующие вопросы: «Как соотносятся во времени РВАГ и ОНН?», «Усугубляет ли острый воспалительный ответ РВАГ со вторичной ОНН?» и «Является ли обусловленная недоношенностью ОНН ключевымотягчающим состоянием у больных недоношенных детей?».

Еще одна проблема — методы оценки функции надпочечников и РВАГ, а также определение показаний к лечению. Какому пациенту необходимо лечение? Какие диагностические тесты дают надежную информацию в начале заболевания у новорожденных? Является ли уровень кортизола оптимальным показателем функции надпочечников? Можно ли повысить надежность диагностики и прогнозирования, комбинируя данные результатов различных тестов [99]? Может ли оценка уровня кортизола в сыворотке крови и в моче повысить качество диагностики? Улучшит ли одновременное измерение уровня нескольких воспалительных медиаторов наше понимание процесса и изменит ли оно тактику лечения? Терапия кортикостероидами купирует РВАГ даже у пациентов без явных признаков ОНН. Точная и своевременная диагностика выделит пациентов группы высокого риска для дальнейшего обследования и клинического вмешательства, а также позволит пациентам группы низкого риска избежать ненужной терапии глюкокортикостероидами.

Детям с ЭНМТ и РВАГ часто назначают гидрокортизон, но многие вопросы этой терапии еще не решены. Какие факторы влияют на выбор кортикостероида, дозы, продолжительность терапии и реакцию на нее [100]? Необходимы ли разные режимы терапии кортикостероидами в зависимости от тяжести состояния или реакции организма пациента на лечение? Какие протоколы лечения максимально эффективны и при этом имеют минимальные побочные явления? Для того чтобы найти ответы на эти вопросы, нужно провести безупречные в этическом отношении научные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Colasurdo MA, Hanna CE and Gilhooly JT, et al.: Hydrocortisone replacement in extremely premature infants with cortisol insufficiency. *Clin Res.* 37:1989; 180A.
2. Ward RM and Rich-Denson C: Addisonian crisis in extremely premature neonates. *Clin Res.* 39:1991; 11A.

3. Hanna CE, et al.: Hypothalamic pituitary adrenal function in the extremely low birth weight infant. *J Clin Endocrinol Metab.* 76:1993; 384–387.
4. Ho J, et al.: Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab.* :2005.
5. Seri I, Tan R and Evans J: Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics.* 107:2001; 1070–1074.
6. Schneider AJ and Voerman HJ: Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids. *Intensive Care Med.* 17:1991; 436–437.
7. Briegel J, et al.: Haemodynamic improvement in refractory septic shock with cortisol replacement therapy. *Intensive Care Med.* 18:1992; 318.
8. Caplan RH, et al.: Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg.* 129:1994; 456.
9. Guttentag SH, Rubin LP, Douglas R, Ringer SA, Berg G and Liley H: The glucocorticoid pathway in ill and well extremely low birthweight infants. *Pediatric Res.* 29:1991; 77A.
10. Fauser A, Pohlandt F, Bartmann P and Gortner L: Rapid increase of blood pressure in extremely low birth weight infants after a single dose of dexamethasone. *Eur J Pediatr.* 152:1993; 354–356.
11. Reynolds JW and Hanna CE: Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics.* 94:1994; 135–136.
12. Scott SM and Watterberg KL: Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res.* 37:1995; 112–116.
13. Watterberg KL and Scott SM: Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 95:1995; 120–125.
14. Bouchier D and Weston PJ: Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 76:1997; F174–F178.
15. Hanna CE, et al.: Corticosteroid binding globulin, total serum cortisol, and stress in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol.* 14:1997; 201–204.
16. Scott SM, Alverson DC, Backstrom C and Bessman S: Positive effect of cortisol on cardiac output in the preterm infant. *Pediatr Res.* 37:1995; 236A.
17. Ng PC, et al.: Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 84:2001; F122–F124.
18. Korte C, et al.: Adrenocortical function in the very low birth weight infant: improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr.* 128:1996; 257–263.
19. Cooper MS and Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 348:2003; 727–734.
20. Annane D, et al.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 288:2002; 862–871.
21. Seri I, et al.: Cardiovascular response to dopamine in hypotensive preterm neonates with severe hyaline membrane disease. *Eur J Pediatr.* 142:1984; 3–9.
22. Seri I: Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol.* 6:2001; 85–95.
23. Roze J, Ch Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M and Mouzard A: Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 69:1993; 59–63.
24. Rivers EP, et al.: Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest.* 119:2001; 889–896.
25. Noori S, et al.: Cardiovascular effects of low-dose dexamethasone in very low birth weight neonates with refractory hypotension. *Biol Neonate.* 89:2005; 82–87.
26. Noori S and Seri I: Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev.* 81:2005; 399–404.
27. Ng PC, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IHS and Wong E: Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 84:2001; F122–F124.
28. Ng PC, et al.: Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 89:2004; F119–F126.
29. Lamberts SW, Bruining HA and de Jong FH: Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med.* 337:1997; 1285–1292.
30. Keh D, et al.: Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med.* 167:2003; 512–520.
31. Huysman MW, et al.: Adrenal function in sick very preterm infants. *Pediatr Res.* 48:2000; 629–633.

32. Helbock HJMI and Conte FA: Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics*. 92:1993; 715–717.
33. Dimopoulou I, et al.: Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology, and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin-6 levels. *Crit Care Med*. 32:2004; 404–408.
34. Briegel J, Gorst H and Haller M, et al.: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double blind, single center study. *Crit Care Med*. 27:1999; 723–732.
35. Annane D, Briegel J and Sprung CL: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 348:2003; 2157–2159.
36. Annane D, et al.: Clinical equipoise remains for issues of adrenocorticotropic hormone administration, cortisol testing, and therapeutic use of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 31:2003; 2250–2251; author reply 2252–2253.
37. Alverson D, Scott SM, Backstrom C and Bessman S: Persistently low cardiac output during the first day of life predicts high mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 37:1995; 193A.
38. Hoen S, et al.: Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock. *Anesthesiology*. 97:2002; 807–813.
39. Gaissmaier RE and Pohlandt F: Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr*. 134:1999; 701–705.
40. Yoder BA, Martin H, McCurnin DC and Coalson JJ: Impaired urinary cortisol excretion and early cardiopulmonary dysfunction in immature baboons. *Pediatr Res*. 51:2002; 426–432.
41. Ng PC, et al.: Reference ranges and factors affecting the human corticotropin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 87:2002; 4621–4628.
42. Joosten KF, et al.: Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 85:2000; 3746–3753.
43. Chrousos GP: The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune mediated inflammation. *N Engl J Med*. 332:1995; 1351–1362.
44. Watterberg KL, et al.: Effect of dose on response to adrenocorticotropic in extremely low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 90:2005; 6380–6385.
45. Dickstein G, et al.: Adrenocorticotropic stimulation test; effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab*. 72:1991; 773–778.
46. Annane D: Time for a consensus definition of corticosteroid insufficiency in critically ill patients. *Crit Care Med*. 31:2003; 1868–1869.
47. Arnold J, et al.: Longitudinal study of plasma cortisol and 17-hydroxyprogesterone in very-low-birth-weight infants during the first 16 weeks of life. *Biol Neonate*. 72:1997; 148–155.
48. Agus M: One step forward: an advance in understanding of adrenal insufficiency in the pediatric critically ill. *Crit Care Med*. 33:2005; 911–912.
49. Contreras LN, et al.: A new less-invasive and more informative low-dose ACTH test: salivary steroids in response to intramuscular corticotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 61:2004; 675–682.
50. Hoen S, et al.: Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha-1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 33:2005; 2737–2743.
51. Marik PE and Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 31:2003; 141–145.
52. Williams HW and Bluhv RG: Diseases of the adrenal cortex. In: Facuci AS and Isselbacher KJ, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill. 1998; 2035–2057.
53. Pizarro CF, Damiani D and Carcillo JA: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 33:2005; 855–859.
54. Pittinger TP and Sawin RS: Adrenocortical insufficiency in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot study. *J Pediatr Surg*. 35:2000; 223–225; discussion 225–226.
55. Rothwell PM, Udwardia ZF and Lawler PG: Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet*. 337:1991; 582–583.
56. Briegel J, et al.: Immunomodulation in septic shock: hydrocortisone differentially regulates cytokine responses. *J Am Soc Nephrol*. 12(Suppl. 17):2001; S70–S74.
57. Ng PC, Lam CWK, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IHS and Wong E: The pituitary–adrenal responses to exogenous human corticotropin-releasing hormone in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:1997; 797–799.

58. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Cranendonk A, Lafeber HN and Delemarre-Van De Waal HA: The corticotrophin-releasing hormone test in preterm infants. *Clin Endocrinol*. 56:2002; 207–213.
59. Thomas S, et al.: Response to ACTH in the newborn. *Arch Dis Child*. 61:1986; 57–60.
60. Soliman AT, et al.: Circulating adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol concentrations in normal, appropriate-for-gestational-age newborns versus those with sepsis and respiratory distress: cortisol response to low-dose and standard-dose ACTH tests. *Metabolism*. 53:2004; 209–214.
61. Karlsson R, et al.: Timing of peak serum cortisol values in preterm infants in low-dose and the standard ACTH tests. *Pediatr Res*. 45:1999; 367–369.
62. Karlsson R, et al.: Adrenocorticotropin and corticotropin-releasing hormone tests in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 85:2000; 4592–4595.
63. Watterberg KL, et al.: Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*. 104:1999; 1258–1263.
64. Watterberg KL, et al.: Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*. 114:2004; 1649–1657.
65. Hingre RV, et al.: Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 78:1994; 266–270.
66. Bolt RJ, et al.: Maturity of the adrenal cortex in very preterm infants is related to gestational age. *Pediatr Res*. 52:2002; 405–410.
67. Trainer PJ, et al.: Urinary free cortisol in the assessment of hydrocortisone replacement therapy. *Horm Metab Res*. 25:1993; 117–120.
68. Ng PC, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IHS and Wong E: The pituitary–adrenal responses to exogenous human corticotropin-releasing hormone in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:1997; 797–799.
69. Jeti PL, et al.: Variability of plasma cortisol levels in extremely low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:1997; 2921–2925.
70. al Saedi S, et al.: Reference ranges for serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in preterm infants. *J Pediatr*. 126:1995; 985–987.
71. Mesiano S and Jaffe RB: Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev*. 18:1997; 378–403.
72. Tsuneyoshi I, Kanmura Y and Yoshimura N: Nitric oxide as a mediator of reduced arterial responsiveness in septic patients. *Crit Care Med*. 24:1996; 1083–1086.
73. Tsuneyoshi I, Kanmura Y and Yoshimura N: Lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* depresses contractile function of human arteries in vitro due to the induction of nitric oxide synthase. *Anesth Analg*. 82:1996; 948–953.
74. Tsuneyoshi I, Kanmura Y and Yoshimura N: Methylprednisolone inhibits endotoxin-induced depression of contractile function in human arteries in vitro. *Br J Anaesth*. 76:1996; 251–257.
75. Annane D, Bellissant E and Sebille V, et al.: Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol*. 46:1998; 589–597.
76. Lee MM, et al.: Serum adrenal steroid concentrations in premature infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 69:1989; 1133–1136.
77. Heckmann M, et al.: Reference range for serum cortisol in well preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 81:1999; F171–F174.
78. Watterberg KL, Gerdes JS and Cook KL: Impaired glucocorticoid synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *Pediatr Res*. 50:2001; 190–195.
79. Linder N, et al.: Longitudinal measurements of 17-alpha-hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 81:1999; F175–F178.
80. Ng PC, et al.: Early pituitary–adrenal response and respiratory outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 89:2004; F127–F130.
81. Scott SM: Evidence for developmental hypopituitarism in ill preterm infants. *J Perinatol*. 24:2004; 429–433.
82. Watterberg KL, et al.: Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 105:2000; 320–324.
83. Peltoniemi O, et al.: Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr*. 146:2005; 632–637.
84. Pladys P, et al.: Left ventricle output and mean arterial blood pressure in preterm infants during the 1st day of life. *Eur J Pediatr*. 158:1999; 817–824.
85. Seri I: Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol*. 26(Suppl. 1):2006; S8–S13.

86. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B and Seri I: Hemodynamic changes following low-dose hydrocortisone administration in vasopressor-treated neonates. *Pediatrics*. 118:2006; 1456–1466.
87. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR and Peters ME: Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 119:1991; 285–292.
88. Elford MM, et al.: A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 25:2005; 119–124.
89. Coalson JJ, et al.: Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*. 160:1999; 1333–1346.
90. Seri I and Evans JR: Why do steroids increase blood pressure in preterm infants? *J Pediatr*. 136:2000; 420–421.
91. Oppert M, et al.: Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*. 33:2005; 2457–2464.
92. Shenker Y and Skatrud JB: Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 163:2001; 1520–1523.
93. Segar JL, et al.: Effect of antenatal glucocorticoids on sympathetic nerve activity at birth in preterm shee. *Am J Physiol*. 274(1 Pt 2):1998; R160–R167.
94. Wang ZM and Celsi G: Glucocorticoids differentially regulate the mRNA for Na⁺, K⁺-ATPase isoforms in the infant rat heart. *Pediatr Res*. 33:1993; 1–4.
95. Bellissant E and Annane D: Effect of hydrocortisone on phenylephrine mean arterial pressure dose–response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther*. 68:2000; 293–303.
96. Paquette L, Friedlich P, Ramanathan R and Seri I: Cumulative doses of indomethacin and concurrent use of corticosteroids predict spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 26:2006; 486–492.
97. Seri I: Hydrocortisone is effective in treatment of vasopressor-resistant hypotension in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 149:2006; 422–423.
98. Lodygensky GA, Rademaker K and Zimine S, et al.: Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*. 116:2005; 1–7.
99. Annane D, et al.: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin. *JAMA*. 283:2000; 1038–1045.
100. Aucott SW: Hypotension in the newborn: who needs hydrocortisone? *J Perinatol*. 25:2005; 77–78.

World peace!

Глава 11

Клинические проявления системного воспалительного ответа у доношенных и недоношенных новорожденных

Rowena G. Cayabyab • Istvan Seri

Воспаление в перинатальном периоде, цитокины пуповинной крови и различные нарушения гемодинамики в постнатальном периоде

Клинические проявления шока у новорожденных детей с синдромом системного воспалительного ответа

Легочная гипертензия, связанная с синдромом системного воспалительного ответа

Лечение новорожденного с артериальной гипотонией и синдромом системного воспалительного ответа

Инфекция в неонатальном периоде — одна из главных причин смерти новорожденных во всем мире. Частота неонатального сепсиса варьирует от 1 до 23 случаев, а летальность — от 5 до 34 случаев на 1000 живорожденных [1]. Инфекция в неонатальном периоде может проявляться системным воспалительным ответом различной степени тяжести: нестабильностью температуры тела, тахипноэ, летаргией либо дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, которая быстро трансформируется в полиорганную недостаточность [2].

Системный воспалительный ответ начинается как реакция на экзогенные (микробные, физические или химические) агенты или эндогенные (иммунологические или неврологические) факторы. В месте воспаления участвующие в воспалительном ответе клетки активируются и начинают быстро продуцировать TNF- α или IL-1. Эти цитокины, в свою очередь, активируют цитокиновый каскад, приводящий к выбросу провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 и других хемокинов [3, 4]. Эти факторы воспаления запускают синтез противовоспалительных цитокинов и специфических ингибиторов цитокинов для регулирования степени воспалительного ответа. Такие противовоспалительные цитокины, как IL-10, IL-13, IL-4 и IL-11, ингибируют синтез провоспалительных цитокинов [5, 6], в то время как природные ингибиторы провоспалительных цитокинов нейтрализуют активность последних, связываясь с их рецепторами, блокируя тем самым присоединение антагонистов этих рецепторов и белков, связывающихся с цитокинами.

Такие сложные взаимодействия определяют эффективность развития и подавления воспалительного ответа и инициацию обратного развития начавшегося процесса [7].

Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) развивается в результате дисбаланса синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Наиболее известные медиаторы, вовлеченные в SIRS, — цитокины, NO, фактор активации тромбоцитов и эйкозаноиды. Системный воспалительный ответ на инфекцию опосредован цитокинами, выделяемыми макрофагами. Цитокины при повреждении или инфекции устремляются к рецепторам органа-мишени. Однако для ослабления и прекращения воспалительного ответа также вырабатываются противовоспалительные белки и жиры [5]. Эти медиаторы иницируют процессы взаимодействия, которые напрямую влияют на эндотелий, сердечно-сосудистую систему, состояние гемодинамики и механизмы коагуляции. Если баланс провоспалительных и противовоспалительных факторов не установлен, а гомеостаз не восстановлен, то может развиться выраженная провоспалительная реакция — SIRS и синдром полиорганной недостаточности. Таким образом, после выброса первых провоспалительных медиаторов в организме начинается противовоспалительная реакция на первоначальный воспалительный ответ. Противовоспалительная реакция может быть такой же, а иногда даже более выраженной, чем провоспалительная [8]. Помимо провоспалительных цитокинов продуцируются и другие медиаторы, например NO, фактор активации тромбоцитов, простагландины и лейкотриены. Эти молекулы отвечают за активацию системы комплемента, коагуляцию, а также за кининовый каскад.

Взаимодействие между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами играет важную роль в клинических проявлениях и в исходе системных инфекций и иных заболеваний у доношенных и недоношенных новорожденных, а также у детей более старшего возраста [9–12]. И хотя документально подтверждено, что провоспалительная активность имеет положительную корреляцию с гестационным возрастом [13, 14], в некоторых исследованиях установлено, что организм недоношенных новорожденных способен дать мощный провоспалительный ответ, порой даже превосходящий провоспалительный ответ взрослого организма [14–18]. Однако при мощном провоспалительном ответе организм недоношенных новорожденных не способен дать адекватный противовоспалительный ответ, который соответствовал бы степени повреждения. Вероятно, причиной усиленного системного воспалительного ответа является незрелость противовоспалительного ответа у недоношенных детей [19, 20].

ВОСПАЛЕНИЕ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, ЦИТОКИНЫ ПУПОВИННОЙ КРОВИ И РАЗЛИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Хориоамнионит — наиболее частая причина SIRS у недоношенных новорожденных. Наиболее чувствительным и специфичным индикатором хориоамнионита и наиболее значимым предиктором уровня АД сразу после рождения является концентрация IL-6 в пуповинной крови [21]. Концентрация IL-6 имеет обратную корреляцию с уровнями САД, ДАД и среднего АД у новорожденных. Данные о снижении АД и повышении СВ у плода с воспалением плаценты и воспалением

сосудов пуповины (фуниситом) наводят на мысль о том, что у детей, рожденных на фоне хориоамнионита, системное сосудистое сопротивление снижается. Кроме того, у детей с симптомами фунисита, рожденных на фоне хориоамнионита, повышена концентрация IL-6 и IL-1 β и более высокий выброс из ПЖ по сравнению с детьми без симптомов фунисита. Клинически у детей с симптомами фунисита повышена ЧСС и снижены среднее АД и ДАД [22–25]. У этих детей наряду с низким АД наблюдается нарушение ауторегуляции МК (пассивная церебральная циркуляция) [26], способствующее снижению МК, что на фоне артериальной гипотонии обуславливает повреждение белого вещества головного мозга [27, 29]. По мере нормализации АД и улучшения церебральной перфузии у этих детей в период реперфузии, который следует за восстановлением нарушенной гемодинамики, может произойти ПИВК. Несомненно, в данной популяции существует связь между выраженными колебаниями уровня АД и поражением головного мозга [28, 29]. По данным различных наблюдений хориоамнионит в сочетании с воспалительным ответом у плода связан с преждевременными родами, повышенным риском заболеваемости и смертности, а также повреждением белого вещества головного мозга, детским церебральным параличом (ДЦП), ПИВК, развитием хронического легочного заболевания [30–35].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ШОКА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

У взрослых и пациентов детского возраста SIRS определяют как системный воспалительный ответ на широкий спектр агентов, который клинически проявляется: температурой $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ или $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$, ЧСС > 90 уд/мин, частотой дыхания > 20 вдохов в минуту, $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст., уровнем лейкоцитов $> 12\ 000$ в $1\ \text{мм}^3$ или < 4000 в $1\ \text{мм}^3$ либо $> 10\%$ незрелых форм [8]. Если не предпринять меры, SIRS может перейти в фазу развернутого шока (чаще всего вследствие сепсиса), полиорганную недостаточность и привести к летальному исходу. Шок развивается, когда доставка кислорода не может адекватно обеспечить потребности тканей в кислороде. Этиология, патофизиология и фазы неонатального шока подробно описаны в главе 1.

В данной главе будут обсуждены основные клеточные механизмы нарушения кровообращения, непосредственно связанные с SIRS.

Активация аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых каналов в гладкомышечных клетках сосудов

Изменения мембранных потенциалов гладкомышечных клеток играют ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса [35]. Несмотря на то что в регуляции мембранного потенциала в гладкомышечных клетках сосудов принимают участие самые разнообразные каналы и транспортеры ионов, калиевые каналы, вероятно, играют главную роль. Из четырех типов калиевых каналов наиболее изучены АТФ-чувствительные K^+ -каналы, которые, по-видимому, имеют определяющее значение в патогенезе падения АД при шоке. Открытие АТФ-чувствительных K^+ -каналов дает возможность калию выйти из клетки, что приводит к гиперполяризации клеточных мембран и

препятствует поступлению в клетку кальция. Нарушенная в результате этого способность гладкомышечных клеток сосудов повышать концентрацию внутриклеточного кальция ослабляет вазоконстрикцию, индуцированную катехоламинами и/или ангиотензином. АТФ-чувствительные K^+ -каналы в физиологическом состоянии активируются при снижении концентрации внутриклеточного АТФ и повышении концентрации лактата и водорода. Эти механизмы связывают клеточный метаболизм с сосудистым тонусом и кровотоком [36, 37]. В норме АТФ-чувствительные K^+ -каналы закрыты, однако при усиленном клеточном метаболизме или гипоксии тканей активация АТФ-чувствительных K^+ -каналов ведет к расширению сосудов, усилению кровотока и увеличению доставки кислорода, но при условии, что перфузионное давление (системное АД) поддерживается на нормальном уровне. Нейрогуморальными активаторами АТФ-чувствительных K^+ -каналов являются ПНУП, пептид, генерируемый кальцитонином, аденозин, а также местно вырабатываемый NO [38–41].

Повышенный синтез оксида азота

В патогенезе сепсиса и септического шока NO сначала дает положительный эффект, однако по мере прогрессирования состояния влияющие NO становится противоположным [42].

NO обладает как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами, а также оказывает как оксидантное, так и антиоксидантное действие [43]. Перепроизводство NO и следующее за этим образование пероксинитрита входят в число наиболее важных медиаторов поздней фазы артериальной гипотонии, вазоплегии, угнетения клетки, апоптоза, лактат-ацидоза и полиорганной недостаточности при септическом шоке [44]. Токсичность NO может быть усилена образованием пероксинитрита, приводящего к повреждению ДНК и клеточной мембраны [45], а полиорганная дисфункция, которая часто сопутствует тяжелому сепсису, может быть связана, по крайней мере частично, с воздействием на клетки избыточного количества NO или пероксинитрита.

Сосудорасширяющее действие NO осуществляется за счет активации фосфатазы легких цепей миозина и калиевых каналов в плазме и мембранах гладкомышечных клеток сосудов [36]. Сниженный ответ на вазопрессоры также связывают с увеличенным образованием NO. Соответственно, фармакологическое ингибирование активности iNOS или дефицит iNOS ассоциируется с блокированием вазодилатации, индуцированной эндотоксином [46]. Сниженная реакция сосудов на катехоламины и эндотелин, которая отмечается при септическом или декомпенсированном геморрагическом шоке, становится еще меньше при использовании ингибиторов синтеза NO [47–51]. Вазопрессорные реакции на катехоламины при сепсисе более выражены у мышей с нокаутом гена iNOS, чем у нелабораторных мышей [50]. Более того, NO при сепсисе может оказывать как непосредственный, так и опосредованный эффекты на функцию сердца. Было зафиксировано повышение активности миокардиальной iNOS в ответ на эндотоксин или цитокины, и это повышение имеет отрицательную корреляцию с работой миокарда [52]. Отрицательный инотропный эффект NO, возможно, опосредован цГМФ и нарушением коронарной ауторегуляции и утилизации кислорода [53]. Показатели содержания NO в плазме новорожденных с септическим шоком выше, чем у новорожденных

с одним лишь сепсисом, и имеют корреляционную связь с уровнем TNF- α и тяжестью состояния [54].

Дефицит вазопрессина

Вазопрессин — это гормон-пептид, выполняющий несколько важных физиологических функций. Его выделение в кровоток стимулируется повышением осмолярности плазмы или раздражением барорецепторов. Вазопрессин играет ключевую роль в регуляции водного баланса тела благодаря антидиуретическому действию посредством активирования V₂-рецепторов аденилатциклазы и образования цАМФ. Вазопрессин также воздействует на сосуды, приводя к вазоконстрикции, обусловленной связыванием V₁-рецепторов с фосфолипазой C, что вызывает повышение концентрации внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудов [55]. При патологических состояниях экзотоксин стимулирует непосредственный выброс вазопрессина независимо от активности барорецепторов [56]. Кроме того, провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α) усиливают продукцию вазопрессина [57–60].

Уровень вазопрессина в плазме в процессе развития септического шока меняется у животных и у людей. В ранней фазе шока уровень вазопрессина существенно повышен, тогда как в поздней фазе септического шока уровень вазопрессина непропорционально низок и не соответствует степени артериальной гипотонии [60, 61]. Снижение выработки вазопрессина способствует уменьшению вазоконстрикции, но не затрагивает антидиуретической функции этого гормона. Наиболее вероятная причина низкого уровня вазопрессина в позднюю фазу септического шока — нарушение секреции вазопрессина в результате истощения его запасов в гипофизе как реакции на стимулированный барорецепторами выброс гормона, нарушения вегетативной регуляции и повышения синтеза и выделения NO задней долей гипофиза. Интересно, что, хотя у пациентов с септическим шоком наблюдается относительный дефицит вазопрессина, чувствительность системного кровообращения к экзогенному вазопрессину повышена. Механизмы гиперчувствительности к вазопрессину при септическом шоке: наличие повышенной экспрессии и изменений V₁-рецепторов, потенцирование вазоконстрикторного действия катехоламинов путем прямой инактивации АТФ-чувствительных K⁺-каналов, вызванной вазопрессинем, индуцированное вазопрессинем повышение синтеза эндотелина I и кортикостероидов, замедление синтеза NO, обусловленное стимуляцией экзотоксином и IL-1 β , и наличие вегетативной дисфункции [60–65].

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, СВЯЗАННАЯ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Легочная гипертензия — единственное и наиболее частое нарушение кровообращения, которое наблюдается во всех животных моделях сепсиса [66–68]. В животной модели инфекции, вызванной стрептококками группы В, легочная гипертензия может проявляться как на ранних, так и поздних этапах заболевания. Легочная гипертензия на ранних этапах вызывается тромбоксаном A₂ и может быть предотвращена назначением индометацина [69, 70]. Легочная гипертензия на

поздних этапах заболевания возникает независимо от выработки простагландинов и ассоциируется с поражением легких и отеком [71, 72].

Существует несколько патофизиологических факторов, способствующих развитию легочной гипертензии у новорожденных с сепсисом. Воспаление приводит к дисфункции эндотелия и немедленному повышению уровня таких вазоактивных веществ, как воспалительные цитокины TNF- α , IL-1 β и IL-6 [73, 74]. Эти полипептидные медиаторы выделяются находящимися в циркуляции и постоянно присутствующими в легких воспалительными клетками в ответ на повреждение эндотелия и эпителия и запускают вторичные реакции, способствуя вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток [75]. Кроме того, такие воспалительные состояния, как сепсис, вызывают индукцию синтеза NO клетками эндотелия, который ослабляет системную вазоконстрикцию, потенцируемую катехоламинами и эндотелином. Однако в легочной циркуляции синтез и чувствительность простагландина и тромбоксана в ответ на вазоконстрикцию не снижаются [76]. Этим можно объяснить наличие легочной гипертензии при системной гипотонии на фоне септицемии. У новорожденных сопутствующая легочной гипертензии гипоксия может в дальнейшем усилить спровоцированную воспалением вазоконстрикцию сосудов легких. Гипоксия ассоциируется с повышенным синтезом тромбоксана и сниженным синтезом простаглицлина в легких, что предположительно обусловлено изменением выработки метаболитов арахидоновой кислоты, вносящих свой вклад в вазоконстрикцию, вызванную гипоксией.

Повышение давления в легочной артерии при сепсисе у новорожденных приводит к шунтированию крови справа налево через фетальные коммуникации (артериальный проток и овальное окно) и вызывает системную гипоксемию и гипоксию тканей. У детей с артериальной гипотонией шунтирование справа налево увеличивается и гипоксемия впоследствии усугубляется. Кроме того, при отсутствии шунтирования через фетальные коммуникации развитие легочной гипертензии приводит к снижению наполнения ЛЖ и, следовательно, системной перфузии, а длительно присутствующая легочная гипертензия — к нарушению функции ПЖ, что влияет на системный кровоток и уровень АД даже после исчезновения легочной гипертензии [75].

ЛЕЧЕНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ И СИНДРОМОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

У пациентов с синдромом системного воспалительного ответа решающим моментом является ранняя диагностика и своевременное начало терапии. Если причиной синдрома системного воспалительного ответа стала инфекция, необходимо как можно скорее назначить антибиотики широкого спектра действия и осуществить гемодинамическую и респираторную поддержку. У новорожденных с септическим шоком сниженное периферическое сосудистое сопротивление и относительная или абсолютная гиповолемия являются основной причиной гемодинамических нарушений [77, 78].

У новорожденных и детей старшего возраста с септическим шоком исход заболевания значительно улучшает массивная инфузионная терапия [79, 80]. Для коррекции коагулопатии и улучшения кислородной емкости крови рекомендуют использовать физиологический

раствор и компоненты крови для нагрузки объемом. У пациентов с септическим шоком важно рано начать и усилить вазопрессорную терапию допамином или адреналином [81–83]. В некоторых исследованиях сообщается об использовании у взрослых [79] и детей [84] низких доз гидрокортизона для увеличения выживаемости при септическом шоке с относительной надпочечниковой недостаточностью. У недоношенных новорожденных относительная надпочечниковая недостаточность является этиологическим фактором артериальной гипотонии, резистентной к восполнению объема жидкости и назначению вазопрессоров [85–87], и применение низких доз гидрокортизона [88, 89] облегчает уход от вазопрессорной терапии (см. главу 10).

Помимо геномного и негеномного воздействия на сердечно-сосудистую систему применение низких доз гидрокортизона также улучшает проницаемость капилляров, что увеличивает ОЦК. Новорожденным с легочной гипертензией показаны адекватная ИВЛ и применение ингаляции оксида азота (iNO). Организм пациентов с рефрактерной артериальной гипотонией и септическим шоком способен реагировать на применение низких доз вазопрессина. Использование вазопрессина может быть полезно при лечении септического шока, который проявляется высоким СВ и низким периферическим сосудистым сопротивлением, но может стать опасным при назначении пациентам с выраженным нарушением функции ЛЖ [58–60]. Результаты некоторых экспериментальных исследований вызывают озабоченность по поводу использования вазопрессина у пациентов группы риска из-за появления ишемии на многих участках сосудистого русла [90, 91]. Наконец, у новорожденных с нарушениями сердечно-сосудистой системы при динамическом контроле изменений системной и легочной гемодинамики на первый план стало выходить использование функциональной ЭхоКГ, которая дает полезную информацию о функции миокарда, системном кровотоке (в частности, СВ), сосудистом сопротивлении и кровотоке в органах [92]. Однако следует подчеркнуть, что на сегодняшний день нет доказательств улучшения исхода заболевания у новорожденных с шоком в результате использования ЭхоКГ [93].

ЛИТЕРАТУРА

1. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C and Heath PT: Neonatal sepsis. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 90:2005; F220–F224.
2. Botwinski C: Systemic inflammatory response syndrome. *Neonatal Network.* 20:2001; 21–28.
3. Pruitt JH, et al.: Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome and septic shock. *Shock.* 3:1995; 235.
4. Moldawer LL: Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. *Crit Care Med.* 22:1994; S3.
5. van der Poll T and van Deventer SJH: Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis North Am.* 13:1999; 415.
6. Opal SM and DePalo VA: Anti-inflammatory cytokines. *Chest.* 117:2000; 1162.
7. Kilpatrick L and Harris MC: Cytokines and inflammatory response in the fetus and the neonate. In: Polin RA, Fox WW and Abman S, eds. *Fetal and Neonatal Physiology* 3rd edn. 2003; Philadelphia: PA, WB Saunders Co. 1555–1572.
8. Bone RC, Grodzin C and Balk P: Sepsis. A novel hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 112:1997; 235–243.
9. Jones CA, Cayabyab RG and Kwong KYC, et al.: Undetectable interleukin 10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res.* 39:1996; 966–975.

10. Edelson MB, et al.: Circulating pro and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 103:1999; 766.
11. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S and Janosky J: The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin-10 response in pediatric sepsis induced multiple organ failure. *Chest*. 113:1998; 1625–1631.
12. Kawada J, Kimura H and Ito Y, et al.: Evaluation of systemic inflammatory response in neonates with herpes simplex virus infection. *J Infect Dis*. 190:2004; 494.
13. Weatherstone KB and Rich EA: Tumor necrosis factor/cachectin and interleukin 1 secretion by cord blood monocytes from preterm and term neonates. *Pediatr Res*. 25:1989; 342–346.
14. Dembiski J, Behrendt D, Martini R, Heep A and Bartmann P: modulation of pro and anti inflammatory cytokine production in very preterm infants. *Cytokine*. 21:2003; 200–206.
15. Schultz C, Temming P, Bucszy P, Gopel W, Strunk T and Hartel C: immature anti-inflammatory response in the neonates. *Clin Exp Immunol*. 135:2004; 130–136.
16. Schultz C, Rott C, Temming P, Schlenke P, Moller J and Bucszy P: enhanced interleukin-6 and interleukin-8 in term and preterm infants. *Pediatr Res*. 51:2002; 317–322.
17. Dammann O, Phillips TM, Alred EN, O'Shea TM and Paneth N: mediators of fetal inflammation in extremely low gestational age newborns. *Cytokine*. 13:2001; 234–239.
18. Ng PC, Li K, Wong RPO, Chui K, Wong E, Li G and Fok TF: Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 88:2003; F209–F213.
19. Blahnik M, Ramanathan R, Riley C and Minoo P: lipopolysaccharide induced tumor necrosis factor- α and IL-10 production by lung macrophage from preterm and term neonates. *Pediatr Res*. 50:2001; 726–731.
20. Kwong KYC, Jones CA and Cayabyab R, et al.: The Effects of IL-10 on proinflammatory cytokine expression (IL-1 β and IL-8 in hyaline membrane disease (HMD). *Clin Immunol Immunopathol*. 88:1998; 105–113.
21. Yanowitz TD, Jordan AJ and Gilmour CH, et al.: Hemodynamic disturbances in preterm infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatr Res*. 51:2002; 310–316.
22. Gomez R, Roberto R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M and Berry SM: The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 179:1998; 194–202.
23. D'Alquen D, Kramer BW and Seidinspinner S, et al.: Activation of umbilical cord cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res*. 57:2005; 263–269.
24. Yanowitz TD, Baker RW, Roberts JM and Brozanski BS: Low blood pressure among very low birth weight infants with fetal vessel inflammation. *J Perinatol*. 24:2004; 299–304.
25. Greisen G: Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Devel*. 81:2005; 423–428.
26. Munro MJ, Walker AM and Barfield C: Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced blood flow. *Pediatrics*. 114:2004; 1591–1596.
27. Bada H, Korones S and Perry EH, et al.: Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 177:1990; 607–614.
28. Tsuji, M, Saul PJ and du Plessis A, et al.: Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically premature infants. *Pediatrics*. 106:2000; 615–632.
29. Yoon BH, Romero R and Kim KS, et al.: A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 181:1999; 773–779.
30. Watterberg K, Demers L, Scott S and Murphy S: Chorioamnionitis and early lung in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops inflammation. *Pediatrics*. 97:1996; 210–215.
31. Cayabyab RG, Jones CA, Kwong KYC, Hendershott C, Lecarter C, Ramanathan R and Minoo P: Lung expression of IL-1 β in premature infants: A marker for maternal chorioamnionitis and predictor of adverse neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 14:2003; 205–211.
32. Mittendoerf R, Montag A and Macmillan W, et al.: Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children. *Am J Obstet Gynecol*. 188:2003; 1436–1438.
33. Saliba E and Henrot A: inflammatory mediators and neonatal brain damage. *Biol Neonate*. 79:2001; 224–227.
34. duPlessis AJ and Volpe JJ: Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Curr Opin Neurol*. 15:2002; 151–157.

35. Jackson WF: Ion channels and vascular tone. *Hypertension*. 35:2000; 173–178.
36. Quayle JM, Nelson MT and Standen NB: ATP sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev*. 77:1997; 1165–1232.
37. Keung EC and Li Q: Lactate activates ATP sensitive potassium channels in guinea pig ventricular myocytes. *J Clin Invest*. 88:1991; 1772–1777.
38. Arnalich F, Hernandez A and Jimenez M, et al.: Relationship between circulating levels of calcitonin gene related peptide, nitric oxide metabolites and hemodynamic changes in human septic shock. *Regul Peptides*. 65:1996; 115–121.
39. Martin C, Leone M, Viviani X, Ayem ML and Guieu R. High adenosine plasma concentration as a prognostic index for outcome in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 28:2000; 3198–3202.
40. Frajewicki V, Kahana L, Yechiele H, Brod V, Kohan R and Bitterman H: Effects of severe hemorrhage on plasma ANP and glomerular ANP receptors. *Am J Physiol*. 273:1997; R1623–R1630.
41. Murphy ME and Brayden JE: Nitric oxide hyperpolarizes rabbit mesenteric arteries via ATP sensitive potassium channels. *J Physiol*. 486:1995; 47–58.
42. Groeneweld AB and Sipkema P: Interaction of oxyradicals, antioxidants and nitric oxide during sepsis. *Crit Care Med*. 28:2000; 2161.
43. Wink DA, Miranda KM and Espey MG: Mechanisms of the antioxidant effect of nitric oxide. *Antioxid Redox Signal*. 3:2001; 203–213.
44. Szabo C: Role of poly(ADP-ribose) synthetase activation in the suppression of cellular energetics in response to nitric oxide and peroxynitrite. *Biochem Soc Trans*. 25:1997; 924–929.
45. Burney S, Caulfield JL and Niles JC, et al.: The chemistry of DNA damage from nitric oxide and peroxynitrate. *Mutat Res*. 42:1999; 37–49.
46. Hauser B, Bracht H, Matejovic M, Radermacher P and Venkatesh B: nitric oxide synthase inhibition in sepsis? Lessons learned from animal studies. *Anest Analg*. 101:2005; 488–498.
47. Thiernermann C, Szabo C, Mitchell JA and Vane JR: Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90:2003; 271–376.
48. Hollenberg SM, Cunnion RE and Zimmerner J: Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to catecholamines in septic rats. *Am J Physiol*. 264:1993; H660–H663.
49. Hollenberg SM, Piotrowski MJ and Parrillo JE: Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar responsiveness to endothelin-1 in septic rats. *Am J Physiol*. 272:1997; R969–R974.
50. Hollenberg SM, Broussard M, Osman J and Parrillo JE: Increased microvascular reactivity and improve mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res*. 86:2000; 774–778.
51. Kilbourn R: Nitric oxide synthase inhibitors – a mechanism based treatment in septic shock. *Crit Care Med*. 27:1999; 2019–2022.
52. Liu S, Adcock IM, Old RW, Barnes PJ and Evans TW: Lipopolysaccharide treatment in vivo induces widespread tissue expression of inducible nitric oxide synthase mRNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 196:1993; 1208–1213.
53. Taylor BS and Geller DA: Molecular generation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene shock. 13:2000; 413–424.
54. Shi Y, Li H and Shen C, A, et al.: Plasma nitric oxide levels in newborn infants with sepsis. *J Pediatr*. 123:1993; 435–438.
55. Brackett DJ, Schaefer CF and Tompkins P, et al.: Evaluation of cardiac output, total peripheral vascular resistance and plasma concentration of vasopressin in the conscious, unrestrained rat during endotoxemia. *Circ Shock*. 17:1985; 273–284.
56. Kastig NW, Mazurek MF and Martin JB: Endotoxin increases vasopressin release independently of known physiological stimuli. *Am J Physiol*. 248:1985; E420–E424.
57. Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA, Gunn H and Chrousos GP: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: Potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 79:1994; 934–939.
58. Chikanza IC, Petrou P and Chrousos G: Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiologic implications. *Ann NY Acad Sci*. 917:2000; 825–834.
59. Zelawski P, Patchev VK, Zelazowska EB, Chrousos GP and Gold PW: Release of hypothalamic corticotropin releasing hormone and arginine vasopressin by interleukin1 β and α MSH: studies in rats with different susceptibility to inflammatory disease. *Brain Res*. 631:1993; 22–26.

60. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P and Annane D: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Circulation*. 95:1997; 1122–1125.
61. Landry DW, Levin HR and Gallant EM, et al.: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilatation of septic shock. *Circulation*. 95:1997; 1122–1125.
62. Landry DW, Levin HR and Gallant EM, et al.: Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 25:1997; 1279–1282.
63. Obstrich Md, Bestul DJ, Jung R, Fish DN and McLaren R: The role of vasopressin in vasodilatory septic shock. *Pharmacotherapy*. 24:2004; 1050–1063.
64. Malay MB, Ashton R, Landry D and Townsend R: Low dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma*. 47:1999; 699–710.
65. Mutlu GM and Factor P: Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med*. 30:2004; 1276–1291.
66. Peevey KJ, Chartrand SA, Wiseman HJ, Boerth RC and Olson RD: Myocardial dysfunction in group B streptococcal shock. *Pediatr Res*. 19:1985; 511–513.
67. Peevey KJ, Reed T, Chartrand SA, Olson RD and Boerth R: the comparison of myocardial dysfunction in three forms of experimental septic shock. *Pediatr Res*. 20:1986; 1240–1242.
68. Meadow WJ and Meus JP: Early and late hemodynamic consequences of group B streptococcal sepsis in piglets: effects on systemic, pulmonary and mesenteric circulations. *Circ Shock*. 19:1986; 347–356.
69. Hammerman C, Komar K and Meadow W, et al.: Selective inhibition of thromboxane synthase reduces group B β -hemolytic streptococci induced pulmonary hypertension in piglets. *Dev Pharmacol Ther*. 11:1988; 306–312.
70. Runkle B, Goldberg RN and Streitfeld MM: cardiovascular changes in group B streptococcal sepsis in the piglet: Response to indomethacin and relationship to prostacyclin and thromboxane A₂. *Pediatr Res*. 18:1984; 874–878.
71. Fike CD, Kaplowitz MR and Pfister SL: Arachidonic acid metabolites and an early stage of pulmonary hypertension in the chronically hypoxic newborn pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 284:2003; 316–323.
72. Meadow W and Rudinsky B: Inflammatory mediators and neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 22:1995; 519–536.
73. Lei Y, Zhen J, Ming XL and Jian HK: Induction of higher expression of IL-1 β and TNF α lower expression of IL-10 and cyclic guanosine monophosphate by pulmonary arterial hypertension following cardiopulmonary bypass. *Asian J Surg*. 25:2002; 203–208.
74. Saetre T, Høiby EA, Aspelin T, Lenmark G and Lyberg T: Acute serogroup A streptococcal shock: a porcine model. *J Infect Dis*. 182:2000; 133–141.
75. Dashinamurti S: pathophysiologic mechanism of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol*. 39:2005; 492–503.
76. Ermer M, Merkle M and Mootz R, et al.: Endotoxin priming of the cyclooxygenase-2 thromboxane axis in isolated rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 278:2000; 1195–1203.
77. Noori S, Friedlich P and Seri I: Pathophysiology of shock in the fetus and the neonate. In: Polin RA, Fox WW and Abman S, eds. *Fetal and Neonatal Physiology* 3rd edn. Philadelphia: PA, WB Saunders Co. 2003; 772–781.
78. Seri I and Noori S: diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside of the transitional period. *Early Hum Develop*. 82:2005; 405–411.
79. Carcillo JA and Fields AI: American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 30:2002; 1365–1378.
80. Han YY, Carcillo J and Dragotta MA, et al.: Early reversal of pediatric–neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcomes. *Pediatrics*. 111:2003; 793–799.
81. Seri I, Abbasi S, Wood DC and Gerdes JS: Regional hemodynamic effects of dopamine in sick preterm neonate. *J Pediatr*. 133:1998; 728–734.
82. Seri I: cardiovascular, renal and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr*. 126:1995; 333–344.
83. Seri I, Rudas G, Bors Z, Kanyicsa B and Tulassay T: effects of low dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in preterm infants. *Pediatr Res*. 34:1993; 742–749.
84. Annane D, Sebille V and Charpentier C, et al.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on the mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 288:2002; 862–871.
85. Ng PC, Lam CWK and Fok TF, et al.: Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 84:2001; F122–F124.

86. Tantivit P, Subramanian N, Garg M, Rangasamy R and Delemos RA: Low serum cortisol levels in term newborns with refractory hypotension. *J Perinatol.* 19:1999; 352–357.
87. Watterberg K: Adrenal insufficiency and cardiac dysfunction in the preterm infant. *Pediatr Res.* 51:2002; 422–424.
88. Seri I, Tan R and Evans J: Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor resistant hypotension. *Pediatrics.* 107:2001; 1070–1074.
89. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B and Seri I: Hemodynamic changes following low-dose hydrocortisone administration in vasopressor-treated neonates. *Pediatrics.* 118:2006; 1456–1466.
90. Liedel JL, Meadow W, Nachman J, Koogler T and Kahana MD: Use of vasopressin in refractory hypotension in children with vasodilatory shock: Five cases and review of the literature. *Pediatr Crit Care Med.* 3:2002; 15–18.
91. Tsuneyoshi I, Yamada H and Kakihana Y, et al.: Hemodynamic and metabolic effects of low dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 29:2001; 487–493.
92. Osborn D: Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. *Early Hum Develop.* 81:2005; 413–422.
93. Kluckow M, Seri I and Evans N: Functional echocardiography – an emerging clinical tool for the neonatologist: medical progress article. *J Pediatr.* 150:2007; 125–130.

World peace!

Глава 12

Шок у новорожденных с хирургической патологией

Philippe Friedlich • Cathy Shin •
Caterina Tiozzo • Istvan Seri

Определение и фазы шока

Патогенез шока

Диагностика нарушений кровообращения и шока

Виды хирургической патологии у новорожденных с шоком

Значительное число новорожденных появляются на свет, имея ту или иную патологию, при которой необходимо хирургическое вмешательство (или эта патология развивается у них после рождения). В данной главе освещаются вопросы нарушений гемодинамики у новорожденных с хирургической патологией. Основное внимание уделено базовым патофизиологическим принципам, с учетом которых лечат шок у таких пациентов, и наиболее часто встречающимся хирургическим состояниям, ассоциированным с нарушениями гемодинамики.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ФАЗЫ ШОКА

Этиология, клинические проявления, фазы и патофизиология неонатального шока подробно обсуждены в главе 1. В данной главе приведен обзор наиболее важных проявлений неонатального шока с акцентом на значимость этих проявлений для детей, имеющих хирургическую патологию.

Шок возникает тогда, когда доставка кислорода тканям не соответствует метаболическим потребностям клеток. Вне зависимости от этиологии существует 3 фазы шока, каждая из которых характеризуется своими патофизиологическими проявлениями. В компенсированной фазе шока функционирование жизненно важных органов поддерживается врожденными механизмами нейрогуморального регулирования, при котором происходит перераспределение кровотока от органов, не являющихся жизненно важными, к сердцу, головному мозгу и надпочечникам. Некоторые гормоны и локальные факторы, влияющие на функцию миокарда, распределение кровотока, целостность капилляров, системное и легочное сосудистое сопротивление и метаболизм клеток, играют главную роль в регуляции этих специфических

ческих изменений гемодинамики. Ударный объем сердца, центральное венозное давление и мочеотделение при шоке снижены, однако АД остается в пределах нормы, т.к. повышение сократимости миокарда и ЧСС поддерживают СВ на уровне, близком к норме. Важно отметить, что, поскольку АД — производная кровотока и системного сосудистого сопротивления, АД не отражает должным образом состояние системного кровотока в органах, не являющихся жизненно важными. Данный факт особенно важен для не имеющих ацидоза недоношенных новорожденных с ЭНМТ, с незрелым миокардом, которые в первый день жизни находятся в компенсированной фазе шока [1–3]. Если нарушения кровообращения прогрессируют, неонатальный шок переходит в фазу декомпенсации, когда нарушение нейрогуморальных компенсаторных механизмов приводит к снижению сократимости миокарда, ударного объема и АД с последующим значительным снижением кровотока в органах, перфузии тканей и развитием лактацидоза. Если лечение не начато и/или состояние быстро ухудшается, как это происходит в случае молниеносного сепсиса, миокардита или асфиксии с полиорганной недостаточностью, шок вступает в необратимую фазу, когда в клинической картине преобладает полиорганность поражения, и неотвратимо наступает летальный исход.

ПАТОГЕНЕЗ ШОКА

Клинические проявления, патофизиология и лечение неонатального шока в значительной мере зависят от основного этиологического фактора. Как было подробно рассмотрено в главе 1, гиповолемия, дисфункция миокарда и нарушенная регуляция тонуса периферических сосудов являются основными этиологическими факторами, которые приводят к развитию неонатального шока. Кроме того, у новорожденных в критическом состоянии могут присутствовать несколько таких факторов. Например, у новорожденного в состоянии септического шока свой вклад в нарушение кровообращения могут внести и относительная гиповолемия, вызванная синдромом капиллярной утечки, и непосредственное поражение миокарда, и нарушенная регуляция сосудистого тонуса.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ШОКА

До сих пор нет общепринятого «золотого стандарта» диагностики нарушений кровообращения. Условно в качестве «золотого стандарта» используют показатели АД, поскольку оно наряду с ЧСС является единственным значимым гемодинамическим параметром, выраженным в абсолютных числах, и мониторинг которого можно проводить в непрерывном режиме. Другие важные для оценки перфузии тканей параметры, например СВ (системный кровоток) и кровотоки в органах (мозговой, почечный, кишечный или легочный), можно оценить в абсолютных числах только в какой-то определенный момент времени, а при непрерывном измерении можно проводить мониторинг лишь относительных изменений данных параметров. Кроме того, доступные методы мониторинга, которые позволяют оценивать состояние гемодинамики у новорожденных (ЭхоКГ, длинноволновая БИК-спектроскопия, МРТ), имеют значительные ограничения (см. раздел II), нет данных о

наличии связи между нарушениями кровообращения, их лечением и изменениями исходов у новорожденных, неизвестны границы нормы АД для каждого гестационного срока и постнатального возраста, по которым можно было бы определить необходимость вмешательства (см. главу 3). Наконец, даже если бы эти границы были установлены, принимать во внимание лишь уровень АД рискованно, поскольку можно пропустить компенсированную фазу шока.

К сожалению, непрямые, но широко применяемые в клинике признаки нарушения кровообращения (увеличение ЧСС, замедление ВНК, увеличение разницы между центральной и периферической температурой тела, снижение диуреза и ацидоз) либо имеют ограничения, либо, как у недоношенных новорожденных с ЭНМТ, просто не имеют большой клинической ценности (см. главу 8). Тем не менее непрямые методы оценки сердечно-сосудистых нарушений, их сочетание и/или изменение показателей в динамике могут быть предикторами неблагоприятного исхода. Например, при одновременной оценке АД и ВНК [4] или при доказательствах развития лактат-ацидоза исход более предсказуем [5].

ВИДЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ШОКОМ

Заболевания, сопровождающиеся нарушением дыхания

Врожденная диафрагмальная грыжа

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) — это дефект диафрагмы, который, как полагают, вызван тем, что на раннем этапе внутриутробного развития плевроперитонеальный канал своевременно не закрывается [6]. Это приводит к различной степени гипоплазии легких [7]. ВДГ по различным оценкам имеет частоту 1 случай на 3000–5000 новорожденных.

В результате этого дефекта желудок и кишечник, а иногда печень и селезенка оказываются расположенными в грудной полости, сдвигая сердце и легкие и вызывая нарушение их развития *in utero*, что приводит к снижению газообмена, уменьшению СВ и нарушению функции органов после рождения. Основной причиной гипоксемии при ВДГ является шунтирование крови справа налево через ООО и/или ОАП вследствие легочной гипертензии. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных с ВДГ имеет много причин и в значительной мере влияет на исход заболевания.

Развитие легочной гипертензии в постнатальном периоде у пациентов с ВДГ к какой-то мере можно объяснить пренатальным воздействием ряда факторов, в частности, на кровообращение плода и развитие его сердца влияют смещение средостения и дистопия сердца [8, 9].

В норме сердце у новорожденного расположено в грудной полости слева, при этом межжелудочковая перегородка находится под углом 45° к срединной сагитальной плоскости. Baumgart и соавт. показали, что у новорожденных с ВДГ, которые нуждались в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в периоперационном периоде, часто встречается дистопия сердца [9]. Неправильное положение сердца обусловлено развитием органов брюшной полости в грудной клетке, что приводит к смещению средостения и гипоплазии легких.

При возвращении сердца после оперативного вмешательства в относительно нормальное положение прогноз улучшается, в то время как невозможность восстановить нормальное положение сердца после пластики диафрагмы ассоциируется с неблагоприятным исходом [9].

Помимо смещения сердца ВДГ может влиять и на развитие самого сердца. Адекватная масса ЛЖ способствует выживанию, в то время как новорожденные с ВДГ и значительной гипоплазией ЛЖ имеют меньший шанс на выживание [10]. У детей с ВДГ, вероятно, произошло внутриутробное перераспределение выброса из ЛЖ к правым отделам сердца. Такое предположение основано на выявлении значительно увеличенного по сравнению со здоровыми плодами отношения кровотока через клапан легочной артерии к кровотоку через аортальный клапан [11]. Это перераспределение кровотока, видимо, также связано со снижением массы ЛЖ [11].

Развитию сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с ВДГ могут способствовать несколько факторов. Например, гипоплазия легких во внутриутробном периоде может уменьшить возврат крови из сосудов легких в ЛП. К середине и концу III триместра беременности в норме *in utero* в сосудах малого круга кровообращения плода циркулирует 22% совокупного СВ. Однако при выраженной гипоплазии легких у пациентов с ВДГ этот легочный кровоток может уменьшиться на 50% [12].

Существуют доказательства, что для нормального развития у плода легочных сосудов и дыхательных путей необходим нормальный кровоток в легочной артерии и что сниженную массу сердца при наличии ВДГ *in utero* можно рассматривать в качестве индикатора степени тяжести гипоплазии легких [13, 14]. Поскольку есть документальные подтверждения уменьшения размеров ЛЖ у плодов с ВДГ, возникло предположение, что уменьшение массы ЛЖ является неотъемлемой составляющей этой патологии [14]. Степень гипоплазии ЛЖ может быть предиктором неблагоприятного исхода, т.к. дети с малой массой ЛЖ чаще нуждаются в проведении ЭКМО в дооперационном или послеоперационном периоде, а исход вмешательства часто неблагоприятный [14].

Более того, у пациентов с ВДГ во время ЭКМО нередко развивается сердечная недостаточность [15]. Этот феномен может быть объяснен неспособностью относительно маленького ЛЖ справиться с возросшей постнагрузкой, вызванной канюлированием аорты [15, 16]. Неправильное положение сердца в грудной клетке может затруднять у плода венозный возврат из циркуляции по пупочным сосудам в правые отделы сердца. Поскольку в норме кровотоки от плаценты направляются по пупочным сосудам и венозному протоку через овальное окно в ЛП, этот кровоток вносит значительный вклад в выброс из ЛЖ [17]. Поскольку смещение положения сердца у пациентов с ВДГ способно изменить направление венозного кровотока в ЛП, это может вызвать дисбаланс между легочным и аортальным кровотоком [10]. И наконец, перераспределение СВ от ЛЖ в пользу ПЖ может в дальнейшем усугубиться нарушением функционирования недостаточно развитого ЛЖ, что приведет к неблагоприятному исходу [18].

Поскольку у новорожденных с ВДГ возможны многочисленные легочные и сердечно-сосудистые проблемы, дети с пренатально поставленным диагнозом «врожденная диафрагмальная грыжа» должны появляться на свет в многопрофильных клиниках с круглосуточной доступностью современных методов респираторной и сердечно-со-

судистой поддержки, включая ЭКМО. После родов такому ребенку (либо с предполагаемой ВДГ) не следует проводить принудительную вентиляцию легких с помощью мешка и маски. Ребенка следует немедленно интубировать и начать ИВА с давлением на вдохе, не превышающим 24 см вод. ст., чтобы свести к минимуму риск развития синдрома утечки воздуха [19]. Для уменьшения вероятности баротравмы и перерастяжения кишечника, а также для декомпрессии полых органов брюшной полости, смещенных в грудную полость, рекомендуют использовать миорелаксанты и седативные препараты [20].

После стабилизации дыхания следует обеспечить центральный венозный и артериальный доступы, перевести ребенка в ОИТН, где обычно проводят мониторинг шунтирования крови справа налево путем пред- и постдуктальной пульсоксиметрии. Поддержку АД обычно начинают с разумного применения инфузионных растворов и непрерывного введения вазопрессорных и инотропных препаратов.

ЭхоКГ — важнейший метод оценки структур сердца и его функции сразу после стабилизации состояния пациента. Повторные ЭхоКГ также могут помочь в контроле состояния сердечно-сосудистой системы. В соответствии с общепринятой практикой сатурацию гемоглобина кислородом в крови преддуктальных сосудов поддерживают близкой к 90%. Польза традиционной ИВА в сравнении с осцилляторной широко обсуждается и остается до сих пор неясной [20, 21]. Если вызванную легочной гипертензией гипоксемию не удается устранить с помощью ИВА, есть основания попробовать iNO [22]. Только при отсутствии эффекта от проводимой терапии ребенка с ВДГ переводят на ЭКМО [20]. Интраоперационное и послеоперационное ведение пациентов с ВДГ часто включает использование возмещающих объем растворов в форме коллоидов и/или кристаллоидов, а также вазоактивных препаратов. Существуют лишь единичные данные о том, какой объем растворов и какие именно вазопрессорные и инотропные препараты лучше использовать. В идеальной ситуации с устранением дефекта и возвращением содержимого брюшной полости на место улучшение венозного возврата и СВ приведет к улучшению легочного и системного кровотока. У многих новорожденных с выраженной гипоплазией легких возможно резкое и потенциально фатальное увеличение легочной гипертензии после ЭКМО и оперативного вмешательства. При этом одним пациентам достаточно iNO, а другим, без реакции на терапию, добавления к iNO силденафила [23]. Однако остается неясным, помогут ли достижения в увеличении выживаемости новорожденных с ВДГ улучшить отдаленные исходы [24].

Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация

Термин «врожденная кистозно-аденоматозная мальформация» (ВКАМ) отражает гистопатологические признаки данного состояния [25]. Полагают, что ВКАМ происходит вследствие прекращения развития бронхолегочного дерева, что сопровождается избыточным разрастанием мезенхимальных элементов в период приблизительно от 5-й до 6-й недели гестации, придающим аденоматозный внешний вид данной аномалии [26]. Существуют две основные классификации ВКАМ. Одна из них делит данное состояние на три типа по гистопатологическим характеристикам, в то время как вторая на основе размера кист в общей массе различает два типа: макрокистозный (одиночные или множественные кисты диаметром > 5 мм) и микрокистозный (очень мелкие кисты и экзопозитивные гомогенные легкие) [26]. Что касается

клинических проявлений в раннем неонатальном периоде, то многие пациенты с ВКАМ при рождении не имеют симптомов заболевания [26]. Однако, поскольку при ВКАМ часто встречаются небольшие анатомические сообщения с бронхиальным деревом, инфекции и перераздувание кистозных поражений часто будут вызывать респираторные заболевания в детском возрасте.

Аntenатальное УЗИ увеличило частоту диагностики ВКАМ и позволяет выявлять плоды, которые после рождения будут иметь бессимптомную форму заболевания [27, 28]. В большинстве случаев ВКАМ не приводит к значительным нарушениям развития у плода легких или сердца, часто наблюдается регрессия и/или замедление нарастания этих повреждений [27, 28].

Очень немногие мальформации ведут себя более агрессивно, образуя быстро увеличивающуюся и занимающую много места кисту. Это может привести к водянке плода из-за повышения центрального венозного давления, вызванного сдавлением сердца и изменением гемодинамики [29]. У плода с водянкой ДЭхоКГ нижней полой вены может выявить существенно большую по сравнению с нормальным плодом степень реверсивного кровотока при сокращении предсердий [29]. При сердечно-легочных осложнениях, вызванных одиночной кистой большого размера, для спасения плода использовали с переменным успехом ее дренирование *in utero* путем торакоцентеза или торакоамниотического шунтирования [30]. Предпринимались также попытки торакотомии и лобэктомии плода *in utero*, используя гистеротомию, но пока эти вмешательства осуществляют только в специализированных центрах фетальной хирургии [30, 31]. Сразу после рождения ребенку с бессимптомной формой заболевания следует провести КТ или МРТ. Время проведения хирургического вмешательства в бессимптомных случаях определяется возможными рекуррентными инфекциями [32]. При симптоматических повреждениях обычно сразу после рождения развивается РДС. Операцией выбора в данном случае остается лобэктомия с целью предотвращения развития резидуального заболевания и рецидива в оставшейся доле [32].

Сосудистые опухоли

Сосудистые опухоли печени

Гемангиома и артериовенозные мальформации — наиболее часто встречающиеся в детском возрасте сосудистые аномалии печени. Эти состояния биологически различаются, однако имеют схожие с патофизиологической точки зрения проявления, учитывая имеющийся при данной патологии ускоренный кровоток. Эти патологии в неонатальном периоде часто проявляются гепатомегалией, хронической сердечной недостаточностью и анемией [33]. Гемангиомы печени часто спонтанно регрессируют, однако уровень смертности от осложнений, связанных с гемангиомами печени, в настоящее время достигает 30% [34]. В отличие от гемангиом спонтанная регрессия артериовенозной мальформации маловероятна, а смертность при данной патологии выше, хотя документального подтверждения этому нет [35].

В большинстве случаев гемангиома печени в детском возрасте — это доброкачественная сосудистая опухоль, которая по частоте встречаемости среди опухолей печени у детей стоит на втором месте после гепатобластом [36]. У детей с гемангиомой печени, особенно ее капиллярной формой (инфантильной гемангиоэндотелиомой), обыч-

но наблюдаются гепатомегалия, хроническая сердечная недостаточность и выраженная анемия.

Пренатальные методы визуализации, включая УЗИ, цветное доплеровское картирование и МРТ, дают важную информацию для ранней диагностики и успешного лечения таких состояний. При цветовом доплеровском картировании обычно выявляют расширенные сосуды и высокую скорость кровотока, ассоциированную с резкими изменениями калибра сосуда и артериовенозным шунтированием.

Гемангиома печени у плода может привести к неиммунной водянке плода и сердечной недостаточности с высоким СВ, вызванным объемной перегрузкой вследствие артериовенозного шунтирования. В более чем 55% случаев гемангиома печени, диагноз которой был поставлен внутриутробно, сопровождалась водянкой плода и летальностью, превышающей 55%. При отсутствии водянки плода летальность снижается до 30% [36]. Ни размер гематомы, ни степень увеличения печени, ни поражение определенной доли печени, ни гестационный возраст не являются предикторами развития водянки плода [36]. Оптимальная стратегия ведения пациента в пре- и перинатальном периодах включает проведение серийных УЗИ и/или МРТ для мониторинга признаков водянки плода. В постнатальном периоде диагноз подтверждают или ставят с помощью УЗИ, КТ и/или МРТ, при этом МРТ — наиболее предпочтительный метод исследования, т.к. позволяет точно определить размеры и природу сосудистого поражения, что уменьшит необходимость диагностической артериографии.

Инфантильная гемангиоэндотелиома печени изредка проявляется бессимптомной гепатомегалией. Классическое проявление данной мальформации — массивная гепатомегалия, непропорционально большая для сопутствующей ей и вызванной артериовенозным шунтированием сердечной недостаточности с высоким СВ [37]. Более 50% СВ может быть перенаправлено в гемангиоэпителиому печени, в результате возникают тяжелые сердечно-сосудистые нарушения [38]. Летальность у пациентов с инфантильной гемангиоэпителиомой и выраженной хронической сердечной недостаточностью достигает 70–90% [39, 40]. Чем меньше возраст ребенка в начале клинических проявлений заболевания, тем серьезнее сердечно-сосудистые симптомы [41]. Лечение инфантильной гемангиоэпителиомы печени первоначально заключается в поддерживающей терапии и зависит от степени внутрипеченочного шунтирования через артериовенозную фистулу, а также от тяжести вызванной им хронической сердечной недостаточности [42, 43]. Если симптомы, несмотря на проводимую терапию, прогрессируют, то показаны артериография печени и эмболизация [42, 44]. Новорожденные, не реагирующие положительно на проводимую терапию, имеют неблагоприятный прогноз в плане длительного выживания.

Крестцово-копчиковая тератома

Крестцово-копчиковая тератома у новорожденных наблюдается с частотой 1 случай на 20 000–40 000 родов [45]. Крестцово-копчиковая тератома — новообразование, состоящее либо из тканей 3 эмбриональных слоев, либо из составных чужеродных тканей, не имеющих специфичности органа [46]. Кафедра детской хирургии American Academy of Pediatrics использует четырехуровневую классификацию данных опухолей, основанную на их местоположении, уровне сложности проведения резекции и степени потенциальной злокачествен-

ности. Пренатальную диагностику крестцово-копчиковой тератомы осуществляют с помощью УЗИ [47, 48]. Диагностированные пренатально крестцово-копчиковые тератомы большого размера обычно имеют обильную васкуляризацию и приводят к сердечной недостаточности с высоким СВ, результатом которой могут стать гепатомегалия, увеличение плаценты и неиммунная водянка плода [47, 48]. Развитие сердечной недостаточности с высоким СВ у плодов с крестцово-копчиковой тератомой вызвано артериовенозным шунтированием внутри самой опухоли и/или происходит вторично после кровоизлияния, что приводит к тяжелой анемии плода и неблагоприятному исходу [49]. В случае развития у плода с крестцово-копчиковой тератомой водянки происходит расширение желудочков сердца и нижней полой вены, вызванное большим венозным возвратом от нижней части тела [50]. Предпринимались попытки внутриутробной резекции тератомы у плодов, когда течение заболевания осложнялось развитием хронической сердечной недостаточности и водянки [49, 51, 52].

При наблюдении пациентов с крестцово-копчиковой тератомой в постнатальном периоде следует предвидеть развитие гипердинамического типа кровообращения и своевременно начать лечение при необходимости. Для оценки функции сердца после рождения необходимо провести ЭхоКГ, а для наблюдения функции сердца в динамике полезны частые повторные ЭхоКГ.

Отдаленные исходы заболевания у пациентов с крестцово-копчиковой тератомой различны, а при тератоме, которая была диагностирована пренатально на сроке гестации до 30 нед, особенно при больших размерах опухоли, прогноз обычно неблагоприятный [49, 51]. Рекомендации по длительному наблюдению включают серийное определение уровня α -фетопротеина в сыворотке беременной и радиологическое исследование каждые 3 мес. Вопрос о назначении в послеоперационном периоде химиотерапии будет зависеть от патологической анатомии незрелых элементов опухоли [53].

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Некоторые заболевания ЖКТ у новорожденных могут вызвать сердечно-сосудистые нарушения или шок. При таких заболеваниях необходимы незамедлительная и своевременная инфузионная терапия, а также скоординированная работа бригады акушеров, педиатров и неонатологов. С улучшением пренатальной диагностики все чаще детям диагностируют мальформации, коррекция которых может быть проведена хирургическим путем уже внутриутробно. Роды проходят планоно в крупных хирургических центрах, а антенатальное консультирование осуществляется с использованием мультидисциплинарного подхода.

Гастрошизис и омфалоцеле

Гастрошизис и омфалоцеле — относительно часто диагностируемые аномалии плода. Частота гастрошизиса растет во всем мире, причем данное состояние встречается чаще у плодов, возраст матерей которых менее 20 лет [54].

Влияние на исход заболевания у новорожденных с гастрошизисом типа родоразрешения, а также срока, на котором оно произошло, не ясно. Однако, согласно существующим рекомендациям, роды таким плодом должны происходить в крупных медицинских учреждениях

при скоординированном взаимодействии акушеров, неонатологов и детских хирургов [55].

После рождения детей с гастрошизисом лечение направлено на предотвращение чрезмерных потерь жидкости, гипотермии и травм находящегося на поверхности кишечника. У этих пациентов после стабилизации состояния и определения вида анестезии хирурги обычно пытаются закрыть брюшную полость, если ее объем позволяет сшить наружную фасцию. После закрытия брюшной полости чрезмерное напряжение брюшной стенки может привести к синдрому повышенного внутрибрюшного давления, приводящему к сдавлению полой вены, нарушениям дыхания, а в редких случаях — к ишемии кишечника. Во избежание этого большинство хирургов оценивают внутрибрюшное давление, используя назогастральный или мочевого катетер.

Если давление в брюшной полости превышает 20 мм рт. ст., закрытие дефекта проводят в несколько этапов с использованием силасстика. Поскольку закрытие брюшной полости и чрезмерное натяжение брюшной стенки часто сопровождаются синдромом повышенного внутрибрюшного давления и приводят к ухудшению периферического кровообращения, метаболическому ацидозу и снижению диуреза, лечение в ближайшем послеоперационном периоде заключается в массивной инфузионной терапии. Повышение внутрибрюшного давления после закрытия брюшной полости, особенно при значительных дефектах, часто приводит к синдрому капиллярной утечки, который вызывает отек легких и отек мягких тканей.

В рекомендациях последних лет есть предложения отложить закрытие дефекта, чтобы предотвратить возможные осложнения в виде синдрома повышенного внутрибрюшного давления, повысить толерантность больного к раннему энтеральному питанию и снизить длительность пребывания больного в стационаре [56, 57]. Однако эти рекомендации в основном не имеют доказательств.

Рутинный пренатальный скрининг и УЗИ плода привели к тому, что омфалоцеле также во многих случаях диагностируют в начале II триместра беременности. Однако в отличие от гастрошизиса омфалоцеле нередко сопровождается генетическими синдромами, поэтому пренатальное выявление плода с омфалоцеле включает тщательную оценку возможных хромосомных аномалий, а также мальформаций других органов. Для уменьшения вероятности разрыва омфалоцеле рекомендуют проводить родоразрешение путем кесарева сечения. В процессе родов необходимо избегать травмирования омфалоцеле. Омфалоцеле с поврежденными мембранами сопровождается таким же риском сердечно-сосудистых нарушений и клиническими проявлениями, что и гастрошизис.

Терапевтические подходы при небольших или среднего размера омфалоцеле, при которых возможен благоприятный исход, те же, что и при гастрошизисе, если только омфалоцеле не сопровождается тяжелой патологией сердца или центральной нервной системы либо иными мальформациями. Гигантские омфалоцеле представляют большую сложность для хирургического лечения и проведения интенсивной терапии.

Некротизирующий энтероколит

НЭК — одно из наиболее частых заболеваний ЖКТ, при котором нужно неотложное терапевтическое или хирургическое вмешательство. НЭК чаще наблюдается у недоношенных новорожденных.

Заболевание проявляется дыхательной недостаточностью, синдромом системного воспалительного ответа и сердечно-сосудистой недостаточностью, при этом у недоношенных новорожденных с массой тела < 1500 г летальность достигает 50%. Патогенез НЭК связан со многими факторами и, вероятнее всего, включает значительное ухудшение перфузии кишечника вообще и перфузии слизистой оболочки в частности. Факторы риска НЭК: недоношенность, гипоксический ишемическое поражение головного мозга, наличие ОАП с феноменом диастолического обрамления аорты, время выведения на полное энтеральное питание и др.

Консервативное лечение ребенка с НЭК заключается в декомпрессии кишечника, прекращении энтерального питания, назначении антибиотиков широкого спектра действия, массивной инфузионной терапии, а также респираторной и гемодинамической поддержке. Хирургическое лечение может включать постановку временных перитонеальных дренажей либо проведение классической лапаротомии и резекции пораженного участка кишечника. При лапаротомии следует восполнять неощутимые и перимембранозные потери жидкости, а в до- и послеоперационном периоде постоянно контролировать состояние гемодинамики, т.к. синдром системного воспалительного ответа, который сопровождает эту патологию, оказывает сочетанное воздействие на сердечно-сосудистую систему (см. главы I, II).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kluckow M and Evans N: Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr*. 129:1996; 506.
2. Kluckow M and Evans N: Superior vena flow in preterm infants: A novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child*. 82:2000; F182.
3. Seri I and Evans J: Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr*. 13:2001; 116.
4. Osborn DA, Kluckow M and Evans N: Blood pressure, capillary refill, and central-peripheral temperature difference. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 89:2004; F168-F173.
5. Deshpande SA and Platt MP: Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 76:1997; F15-F20.
6. Harrison MR, Adzick NS and Flake AW: Correction of congenital diaphragmatic hernia. VI. Hard lessons. *J Pediatr Surg*. 28:1993; 1411-1418.
7. Puri P and Gorman F: Lethal nonpulmonary anomalies associated with congenital diaphragmatic hernia: Implications for early intrauterine surgery. *J Pediatr Surg*. 19:1984; 29-32.
8. Ryan CA, Perreault T, Johnston-Hodgson A and Finer NN: Extracorporeal membrane oxygenation and cardiac malformation. *J Pediatr Surg*. 29:1994; 878.
9. Baumgart S, Paul JJ and Huhta JC: Cardiac malformation, redistribution of fetal cardiac output, and left heart hypoplasia reduce survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*. 133:1998; 57-62.
10. Schwartz SM, Vermilion RP and Hirschl RB: Evaluation of left ventricular mass in children with left sided congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 125:1994; 447.
11. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A and Huhta JC: Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation*. 94:1996; 1068-1073.
12. Karamanoukian HL, Glick PL, Wilcox DT, O'Toole SJ, Rossman JE and Aziakhan RG: Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. XI: Anatomic and biochemical characterization of the heart in the fetal lamb CDH model. *J Pediatr Surg*. 30:1995; 925-929.
13. Karamanoukian HL, O'Toole SJ, Rossman JR, Sharma A and Holm BA: Can cardiac weight predict lung weight in patients with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg*. 31:1996; 823-825.

14. Schwartz SM, Vermillion RP and Hirschl RB: Evaluation of left ventricular mass in children with left-sided diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 125:1994; 447–451.
15. Martin GR, Short BL, Abbot C and O'Brian A: Cardiac stun in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 101:1991; 607–611.
16. Martin GR and Short BL: Doppler echocardiographic evaluation of cardiac performance in infants on prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Cardiol*. 62:1988; 929–934.
17. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG and Hellevik LR: Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet*. 338:1991; 1412–1414.
18. Sharland GK, Lockhart SM, Heward AJ and Allan LD: Prognosis in fetal diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*. 166:1991; 9–13.
19. Finer NN, Tierney A and Etches PC, et al.: Congenital diaphragmatic hernia: developing a protocolized approach. *J Pediatr Surg*. 33:1998; 1331.
20. Ford JW: Neonatal ECMO: Current controversies and trends. ECMO: current controversies and trends. *Neonatal Netw*. 25:2006; 229–238.
21. Moya FR and Lally KP: Evidence-based management of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*. 29:2005; 112–117.
22. Kinsella JP and Abnam SH: Inhaled nitric oxide therapy in children. *Paediatr Respir Rev*. 6:2005; 190–198.
23. Noori S, Friedlich P and Seri I: Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia. *Neonatology*. 91:2007; 92–100.
24. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, Adatia I, Bohn D, Coates AL and Langer JC: The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by and increase in long-term morbidity? *J Pediatr Surg*. 41:2006; 888–892.
25. Chin KY and Tang MY: Congenital adenomatoid malformation of one lobe of a lung with general anasarca. *Arch Pathol*. 48:1949; 221–229.
26. Bailey PV, Tracey Jr, Connors RH, deMello D, Lewis JE and Weber TR: Congenital bronchopulmonary malformations. Diagnostic and therapeutic considerations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 99:1990; 597–603.
27. Van Leeuwen K, Teitelbaum DH and Hirschl RB, et al.: Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation and its potential postnatal presentation, surgical indications and natural history. *J Paediatr Surg*. 34:1999; 794–798.
28. Marshall KW, Blane CE, Teitelbaum DH and Van Leeuwen K: CCAM: impact of prenatal diagnosis and charging strategies in treatment of asymptomatic patient. *AJR, Am J Roentgenol*. 175:2000; 1551–1554.
29. Mahle WT, Rychik J and Tian ZY, et al.: Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 16:2000; 620–624.
30. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW and Howell LJ: Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 179:1998; 884–889.
31. Khosa JK, Leong SL and Borzi PA: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: indications and timing of surgery. *Pediatr Surg Int*. 20:2004; 505–508.
32. Keidar S, Ben-Sira L, Weinberg M, Jaffa AJ, Silbiger A and Vinograd I: The postnatal management of CCAM. *Isr Med Assoc J*. 3:2001; 258–261.
33. Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ, Lund DP, Ezekowitz RAB, Folkman J and Mulliken JB: Hepatic vascular anomalies in infancy. A twenty-seven years experience. *J Pediatr*. 129:1996; 346–354.
34. Cohen RC and Myers NA: Diagnosis and management of massive hepatic hemangiomas in childhood. *J Pediatr Surg*. 21:1986; 6–9.
35. Mulliken JB and Young AE: Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations. Philadelphia: WB Saunders; 1988.
36. Bartsch EMP, Paek BW and Yoshizawa J, et al.: Giant fetal hepatic hemangioma. *Fetal Diag Ther*. 18:2003; 59–64.
37. Samuel M and Spitz L: Infantile hepatic hemangioendothelioma: the role of surgery. *J Pediatr Surg*. 30:1995; 1425–1429.
38. Rocchini AP, Rosenthal A, Isenberg HJ and Nadas AD: Hepatic hemangioendothelioma: hemodynamic observation and treatment. *Pediatrics*. 57:1976; 131–135.
39. Daller JA, Bueno J and Gutierrez J, et al.: Hepatic hemangioendothelioma: V. Clinical experience and management strategy. *J Pediatr Surg*. 34:1999; 98–106.
40. Fishman SJ and Mulliken JB: Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am*. 40:1993; 1177–1200.
41. Davenport M, Hansen L, Heaton ND and Howard ER: Hemangioendothelioma of the liver in infants. *J Pediatr Surg*. 30:1995; 44–48.
42. Holcomb GW, O'Neil JA, Mahboubi S and Bishop HC: Experience with hepatic hemangioendothelioma in infancy and childhood. *J Pediatr Surg*. 23:1988; 661–666.

43. Fellows KE, Hoffer FA, Karkowitz RI and O'Neil Jr: Multiple collaterals to hepatic infantile hemangioendotheliomas and arteriovenous malformations: effects of embolization. *Radiology*. 181:1991; 813–818.
44. Iyer CP, Stanley P and Mahour GH: Hepatic hemangiomas in infants and children: a review of 30 cases. *Am Surg*. 62:1996; 356–360.
45. Isaacs HJ: Tumors of the Fetus and Newborns. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997.
46. Mahour GH, Woolley MM and Trinedi SN: Sacrococcygeal teratoma: a 33 year experience. *J Pediatr Surg*. 10:1975; 183–188.
47. Bond SJ, Harrison MR and Schmidt KG: Death due to high output cardiac failure in fetal coccygeal teratoma. *J Pediatr Surg*. 25:1990; 1287–1291.
48. Grison ER, Gauderer MWL, Wolfson RN, Jassani MN and Olsen MM: Antenatal diagnosis of sacrococcygeal teratoma: prognostic features. *Pediatr Surg Int*. 3:1998; 173–175.
49. Flake AW: Sacrococcygeal teratoma. *Semin Pediatr Surg*. 2:1993; 113–120.
50. Kapoor R and Saha MM: Antenatal sonographic diagnosis of fetal sacrococcygeal teratoma with hydrops. *Austral Radiol*. 33:1989; 285–287.
51. Kuhlmann RS, Warsof SL, Levy DL, Flake AJ and Harrison MR: Fetal sacrococcygeal teratoma. *Fetal Ther*. 1:1987; 95–100.
52. Adozick NS, Crombleholme TM, Morgan MA and Quinn TM: A rapidly growing fetal teratoma. *Lancet*. 349:1997; 538.
53. Nair R, Pai SK and Saikia TK: Malignant germ cell tumors in childhood. *J Surg Oncol*. 56:1994; 186–190.
54. Wilson RD and Johnson MP: Congenital abdominal wall defects: an update. *Fetal Diagn Ther*. 19:2004; 385–398.
55. Kitchanan S, Patole SK, Muller R and Whitehall JS: Neonatal outcome of gastroschisis and exomphalos: a 10-year review. *J Paediatr Child Health*. 36:2000; 428–430.
56. Bianchi A and Dickson AP: Elective delayed reduction and no anesthesia: "minimal intervention management" for gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 33:1998; 1338–1340.
57. Kimble RM, Singh SJ, Bourke C and Cass DT: Gastroschisis reduction under analgesia in the neonatal unit. *J Pediatr Surg*. 36:2001; 1672–1674.

Раздел IV

Где доказательства?

World peace!

World peace!

Глава 13

Лечение неонатального шока на основе принципов доказательной медицины

David A. Osborn

Влияние артериальной гипотонии, нарушений системного или мозгового кровотока на заболеваемость и смертность

Влияние лечения артериальной гипотонии, нарушений системного или мозгового кровотока на заболеваемость и смертность

Заключение

В настоящей главе приведен обзор имеющихся доказательств эффективности лечения неонатального шока, при этом особое внимание уделено лечению недоношенных новорожденных. Поражение мозга и последующее нарушение нервно-психического развития остаются одной из самых серьезных проблем преждевременных родов. В перинатальном периоде на развитие головного мозга оказывают воздействие многочисленные факторы риска, и вероятность того, что они могут вызвать повреждение, весьма велика.

Все больше появляется доказательств связи между нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы в первый день жизни и дальнейшим поражением головного мозга, особенно при ПИВК, нарушениями развития моторных функций и нервно-психического развития. Артериальная гипотония, снижение перфузии тканей, а также низкий системный кровоток в период, следующий сразу после рождения, связаны с дисфункцией и поражением рецепторов, особенно у детей с выраженной степенью недоношенности и у детей с тяжелым поражением легких, асфиксией или инфекцией. Однако мониторинг АД и лечение артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных в первые дни жизни не помогают в выявлении детей с низким системным кровотоком [1] и не влекут за собой улучшения исхода [2]. Для оценки системного кровотока и кровотока в органах у недоношенных детей используют ЭхоКГ, тканевую доплерографию и другие методы, однако необходимы доказательства того, что использование этих методов улучшает исход у недоношенных новорожденных.

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ, НАРУШЕНИЙ СИСТЕМНОГО ИЛИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

Поражение головного мозга у недоношенных детей

Исследованиям связи сердечно-сосудистых факторов с поражением головного мозга препятствуют различия в способах диагностики этих поражений и сроках исследования. Доказано, что УЗИ головного мозга является простым, но недостаточно чувствительным методом диагностики, который используют у постели больного. Существует 2 основных вида поражения головного мозга — ПИВК и повреждение перивентрикулярного белого вещества. ПИВК включает целый спектр повреждений: от патологии герминативного матрикса или субэпендимального кровоизлияния, ВЖК с постгеморрагическим расширением желудочков или без него до паренхиматозного кровоизлияния [3, 4]. Следствием паренхиматозных кровоизлияний могут стать порэнцефалические кисты. Существует 2 вида ПИВК (по времени их появления). Ранние ПИВК, которые выявляют с помощью УЗИ головного мозга в первые часы после рождения главным образом у детей, родившихся через естественные родовые пути [5], и поздние ПИВК, которые возникают преимущественно после первого дня жизни. Существуют доказательства того, что появлению поздних ПИВК способствуют нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы в постнатальном периоде [5–7].

Повреждениями белого вещества (ПБВ) при УЗИ головного мозга могут быть преходящее или персистирующее повышение перивентрикулярной плотности эхо-сигналов («блики») и ПВА. Наличие персистирующего повышения перивентрикулярной плотности эхо-сигналов у плода [8] и новорожденного [9] является предиктором кистозной ПВА. С внедрением в практику МРТ были описаны изменения, которые обнаруживали у недоношенных новорожденных с поражением головного мозга в скорректированном возрасте, соответствующем сроку доношенности. Эти нарушения были эквивалентны нарушениям, выявленным ранее при УЗИ головного мозга. Inder [9, 10] описал 4 степени ПБВ у недоношенных детей, которым была проведена МРТ в скорректированном возрасте, соответствующем сроку доношенности: норма (I степень); легкая степень ПБВ головного мозга с расширением желудочков, изменение сигнала, указывающего на наличие очагового глиоза, главным образом в белом веществе, и истончение *corpus callosum* (II степень); средняя степень ПБВ головного мозга с более диффузным изменением сигнала, указывающим на наличие диссеминированного перивентрикулярного глиоза (III степень), и тяжелая степень ПБВ головного мозга с распространенными перивентрикулярными кистами, сочетающимися со значительным расширением субарахноидального пространства и уменьшением массы как серого, так и белого вещества головного мозга (IV степень). Последняя степень с распространенными кистозными изменениями эквивалентна ПВА, выявляемой с помощью УЗИ головного мозга. Продолжительное повышение плотности эхо-сигналов белого вещества (> 7 дней) при УЗИ головного мозга имеет малую чувствительность (26%) и прогностическую ценность (36%) по выявлению некистозных ПБВ, которые обнаруживают у недоношенных детей при МРТ в скорректированном возрасте, соответствующем сроку доношенности [9]. Однако у всех

детей с кистозной ПВА ее возникновению предшествовало персистирующее повышение перивентрикулярной плотности эхо-сигналов. Важность времени проведения визуализации заключается в том, что изменения, которые обнаруживают при МРТ, проведенной в скорректированном возрасте, соответствующем сроку доношенности, могут представлять собой комбинацию повреждений, включая инсульт, приводящий к ПИВК, и повреждение перивентрикулярного белого вещества, сочетанное с кистозной ПВА.

Раннее перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние

До 40% ПИВК у недоношенных детей выявляют при УЗИ головного мозга в первые несколько часов после рождения [11]. Факторами риска раннего ПИВК являются малый срок гестации [12], малая масса тела при рождении [13], недостаток стероидов в антенатальном периоде [6, 12, 14], стремительные роды [15–18], роды через естественные родовые пути [5, 6, 14, 19], особенно при ягодичном предлежании плода [13, 17, 18], низкая оценка по шкале Апгар через 1 мин после рождения [5] и низкий уровень рН в пупочной артерии [12].

В ходе 3 клинических исследований [5, 6, 20] проводили измерение кровотока в постнатальном периоде у детей с ранним ПИВК. В 2 когортах детей [5, 6], у которых были измерены выброс из ПЖ и показатели кровотока в головном мозге и верхней части тела (кровоток в ВПВ), связи между данными показателями системного кровотока и ранним ПИВК не выявили. Ment [20], используя метод оценки клиренса ^{133}Xe , измерял МК в возрасте 6 час жизни и обратил внимание, что дети с ранним ПИВК имели более низкий МК, нуждались в более активных реанимационных мероприятиях после рождения с более «жесткими» параметрами ИВА в возрасте 36 час и имели более высокие показатели PaCO_2 , чем дети без раннего ПИВК. Ни в одном исследовании не измеряли СВ или МК до обнаружения раннего ПИВК при УЗИ головного мозга. Вероятно, низкий МК, который диагностировали у детей с ранним ПИВК в постнатальном периоде, является результатом повреждения головного мозга. Время и механизм возникновения раннего ПИВК на сегодняшний день точно не определены, но взаимосвязь раннего ПИВК, стремительных родов, родоразрешения через естественные родовые пути и асфиксии в родах позволяет предположить, что повреждение происходит интранатально.

Позднее перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние

Среди всех детей с ПИВК у 58% оно было поздним, т.е. не выявлялось в первые часы после рождения [11]. Факторами риска позднего ПИВК являются кесарево сечение [19], низкий МК [7], низкая величина кровотока в головном мозге и в верхней части тела (кровоток в ВПВ) в первый день жизни [5, 6]. В двух последовательных когортах детей [5, 6] почти у всех детей с поздним ПИВК был низкий кровоток в ВПВ в первый день жизни. Kluscow [6] наблюдал 126 детей, родившихся ранее 30 нед гестации. У 13 из 14 детей перед развитием позднего ПИВК II–IV степени по шкале Papile кровоток в ВПВ был ниже нормы. У всех детей ПИВК возникло после улучшения кровотока в ВПВ, при этом степень ПИВК соотносилась с тяжестью и продолжитель-

ностью низкого кровотока в ВПВ. Osborn [5], изучая другую когорту из 128 детей, родившихся ранее 30 нед гестации, сообщил, что 14 из 19 детей с поздним ПИВК имели до этого события низкий кровоток в ВПВ, выявленный в первый день жизни. Meek [7] с помощью БИК-спектроскопии измерил МК в первый день жизни у 24 детей со средним сроком гестации 26 нед. МК был значительно ниже у детей с ПИВК, несмотря на отсутствие различий в PaCO_2 и наличие более высокого среднего АД. Дети с ПИВК тяжелой степени имели наименьший МК. В среднем МК составлял 12,2 мл/100 г/мин у детей без ПИВК, 12,0 мл/100 г/мин — с незначительным ПИВК и 5,8 мл/100 г/мин — с ПИВК тяжелой степени. ПИВК произошло после выявления низкого МК. Установлено, что у недоношенных детей позднее ПИВК является поражением вследствие гипоперфузии-реперфузии.

Повреждение белого вещества головного мозга

Анализ клинических факторов риска развития ПВА у недоношенных детей показал, что она связана с кровотечением у матери в I триместре беременности [21], инфекцией мочевыводящих путей у матери [21], гистологически подтвержденным хориоамнионитом [22–24], хориоамнионитом с клиническими проявлениями [25–29], дородовым излитием околоплодных вод, длительным безводным периодом [21], недостаточной антибиотикотерапией во время беременности [30], множественными курсами дексаметазона во время беременности, но не бетаметазона [31], родоразрешением при беременности близнецами через естественные родовые пути [32], околоплодными водами, окрашенными меконием [21], наличием фетального ацидоза в пуповинной крови [21] или ацидоза у новорожденного [33], высоким уровнем в пуповинной крови креатинкиназы — изоэнзима головного мозга [34], гипокапнией в первые дни жизни [35–42], гиперкапнией в первые дни жизни [43], клинически значимым артериальным протоком [44], артериальной гипотонией, сохраняющейся после первого дня жизни [44] и гипербилирубинемией новорожденного [45]. В ходе 2 исследований детей с синдромом фето-фетальной трансфузии сообщается о клинических исходах у близнеца-донора и близнеца-реципиента. Было обнаружено, что ПВА значительно чаще наблюдают у близнеца-реципиента, в то время как близнец-донор чаще страдает ПИВК, а ПВА у него встречается редко. Близнец-реципиент с меньшей вероятностью будет иметь задержку внутриутробного развития (ЗВУР), но с большей вероятностью — полицитемию, которая может вызвать сердечно-сосудистые расстройства, нарушения перфузии в капиллярах головного мозга и хроническую гипоксию. В данном исследовании не удалось доказать, что плацентарная недостаточность, которая приводит к ЗВУР, является также фактором риска ПВА [27].

В экспериментах на животных были воспроизведены поражения мозга, подобные ПВА, вследствие гипоксически-ишемического инсульта [48, 49], воспаления [50, 51] или комбинации того и другого [52]. В ходе нескольких исследований недоношенных детей не удалось продемонстрировать связь между артериальной гипотонией после родов и ПБВ [28, 43, 53]. ПБВ также происходит у новорожденных после кардиохирургических вмешательств [54, 55]. Факторами риска развития ПВА после кардиохирургических вмешательств являются длительный период искусственного кровообращения с глубокой гипотермией или без нее, артериальная гипотония, особенно снижение

ДАД и гипоксемия в раннем послеоперационном периоде [54]. Анализ вторичных исходов в клиническом исследовании, где сравнивали эффекты морфина и плацебо [44] у недоношенных детей, находившихся на ИВЛ, показал, что факторами риска развития кистозной ПВА были симптоматический ОАП и артериальная гипотония в возрасте между 25 и 72 час жизни после начала инфузии препарата, а также повышенные температуры тела более 38,5°C у матери.

Было проведено относительно немного исследований, изучавших роль МК у детей с развившейся впоследствии ПВА [56, 57]. Greisen [56] описал 7 детей, имевших в раннем периоде жизни низкий МК (8 мл/100 г/мин), и у 1 из них произошло паренхиматозное ПИВК, а у 2 развивалась ПВА. Несмотря на то что связь между низким МК и паренхиматозным поражением была значимой, малое количество исследуемых детей не позволяет сделать клинически значимый вывод. Okunuga [57] в своем исследовании с помощью доплерографии выявил, что ИР был значительно ниже в первые 72 час жизни у детей с развившейся ПВА, но не зафиксировал какой-либо связи между ИР и РаСО₂. Средняя скорость МК у детей с развившейся ПВА значимо не отличалась. Отсутствие изменений скорости кровотока в ответ на изменения РаСО₂, а также уменьшение сосудистого сопротивления, что выражалось в снижении ИР, наводит на мысль о ранней потере способности к ауторегуляции МК. Измерение скорости с помощью доплерографии не определяет истинного МК, т.к. изменения могут быть вторичными по отношению к поражению головного мозга и вовсе не являться его причиной. Есть данные 2 исследований о состоянии кровотока в ВПВ в первый день жизни и последующем развитии ПВА. В исследовании Kluscow [6] 3 из 4 детей, а в исследовании Osborn [5] 2 из 4 детей с развившейся ПВА имели низкий кровоток в ВПВ (< 41 мл/кг/мин) в первый день жизни. И опять небольшое количество пациентов делает результаты этих исследований неубедительными.

Напротив, в нескольких исследованиях наблюдалась связь маркеров инфекции/воспаления с развитием ПВА. С ПВА ассоциируются общие инфекционные состояния [23] и инфекции мочевыводящих путей у матери [21], хориоамнионит, гистологически подтвержденный [22–24], а также хориоамнионит с клиническими проявлениями [25–29]. Сообщается, что антибиотикотерапия матери оказала защитный эффект [30]. Метаанализ обсервационных исследований [58], изучавших связь между хориоамнионитом, ПВА и ДЦП, показал, что хориоамнионит с клиническими проявлениями — фактор риска развития как ПВА (суммарный ОР 3,0; 95% ДИ 2,2–4,0), так и ДЦП (суммарный ОР 1,0; 95% ДИ 1,4–2,5), а гистологически подтвержденный хориоамнионит — фактор риска развития ПВА (суммарный ОР 1,8; 95% ДИ 1,5–2,3), но не ДЦП (суммарный ОР 1,6; 95% ДИ 0,9–2,7). Однако слабым в методологическом отношении местом метаанализа было использование исследований с нескорректированными ОР, в результате невозможно скорректировать противоречащие переменные. Инфекция, возникшая в постнатальном периоде у недоношенных детей, в т.ч. со значительной степенью недоношенности, также ассоциировалась с ПВА [59, 60] и нарушениями нервно-психического развития, включая ДЦП [60–63]. В самом крупном когортном исследовании ($n = 5587$) сотрудники National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) обнаружили, что у детей с инфекцией чаще развивалась ПВА (3% — без сепсиса, 5% — сепсис только клинически, 6% — только сепсис, 8% — сепсис с НЭК, 8% — сепсис с менингитом) с

последующими нарушениями развития моторных функций и нервно-психического развития, слуха и зрения, а также ДЦП [60].

В нескольких исследованиях недоношенных детей наличие гипокapнии в постнатальном периоде также связывают с развитием ПВА [35, 37–42] и ПИВК тяжелой степени с ПВА [36]. В материалах 3 исследований [37, 39, 41] сообщается, что $\text{PaCO}_2 < 25$ мм рт. ст. у недоношенных детей, находящихся на ИВА, имеет прямую связь с развитием ПВА [64]. Kissack [65] сообщил, что церебральная ФЭК была повышена у детей с низким выбросом из ЛЖ на фоне низкого PaCO_2 , что, вероятно, является компенсаторным механизмом при низком МК. Однако Kissack [66] не нашел связи между церебральной ФЭК и последующей ПВА. Высокая церебральная ФЭК была, скорее, связана с ПИВК. Временные соотношения и механизмы, связывающие гипокapнию и ПВА, еще ожидают своего толкования, хотя имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что дети с гипокapнией особенно восприимчивы к воздействию низкого МК.

МРТ недоношенных детей в скорректированном возрасте, соответствующем сроку доношенности, более точно выявляют ПБВ. Inder [67] описал когорту из 100 последовательных наблюдений недоношенных детей, которым МРТ было проведено в скорректированном возрасте, соответствующем сроку доношенности. При однофакторном анализе предикторами развития умеренного и тяжелого ПБВ были малый гестационный возраст, наличие дихорадки у матери, ранний сепсис, использование инотропов для лечения артериальной гипотонии, ОАП с клиническими проявлениями, ПИВК тяжелой степени и пневмоторакс. И хотя лечение инотропами ассоциируется с развитием ПБВ, которое в этой когорте выявлено с помощью МРТ в скорректированном возрасте, соответствующем сроку доношенности, ПБВ при артериальной гипотонии не отличается от ПБВ вследствие ПИВК и не может быть дифференциальным фактором риска развития кистозной ПВА вследствие ПИВК.

Таким образом, можно утверждать, что клинические исследования не дают убедительных и веских доказательств патогенеза повреждения перивентрикулярного белого вещества. Эксперименты на животных показали, что инфекция/воспаление выступает в качестве определяющего фактора риска кистозного ПБВ и гипоксии/ишемии. В исследованиях недоношенных детей описана связь с инфекцией/воспалением и гипокapнией, но не с повторяющимися эпизодами артериальной гипотонии или пониженного кровотока в постнатальном периоде. Есть данные [67] о связи ПБВ, выявляемого при МРТ в возрасте, соответствующем сроку доношенности, с повышением температуры у матери, неонатальным сепсисом, а также с артериальной гипотонией у ребенка вследствие использования инотропов. Тем не менее пока остается неясным сложный патогенез ПБВ, выявленного в возрасте, соответствующем сроку доношенности.

Артериальное давление и клинические исходы у новорожденных

Результаты популяционных исследований недоношенных новорожденных показывают, что в первую неделю после рождения быстро возрастают САД, среднее АД и ДАД. Затем в течение всего неонатального периода и периода раннего детства повышение давления продолжается, но более медленными темпами [68, 69]. Дети после асфиксии и

ИВА имеют существенно более низкое АД. Есть сообщения о наличии слабой связи между АД и СВ у недоношенных детей в период сразу после рождения [6, 70–72]. Kluscow [70] описал слабую, но значимую корреляцию ($r = 0,38$) между выбросом из ЛЖ и средним АД. По данным Pladys [72] среди детей с уровнем среднего АД < 30 мм рт. ст. выброс из ЛЖ зачастую был нормальным или высоким. В другой когорте Kluscow [6] описал обратную связь между системным сосудистым сопротивлением и кровотоком в ВПВ. Эти данные подтвердил Pladys, который наблюдал детей с низким АД и низким ИР, но нормальным или высоким выбросом из ЛЖ. Было высказано предположение, что существует некое критическое значение среднего АД ($= 30$ мм рт. ст.), которое в первый день после рождения у детей со значительной степенью недоношенности приводит к потере ауторегуляции и уменьшению МК [73]. В одном исследовании эти критические значения АД ассоциировали с поражением головного мозга [74]. Также было высказано предположение, что у ребенка со значительной степенью недоношенности [65] и у новорожденного животного [75] в период сразу после рождения передний мозг может не быть жизненно важным органом. Однако потеря ауторегуляции МК является признаком церебральной гипоксии и может отражать предшествующую гипоперфузию/гипоксию. Большинство исследователей, изучавших ауторегуляцию МК, измеряли его или оксигенацию у детей преимущественно после первого дня жизни. Необходимы дальнейшие исследования связи АД и МК, чтобы выяснить, способен ли головной мозг недоношенных детей осуществлять ауторегуляцию.

Низкое АД у недоношенных детей ассоциируется с повышенными заболеваемостью и смертностью. В табл. 13–1 перечислены исследования, в которых изучали связь между показателями АД и неврологическими исходами у недоношенных детей. В нескольких исследованиях описана значимая связь между рано возникшей артериальной гипотонией и неврологической патологией или нарушениями развития ребенка [76–79]. К сожалению, относительно немного хорошо спланированных проспективных когортных исследований, которые проведены с учетом всех факторов, влияющих на результаты, и которые исследуют связь между рано возникшей артериальной гипотонией и последующим поражением головного мозга. На практическую работу неонатологов оказали влияние наблюдения связи среднего АД < 30 мм рт. ст. с последующим повреждением головного мозга. Miall-Allen [74] описал небольшую группу из 33 детей, родившихся ранее 31 нед гестации. У них среднее АД < 30 мм рт. ст. в течение более 1 час ассоциировалось с ПИВК тяжелой степени, ишемическим поражением головного мозга или смертью. Low [77, 80] описал связь между артериальной гипотонией в первые 4 дня жизни и выявленным при УЗИ поражением головного мозга (включая ВЖК, вентрикуломегалию или гиперэхогенное поражение паренхимы), а также нарушением нервно-психического развития. Сочетание артериальной гипотонии и гипоксии повышает риск неблагоприятного исхода на более чем 50%. Goldstein [79] описал когорту из 191 новорожденного со значительной степенью недоношенности, у которых определяли газовый состав крови для выявления метаболического и респираторного ацидоза, а также длительность как единичного, так и кумулятивных эпизодов, чтобы установить взаимосвязь ацидоза с гипоксемией и артериальной гипотонией. Катамнез изучали в скорректированном возрасте, соответствующем 6 и 24 мес, используя шкалу развития детей раннего

ТАБЛИЦА 13-1 Исследования связи между артериальной гипотонией, неврологической патологией и смертностью

Исследование	Дети	Методы	Артериальная гипотония	Время артериальной гипотонии	Исходы	Результаты
Проспективные когорты исследования						
Gronlund и соавт., 1994 [199]	l = 42 1020–3720 г 26–36 нед	Основная популяция не описана. Периодическое измерение АД с помощью АПК. Ранее УЗИ _м не проводили. Некоторым детям проводили инфузионную и интратеорную терапию	Не определена 30 мин запись на 2, 6, 16 и 24-й минутах	Первые 24 час жизни	УЗИ _м до 4-го дня жизни Выявлены ПИВК, повышение ПВЗ и ПВЛ	Однофакторный анализ: значения САД, среднего АД и ДАД выше у детей с ПИВК. Значимых различий в ЧСС или АД не описано
Hult и соавт., 2004 [76]	l = 126 < 30 нед	103 ребенка прожили до выписки 106 (84%) детям установили артериальный катетер Многофакторный анализ: 17 (17%) не имели оценки по шкале Griffiths; 7 (7%) детей не имели независимой оценки развития в возрасте 3 лет	Среднее АД в мм рт. ст. меньше пестационного возраста в неделях	Первые 24 час жизни	Осмотр педиатром в возрасте 3 лет и ИУР по шкале Griffiths	Многофакторный анализ: нет значимой связи между значениями среднего АД в первые 24 час жизни и патологическим неврологическим исходом Значимая связь между количеством детей с показателями среднего АД в мм рт. ст. в первые 24 час жизни меньше гестационного возраста в неделях с патологическим неврологическим исходом и смертностью
Indar и соавт., 2003 [10]	l = 100 < 1500 г	98% детей, подходящих для обследования Многофакторный анализ: 66 (66%) детям установили артериальный катетер Проводили интратеорную терапию	Среднее АД < 30 мм рт. ст.	Не описано	На МРТ выявлены ПВБ и ПСВ в скорректированном возрасте, соответствующем сроку доношенности	Однофакторный анализ: среднее АД < 30 мм рт. ст. и использование интратеорной определяют ПТВ Многофакторный анализ: использование интратеорной (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,5–4,5), ликворадка у матери и сепсис у ребенка определяют ПТВ. ПСВ свидетельствует только о наличии ПТВ

ТАБЛИЦА 13-1 Исследования связи между артериальной гипотонией, неврологической патологией и смертностью

Исследование	Дети	Методы	Время артериальной гипотонии			Исходы	Результаты
			Артериальная гипотония	Артериальная гипотония	Исходы		
Пр проспективные когорты исследования							
Indeg и соавт., 2005 [200]	n = 119 < 1500 г < 32 нед	88% детей, подходящих для обследования Количество детей с артериальными катетерами не указано Не жазано число потерь для МРТ Проводили интратеорную терапию	Не описано	Не описано	Измерение объема головного мозга на МРТ в скорректированном возрасте, соответствующем сроку доношенности	Многoфакторный анализ з отсутствия влияния использования интратеорной терапией на объем головного мозга после коррекции на ПИВК и ПВБ	
Low и соавт., 1993 [77]	n = 98 < 1500 г > 1500 г < 34 нед	Постоянный инвазивный мониторинг АД Скорректировано по многим перинатальным факторам	Среднее АД < 9,5% ДИ Длительность среднего АД < 9,5% ДИ	Первые 96 час жизни	Неврологическое исследование и оценка по шкале Валуле в скорректированном возрасте, соответствующем сроку доношенности	Многoфакторный анализ з: артериальная гипотония, масса тела при рождении и гипоксемия предопределяют тяжесть патологического исхода Повышение длительности артериальной гипотонии и гипоксемии ассоциировалось с повышенной вероятностью патологического исхода	
Martens и соавт., 2003 [78]	n = 266 < 32 нед	Основная популяция не описана 28 умерли, не достигнув возраста доношенности 211 (89%) детей установили АПК (43%) или провели осциллометрическое исследование АД	Среднее АД < 30 мм рт. ст. по меньшей мере в 2 осциллометрических исследованиях, длительность не описана	Не описано	При УЗИ, выглавленны ПИВК и ПВЛ Неврологический осмотр по методу Prechtl	Однофакторный анализ: артериальная гипотония валюласа предиктором ПВЛ, но не ПИВК Многoфакторный анализ з: артериальная гипотония предопределяла неврологические расстройства	

ТАБЛИЦА 13-1 Исследования связи между артериальной гипотонией, неврологической патологией и смертностью

Исследование	Дети	Методы	Артериальная гипотония	Время артериальной гипотонии	Исходы	Результаты
Перспективные когортные исследования						
Mall-Allen и соавт., 1987 [74]	$n = 33$ 26—30 нед	Установлен артериальный катетер в 6 час жизни Нормальное раннее УЗИ... Основная популяция не описана Потери не описаны Слепое исследование для клинических случаев Инфузионную и интративную те- рапию проводили при «плохой перфузии» Установлен АПК При анализе не проводили коррекцию данных	Самое низкое среднее АД в течение > 1 час Группировка по < 25, 25—29, 30—34, ≥ 35 мм рт. ст.	Среднее АД измерили через 2—5 час после рождения, в среднем, 86 час Среднее АД ≤ 29 мм рт. ст. только в первые 24 час жизни	При УЗИ, выявлены проходящие повышения ПВЗ, ПИВК и ПВЛ Еженедельный контроль до влиски	Однофакторный анализ: ни у одного ребенка со средним АД ≥ 30 мм рт. ст. не было тяжелого поражения головного мозга, проходящие повышения ПВЗ было у всех детей при всех уровнях минимального среднего АД
Trounce и соавт., 1988 [43]	$n = 200$ < 1501 г	57% детей измерили САД инвазивным и неинвазивным методами Исследование не было слепым Проведена коррекция по различным перинатальным факторам	Длительность САД < 25, < 35, < 45, < 55 мм рт. ст.	Не описано	При УЗИ, выявлены ПИВК и ПВЛ Время появления не описано	Однофакторный анализ: САД > 55 мм рт. ст. предопределяет ПИВК. Артериальная гипотония не была связана с ПИВК или ПВЛ Многофакторный анализ: артериальная гипотония не предопределяет ПИВК
Wiswell и соавт., 1996 [41]	$n = 67$ < 33 нед < 12 час жизни	Включены в исследование терапии тяжелого поражения легких с помощью высокочастотной струйной вентиляции Основная популяция не описана Артериальный катетер установлен Измерение АД каждый час Слепая оценка исхода	Минимальное среднее АД на 1, 2 и 3-й дни	Первые 3 дня жизни	УЗИ, на 3-й день, каждую неделю до 6—8 нед, затем каждые 2—4 нед до влиски	Однофакторный анализ: минимальное среднее АД на 3-й день (не на 1-й или 2-й) предопределяет летальный исход, но не развитие кистозной ПВЛ Многофакторный анализ: только суммарное PaCO ₂ < 25 мм рт. ст. является предиктором кистозной ПВЛ

ТАБЛИЦА 13-1 Исследования связи между артериальной гипотонией, неврологической патологией и смертностью

Исследование	Дети	Методы	Артериальная гипотония	Время артериальной гипотонии	Исходы	Результаты
Ретроспективные когорты исследования						
Vaid и соавт., 1998 [26]	$n = 110$ 25–32 нед	Клиническая или гистологическая картина на фоне хориамиоинтита 101 ребенка прожили > 7 дней; 99 детей включены в анализ; количество детей, которым проводили мониторинг АД, не указано	Нарушениями гемодинамики определений не дано	Не описано	При УЗИ _м или МРТ выявлена кистозная ПВД, некистозная ПВД подтверждена МРТ	Однофакторный анализ: нарушения гемодинамики не связаны с ПВД (кистозной и некистозной)
Vejar и соавт., 1992 [201]	$n = 127$ < 36 нед УЗИ _м к 3-му дню жизни	87% детей с гестационным возрастом < 36 нед включены в исследование последовательно Колличество детей, которым проводили мониторинг АД, не указано	Сердечно-сосудистой недостаточности определения не дано	Не описано	УЗИ _м до 3-го дня, затем 1–2 раза в неделю до выписки, чтобы выявить ПНБВ	Однофакторный анализ: сердечно-сосудистая недостаточность, описанная у 5 из 10 детей с ПНБВ, незначима
Suningham и соавт., 1999 [202]	$n = 232$ ≤ 1500 г	62 ребенка из 440 не прожили более 24 час У 144 детей не было данных АД. 232 ребенка были включены в исследование	Среднее АД < 10-й перцентили для данной массы тела и гестационного возраста	Мониторинг АД > 24 час в первые 7 дней	УЗИ _м в первые 7 дней Выявлено ВЖК	Однофакторный анализ: низкое среднее АД ассоциировалось с ПИВК и смертностью, но не с ПВД Многофакторный анализ: непостоянство АД в первые 7 дней ассоциировалось со смертностью. ПИВК ассоциировалось с низким и нестабильным АД
D'Souza и соавт., 1995 [203]	$n = 34$ 24–33 нед	Все имели РДС и находились на ИВЛ Установлен АПК Основная популяция не описана Потери не описаны Скорригировано на массу тела при рождении, срок гестации и возраст Проводили инотропную терапию	Не описано	АД измеряли каждые 15 мин в первые 10 дней При анализе использовали ежедневную среднюю АД	УЗИ _м ежедневно для выявления ПИВК, раньше УЗИ _м не проводили	Однофакторный анализ: значимых различий в медиане среднего АД у детей с ПИВК и без него не найдено Установлена тенденция к более высокому коэффициенту вариабельности показателей среднего АД в день кровозливания

ТАБЛИЦА 13-1 Исследования связи между артериальной гипотонией, неврологической патологией и смертностью

Исследование	Дети	Методы	Артериальная гипотония	Время артериальной гипотонии	Исходы	Результаты
Ретроспективные когорты, исследование						
Goldstein и соавт., 1995 [79]	$n = 191$ < 1500 г	Основная популяция не описана 23 ребенка умерли, 44 потеряны для дальнейшего наблюдения 158 (89%) детей наблюдали до 6 мес, 106 (71%) — до 24 мес Проведение интродной терапии или калибровка не указаны	Показатели АД инвазивным методом или при осциллометрическом исследовании Измерили по меньшей мере каждый час Дети с массой тела при рождении < 750 г имели САД < 35 мм рт. ст. Дети с массой тела при рождении 750—1500 г имели САД < 40 мм рт. ст.	Не описано	Оценка неврологического статуса и развитие по шкалам Bayley в среднем возрасте, соответствующем 6 и 24 мес	Однофакторный анализ: артериальная гипотония ассоциировалась с более низкими ИУР и ИПР в возрасте 6 и 24 мес Многочисленный анализ: артериальная гипотония ассоциировалась с более низкими ИУР и ИПР и патологическими оценками по шкале неврологического развития в возрасте 24 мес
Reitman и соавт., 1996 [28]	$n = 632$ < 1750 г	Из 708 детей основной популяции 77 (10,8%) были исключены (66 умерли в первые 12 час) Ретроспективный анализ данных Показания к включению объема и назначению интродной терапии не описаны Проводили инфузионную или интродную терапию	Среднее АД при поступлении в ОИТН Методы измерения не описаны	При поступлении в ОИТН УЗИ _{инт} на 2-й день, 3-5-й день, 10-14-й день, 28-й день Нормальное УЗИ _{инт} ПИВК I или II степени, ПИВК тяжелой степени, кистозной ПВЛ	УЗИ _{инт} на 2-й день, 3-5-й день, 10-14-й день, 28-й день Нормальное УЗИ _{инт} ПИВК I или II степени, ПИВК тяжелой степени, кистозной ПВЛ	Однофакторный анализ: дети с III или IV степенью ПИВК имели значимо более низкое среднее АД, им проводили инфузионную терапию в большем объеме и вводили более высокие дозы интродных препаратов Начальное среднее АД у детей с кистозной ПВЛ значимо не отличалось

ТАБЛИЦА 13-1 Исследования связи между артериальной гипотонией, неврологической патологией и смертностью

Исследование	Дети	Методы	Артериальная гипотония	Время артериальной гипотонии	Исходы	Результаты
Watkins и соавт., 1989 [204]	$n = 131$ < 1500 г	Катетер в лучевой или периферической артерии Последовательное включение в исследование Основная популяция не описана	Каждый час — САД, среднее АД, ДАД; артериальная гипотония определена как 2 последовательных изменений артериального АД < 10-й перцентили для данных массы тела, срока гестации и возраста	Первые 96 час	УЗИ _{инт} в первые 4 дня ежечасно, затем каждую неделю до выписки. Выявлены ПИВК и гипотония, гипотония не ассоциировалась с ПИВК Многофакторный анализ: АД не связано с периферическими ишемическими повреждениями	Однофакторный анализ: ПИВК, ПИВК тяжелой степени, но не перивентрикулярное ишемическое поражение, ассоциированы с артериальной гипотонией; гипотония не ассоциировалась с ПИВК
Weindling и соавт., 1985 [205]	$n = 86$ < 1501 г < 34 нед		Среднее АД < 30 мм рт. ст. или инфузионная терапия при шоке	Первая неделя	УЗИ _{инт} в 1–5-й, 7-й дни, затем каждую неделю до выписки Выявлено ПИВК или ПВЛ	Однофакторный анализ: артериальная гипотония у 12% детей с нормальными УЗИ _{инт} , 29% детей с ПИВК. ПВЛ не связана с артериальной гипотонией

ТАБЛИЦА 13-1 Исследования связи между артериальной гипотонией, неврологической патологией и смертностью

Исследование	Дети	Методы	Артериальная гипотония	Время артериальной гипотонии	Исходы	Результаты
Исследования по методу «случай—контроль»						
Dalman и соавт., 2002 [206]	Основная популяция 1606 детей с массой тела при рождении 500—1500 г Случай (n = 61): все дети с ПБВ, выявленным вывешным при УЗИ _{ин} Контроль (n = 182): случайно выбранные без ПБВ	Методы измерения АД не описаны Ретроспективный анализ данных Не слепое Скорректировано по многим перинатальным факторам	Нижняя квартиль Z-шкалы АД для данного гестационного возраста	Первая неделя	УЗИ _{ин} в первые 4 дня, 5—15 дней, и затем 2 раза 15—70 дней Эхокардиографическое исследование белого вещества	Однофакторный анализ: нижняя квартиль Z-шкалы АД в первую неделю, пограничная значимая связь с экзотермией Многочисленный анализ: артериальная гипотония не связана с экзотермией
de Vries и соавт., 1988 [207]	Случай (n = 17): кистозная ПВЛ Контроль (n = 34): нормальные УЗИ _{ин} < 34 нед	Ребенка с кистозной ПВЛ сравнивали с 2 детьми с нормальными УЗИ _{ин} и 2 детьми с обширным ПИВК, выбранных детей, родившихся в предыдущие 2 мес и имевших ≥ 2 УЗИ _{ин} Методы мониторинга АД не описаны	САД < 40 мм рт. ст. с необходимостью введения или допамина или допамина Испызывание добутамина	Не описано	УЗИ _{ин} каждый день в первую неделю и затем 2 раза в неделю до выписки Выявлены кистозная ПВЛ и ПИВК тяжелой степени	Однофакторный анализ: артериальная гипотония и использование допамина ассоциировались с кистозной ПВЛ. Дети с ПИВК тяжелой степени не сравнивали с детьми с нормальными УЗИ _{ин}
Migro и соавт., 1997 [61]	Случай (n = 59): ДЦП Контроль (n = 234) < 32 нед	Случайно отобранные дети: контрольная группа из популяции детей, рожденных в гестационном возрасте < 32 нед без ДЦП	Среднее АД < 30 мм рт. ст. по меньшей мере 2 раза	Не описано	ДЦП, определенный по регистрационным нарушениям развития ОХТот	Многочисленный анализ: ОАП, артериальная гипотония, трансфузии, пролонгированная ИВЛ, пневмоторакс, сепсис, гипонатриемия и полное парентеральное питание ассоциируются с ДЦП

РАСО — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; АД — артериальное давление; АПК — артериальный паралич; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИТР — индекс психомоторного развития; ИУР — индекс умственного развития; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОАП — детский церебральный паралич; ИАП — оксигенный паралич; ОМГН — отделение интенсивной терапии новорожденных; ОШ — оплошность; ПБВ — повреждение белого вещества; ПВЛ — перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия; ПБЭ — перивентрикулярная эхоплотность; ПИВК — перивентрикулярное кровоизлияние; ПИБВ — постнатальное некроз белого вещества; ПСВ — повреждение серого вещества; РДС — респираторный дистресс-синдром; САД — систолическое артериальное давление; УЗИ_{ин} — ультразвуковое исследование головного мозга; ЧСС — частота сердечных сокращений.

возраста Bayley. Длительность артериальной гипотонии имела независимую корреляцию с нервно-психическим развитием в скорректированном возрасте, соответствующем 6 и 24 мес. Ни в одном из этих исследований не измеряли системный кровоток или МК.

Лишь в исследовании Hunt [76] сообщается об одновременном измерении МК и АД в первый день жизни и об их связи с неврологическим исходом. Hunt описал неврологический исход в возрасте 3 лет у 96 выживших детей, родившихся на сроке гестации < 30 нед, которым в неонатальном периоде исследовали кровоток в ВПВ с помощью ЭхоКГ и проводили мониторинг АД инвазивным методом через артериальный катетер. Не было выявлено значимой связи между средним АД в первые 12 или 24 час жизни и неблагоприятным неврологическим исходом, но была отмечена значимая связь между снижением среднего АД в первый день жизни ниже показателя гестационного возраста в неделях и неблагоприятным неврологическим исходом, любой формой инвалидизации и смертностью.

Системный кровоток и кровоток в органах и клинические исходы у новорожденных

Несколько исследований было посвящено измерениям МК у недоношенных детей. Lou [81], используя метод оценки клиренса ^{133}Xe , измерил МК в первые часы жизни новорожденных и определил у находящихся на ИВА детей с артериальной гипотонией и РДС и/или асфиксией тенденцию к низким значениям МК (< 20 мл/100 г/мин), а у детей с относительно нормальным уровнем АД — тенденцию к более высоким показателям МК (40 мл/100 г/мин). У 9 из 10 детей с низким МК развилась атрофия головного мозга (лишь у 1 неврологический исход был нормальным). Атрофии головного мозга не было ни у одного ребенка с кровотоком > 20 мл/100 г/мин.

Meek [7] измерил с помощью БИК-спектроскопии МК у 24 детей в первый день жизни. МК был значительно ниже у детей с ПИВК (средний МК 7 мл/100 г/мин) по сравнению с теми, у которых ПИВК не было (средний МК 12,2 мл/100 г/мин). Дети с ПИВК тяжелой степени имели самый низкий уровень МК. В 2 последовательных когортных исследованиях, скорректированных по факторам, влияющим на результат, изучили взаимосвязь между системным кровотоком (кровотоком в ВПВ) сразу после рождения и отдаленными исходами у новорожденных. В когорте из 126 недоношенных детей Evans [82] провел многофакторный анализ, пытаясь установить, являются ли среднее АД, кровоток в ВПВ и измеренный с помощью доплерографии МК предикторами ПИВК. Кровоток в ВПВ был единственным сердечно-сосудистым фактором риска и независимым предиктором развития ПИВК, а среднее АД не было значимо.

Исследовав катамнез этой когорты детей, Hunt [76] сообщил о показателях смертности и нервно-психическом развитии в возрасте 3 лет. После коррекции факторов, влияющих на результаты, включая гестационный возраст, потребность в стероидах после рождения и образовательный уровень матери, установлено, что на каждые 10 мл/100 г/мин повышения кровотока в ВПВ в первый день жизни отношение шансов летального исхода и выживаемости с инвалидизацией уменьшалось на 28% ($p = 0,004$), показатели патологического коэффициента развития уменьшались на 36% ($p = 0,006$), а также наблюдалась тенденция к снижению задержки развития моторных

функций, которая не достигла статистической значимости ($p = 0,07$). Риск летального исхода или выживания с инвалидизацией возрастал значительно, если несколько раз (от 0 до 3 измерений) кровоток в ВПВ в первый день жизни был < 30 мл/кг/мин. У всех детей с кровотоком в ВПВ < 30 мл/кг/мин в двух и более измерениях был патологический показатель коэффициента развития, а у детей с низкими значениями кровотока во всех трех измерениях был патологический показатель двигательной активности. По неопубликованным данным (табл. 13–2), когда в статистический анализ были включены показатели среднего кровотока в ВПВ и среднего АД в первый день жизни, которое было меньше показателя гестационного возраста в неделях, средний кровоток в ВПВ был предиктором значительной задержки развития и летального исхода. Также отмечалось уменьшение количества ДЦП или высокого показателя двигательной активности (> 2 SD от среднего значения в популяции). Среднее АД в первый день жизни (но не в первые 12 час), которое меньше показателя гестационного возраста в неделях, также имеет связь со значительной задержкой развития и летальным исходом, но не с нарушением развития моторных функций.

По результатам второго когортного исследования детей из такой же группы отбора Osborn [5] сообщил о 44 (34%) из 128 детей с низким кровотоком в первый день жизни. Низкий кровоток в ВПВ был связан со значительным возрастанием частоты ПИВК (20% vs 48%), наличием ПИВК тяжелой степени (6% vs 27%), летальным исходом до выписки (13% vs 57%), НЭК (0% vs 9%) и тяжелой ретинопатией у выживших детей (9% vs 30%). Не отмечено значимой связи с ПВЛ (3 из 75 (4%) vs 3 из 24 (13%), $p = 0,2$). У детей в возрасте 3 лет низкий кровоток в ВПВ (с учетом скорректированных к перинатальным факторам рисков) служил предиктором летального исхода (ОШ 3,89; 95% ДИ 1,23–12,13), а также ассоциировался со значительным снижением оценки по шкале психомоторного развития Griffiths (средняя разница $-16,53$; 95% ДИ $-29,45$ — $-3,60$) и по субшкалам Griffiths оценки социальных навыков, слуха и развития речи (табл. 13–3).

ТАБЛИЦА 13–2 Регрессионный анализ связи между средним кровотоком в ВПВ в первый день жизни и средним АД меньше показателя гестационного возраста в неделях для прогноза неврологических нарушений и смертности

Исход	Изменение среднего кровотока в ВПВ на 10 мл/кг/мин ОШ (95% ДИ)	Среднее АД меньше показателя гестационного возраста в неделях ОШ (95% ДИ)
Смерть	0,66 (0,51–0,85)*	1,57 (1,12–2,12)*
Коэффициент развития ≤ 2 SD	0,69 (0,52–0,92)*	1,58 (1,07–2,34)*
Задержка развития моторных функций	0,75 (0,55–1,02)	1,06 (0,70–1,60)
Коэффициент развития ≤ 2 SD или смерть	0,76 (0,63–0,92)*	1,48 (1,11–1,98)*
Задержка развития моторных функций или смерть	0,74 (0,60–0,92)*	1,28 (0,98–1,64)

* $p < 0,05$.

SD — стандартное отклонение; АД — артериальное давление; ВПВ — верхняя полая вена; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

ТАБЛИЦА 13–3 Значимые перинатальные факторы риска раннего и позднего ПИВК, выявленные в 1995–1996 и 1998–1999 гг. при многофакторном анализе [5]

Исход	1995–1996 гг.		1998–1999 гг.	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Раннее ПИВК				
Гестационный возраст/снижение риска на каждую неделю гестации	1,08 (0,69–1,70)	0,7	0,95 (0,68–1,34)	0,8
Родоразрешение через естественные родовые пути	13,29 (1,52–116,35)	0,02	18,15 (3,56–91,60)	< 0,001
Оценка по шкале Апгар ≤ 4 баллов на 1-й минуте	0,58 (0,11–3,04)	0,5	9,14 (2,23–37,49)	0,002
Позднее ПИВК				
Гестационный возраст/снижение риска на каждую неделю гестации	1,42 (0,99–2,02)	0,06	1,23 (0,91–1,67)	0,2
Низкий кровоток в ВПВ в первый день жизни	20,39 (2,54–163,89)	0,005	5,16 (1,59–16,71)	0,006

ВПВ — верхняя полая вена; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ПИВК — перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние.

Заключение

Существуют воспроизводимые доказательства того, что низкий системный кровоток и кровоток в органах сразу после рождения ассоциируются с неблагоприятным исходом, включая позднее ПИВК [5–7, 83], НЭК [5], нарушения нервно-психического развития [76] и летальный исход. Существуют доказательства того, что и АД, и системный кровоток независимо друг от друга ассоциируются с неблагоприятными отдаленными неврологическими исходами [76]. Эта связь отмечалась главным образом у детей с низким системным кровотоком в первые 12 час жизни. У большинства таких детей АД трактовали как нормальное для данного возраста.

Связь между АД и неврологическими исходами была установлена только для показателей, зафиксированных в первые 12 час жизни. Эти данные можно принять за неадекватную адаптацию сердечно-сосудистой системы, когда состояние детей ухудшается от ранней компенсированной фазы шока с высоким периферическим сосудистым сопротивлением [6, 84], плохой сократимостью миокарда [84] и нормальным АД до декомпенсированной фазы шока, который клинически проявляется артериальной гипотонией. Однако ориентирование врача только на артериальную гипотонию таит в себе потенциальную опасность значительной отсрочки сердечно-сосудистой поддержки у детей с низким системным кровотоком. Кроме того, многие дети с экстремальной степенью недоношенности и артериальной гипотонией после первого дня жизни и дети с сепсисом имеют нормальный или высокий системный кровоток и низкое системное сосудистое сопротивление [71, 72, 85]. Вероятно, у последних улучшится состояние от гемодинамической поддержки, которая направлена на повышение системного сосудистого сопротивления, однако повышение системного сосудистого сопротивления у детей с экстремальной степенью недоношенности и низким системным кровотоком в первый день жизни может привести к нарушению СВ у тех новорожденных, которые имеют низкую сократимость миокарда [84].

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ, НАРУШЕНИЙ СИСТЕМНОГО ИЛИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

В большинстве клинических исследований сердечно-сосудистых вмешательств у недоношенных детей изучали детей с артериальной гипотонией, возникшей сразу после рождения, причем целью этих вмешательств было повышение АД [2, 86, 87]. В ходе этих клинических исследований использовали различные критерии назначения лечения: (1) общий пороговый уровень среднего САД < 10-й перцентили для данного гестационного возраста, данной массы тела при рождении при данном постнатальном возрасте; (2) среднее АД в первый день жизни меньше показателя гестационного возраста в неделях. Дополнительными критериями были клинические признаки сниженной перфузии тканей или нарушение функции органа, в т.ч. увеличение ВНК, сниженный темп диуреза и ацидоз. В немногих исследованиях измеряли системный кровоток или кровоток в органах, чтобы выяснить, у кого из детей состояние может улучшиться за счет сердечно-сосудистой поддержки. Было предпринято несколько попыток использования стратегий сердечно-сосудистой поддержки в целях профилактики и снижения заболеваемости и смертности.

Отсроченная перевязка пуповины у недоношенных детей

В систематическом обзоре 7 рандомизированных контролируемых исследований (297 недоношенных детей) сравнили раннюю (менее 30 сек) и отсроченную (от 30 до 120 сек) перевязку пуповины [88]. Методологическое качество этих исследований, хотя они не слепые, в целом было хорошее, но проводили их на небольшой выборке. Отсроченная перевязка пуповины была связана с меньшим числом гемотрансфузий по поводу анемии или низкого АД и значительно меньшим количеством ПИВК, за исключением ПИВК тяжелой степени (табл. 13–4). Влияния на детскую смертность выявлено не было, об отдаленных исходах не сообщалось. Другое исследование (после публикации данного обзора) подтверждает преимущества отсроченной перевязки пуповины для предотвращения ПИВК [89]. Сведений о влиянии отсроченной перевязки пуповины на системный кровоток и кровоток в органах после первого дня жизни нет. Отмечена статистически незначимая тенденция к снижению частоты использования инотропов для лечения артериальной гипотонии, но группа исследуемых детей была очень мала. Отсутствие влияния отсроченной перевязки пуповины у детей со значительной степенью недоношенности на развитие ПИВК тяжелой степени и информации об отдаленных исходах дает основания для проведения дальнейших исследований.

Ингибиторы циклооксигеназы для закрытия артериального протока у недоношенных детей

Ингибиторы циклооксигеназы, включая индометацин и ибупрофен, используют для закрытия ОАП у недоношенных детей. Широкий ОАП может привести к значительному шунтированию крови слева направо, повышению легочного кровотока и снижению кровотока к жизненно

ТАБЛИЦА 13–4 Метаанализ клинических исследований ранней и отсроченной перевязки пуповины у недоношенных детей [88]

Исход	Количество исследований/ количество пациентов	Влияние (95% ДИ)
Неонатальная смерть	6/278	ОР 1,05 (0,41–2,73)
Гемотрансфузия по поводу анемии	3/111	ОР 2,01 (1,24–3,27)
Трансфузия в связи с низким АД	2/58	ОР 2,58 (1,17–5,67)
Применение инотропов в связи с низким АД	3/118	ОР 2,17 (0,51–9,12)
ОАП	3/118	ОР 0,79 (0,36–1,72)
ПИВК	5/225	ОР 1,74 (1,08–2,81)
ПИВК тяжелой степени	3/161	ОР 0,86 (0,15–4,75)
ПВЛ	1/31	ОР 0,31 (0,01–7,15)
РДС	2/75	ОР 0,83 (0,59–1,15)
ИВЛ	3/121	ОР 0,91 (0,65–1,28)
Кислород в возрасте 36 нед ПКВ	2/65	ОР 0,97 (0,35–2,69)
НЭК	2/72	ОР 2,08 (0,52–8,37)

АД — артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; НЭК — некротизирующий энтероколит; ОР — относительный риск; ОАП — открытый артериальный проток; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция; ПИВК — перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние; ПКВ — постконцептуальный возраст; РДС — респираторный дистресс-синдром.

важным органам. Большой диаметр артериального протока (> 1,6 мм в возрасте 5 час) у детей с экстремальной степенью недоношенности является фактором риска развития низкого кровотока в ВПВ и позднего ПИВК [5, 6]. Применение индометацина для предотвращения ПИВК было продемонстрировано в большом рандомизированном клиническом исследовании, но сообщений о положительном влиянии этой терапии на нервно-психическое развитие нет. Обсервационные исследования показали, что индометацин может повысить ИР, снизить скорость МК при измерении методом доплерографии [91–93] и на короткий срок (в зависимости от скорости введения) снизить МК при определении методом БИК-спектроскопии [94]. В ходе рандомизированного клинического исследования [95] влияния индометацина на скорость кровотока в ВПВ в первые часы после рождения не выявили через 1 час после инфузии индометацина или плацебо значимых различий в степени констрикции артериального протока (–20% vs –15% соответственно), изменений кровотока в ВПВ (–1% vs –9%) или выброса из ПЖ. В течение 2 час после введения индометацина у 62 детей, находившихся под неконтролируемым наблюдением, произошла значительная констрикция артериального протока. К этому времени дети с гестационным возрастом > 26 нед имели значительно большее повышение кровотока в ВПВ и выброса из ПЖ, чем дети с гестационным возрастом < 27 нед. Этот факт подтверждает мнение, что наибольший эффект назначения индометацина для профилактики ПИВК наблюдается у детей с большей массой тела при рождении [96]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить влияние закрытия артериального протока на системный кровоток и кровотоки в органах и определить группу детей, которым раннее закрытие артериального протока будет полезно.

Систематический обзор рандомизированных клинических исследований не выявил клинического преимущества профилактического назначения ибупрофена для предотвращения развития ПИВК или НЭК [97]. Исследования влияния ибупрофена на гемодинамику показали, что ибупрофен эффективен для закрытия артериального протока, но не снижает МК [94, 98–100] и не влияет на кишечный [101] или почечный кровоток [99, 101]. Несмотря на положительное влияние ибупрофена на гемодинамику в исследованиях назначения его в профилактических целях, сообщается о значительном росте случаев повышенного уровня креатинина (> 140 мкмоль/л) и олигурии по сравнению с плацебо [97]. В данных исследованиях изучают кратковременные эффекты ибупрофена. Недостаточно данных, чтобы определить, влияет ли закрытие ОАП на фоне назначения ибупрофена в первые часы жизни на системный кровоток и кровоток в органах.

Инфузионная терапия

Нет данных, свидетельствующих о пользе инфузионной терапии у недоношенных детей (особенно сразу после рождения), применяемой как рутинно, так и с целью коррекции сердечно-сосудистых нарушений, если не имеется убедительных признаков гиповолемии. В наблюдениях [102, 103] сказано, что системная артериальная гипотония имеет слабую корреляцию с объемом крови у недоношенных детей и гиповолемия, скорее всего, не является значимым фактором, лежащим в основе плохой адаптации сердечно-сосудистой системы у большинства новорожденных. В обсервационных исследованиях инфузии альбумина больным недоношенным детям обнаружили увеличение СВ [104] и незначительное повышение системного АД [102, 105], однако есть свидетельства потенциального вреда от введения чрезмерного объема жидкости недоношенным детям: обнаружена связь инфузионной терапии с ПИВК [105] и БДД [106]. В систематическом обзоре [107] исследований инфузии альбумина больным всех возрастов в критическом состоянии не выявили каких-либо преимуществ этой терапии относительно риска смерти у больных с гиповолемией (ОР 1,01; 95% ДИ 0,92–1,10) и у больных с гипоальбуминемией (ОР 1,38; 95% ДИ 0,94–2,03), но установили значительное повышение риска смерти у пациентов с ожогами (ОР 2,40; 95% ДИ 1,11–5,19). Во всех этих клинических исследованиях объединенный относительный риск смерти при использовании альбумина составлял 0,14 (95% ДИ 0,95–1,13). На результаты данного метаанализа существенно повлияло исследование SAFE, которое предоставило 91% информации [108].

Систематический обзор рандомизированных исследований недоношенных детей не выявил влияния рутинной инфузионной терапии в первый день жизни недоношенных детей на улучшение исходов, включая ПИВК, нарушение нервно-психического развития или смерть (табл. 13–5) [86, 87]. Однако в большинстве исследований, сравнивающих инфузионную терапию и отсутствие лечения, детей включали в исследование по массе тела при рождении или наличию недоношенности, а не наличию сердечно-сосудистых нарушений. Недостаточно данных, полученных в результате рандомизированных исследований влияния инфузионной терапии на системный кровоток у недоношенных детей с артериальной гипотонией и низким системным кровотоком. В исследованиях, в которые были включены дети с сердечно-сосудистыми нарушениями, сравнивали различные способы инфу-

ТАБЛИЦА 13-5 Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, сравнивающих увеличение объема инфузионной терапии и отсутствие терапии у недоношенных детей [87]

Исход	Количество исследований/ количество пациентов	Влияние (95% ДИ)
Смерть	4/940	ОР 1,11 (0,88–1,40)
ПИВК любой степени	3/533	ОР 0,91 (0,68–1,23)
ПИВК III–IV степени	2/493	ОР 0,94 (0,50–1,76)
ПВЛ	1/432	ОР 0,75 (0,36–1,60)
НЭК	1/776	ОР 0,64 (0,32–1,27)
БЛД (кислород в 28 дней)	1/776	ОР 1,01 (0,67–1,54)
Тяжелая инвалидизация	1/604	ОР 0,80 (0,52–1,23)
Смерть или тяжелая инвалидность	1/773	ОР 1,00 (0,80–1,24)
Неэффективная терапия		
Персистирование артериальной гипотонии	1/644	ОР 0,55 (0,24–1,28)
Персистирование низкого кровотока	0/0	
Изменение МК (%)	1/25	ПБВ 7,8 (–19,8–35,4)
Изменение выброса из ЛЖ (%)	1/25	ПБВ 26,6 (–16,7–69,9)
Изменение среднего АД (%)	1/25	ПБВ 6,8 (–16,8–30,4)

АД — артериальное давление; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ДИ — доверительный интервал; ЛЖ — левый желудочек; МК — мозговой кровоток; НЭК — некротизирующий энтероколит; ОР — относительный риск; ПБВ — повреждение белого вещества; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция; ПИВК — перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние.

зионной терапии [109–112] или инфузионную терапию и применение инотропов (табл. 13–6) [113]. В материалах одного небольшого исследования детей с артериальной гипотонией сообщается, что альбумин не был столь же эффективен, как допамин, при коррекции гипотонии, но не было и различий в краткосрочных исходах, включая ПИВК, ПВЛ и смерть [113].

Однако в клинических исследованиях, сравнивающих инфузионную терапию и использование инотропов (обычно допамина), около 50% детей с артериальной гипотонией имели положительную реакцию

ТАБЛИЦА 13-6 Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих инфузионную терапию и применение инотропов (допамина) у недоношенных детей [86]

Исход	Количество исследований/ количество пациентов	Влияние (95% ДИ)
Смерть	2/63	ОР 1,45 (0,53–3,95)
ПИВК II–IV степени	1/39	ОР 1,47 (0,96–2,25)
ПВЛ	1/24	Не оценено
Неэффективная терапия		
Персистирование артериальной гипотонии	1/39	ОР 5,22 (1,33–20,55)
Персистирование низкого кровотока	0/0	
БЛД (кислород в 28 дней)	1/39	ОР 0,71 (0,39–1,29)
Ретинопатия недоношенных	1/39	ОР 0,83 (0,37–1,84)
Изменение МК (%)	1/24	ПБВ 5,9 (–25,0–36,8)
Изменение выброса из ЛЖ (%)	1/24	ПБВ 3,4 (–47,2–54,0)
Изменение среднего АД (%)	1/24	ПБВ –13,9 (–43,6–15,8)

АД — артериальное давление; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ДИ — доверительный интервал; ЛЖ — левый желудочек; МК — мозговой кровоток; ОР — относительный риск; ПБВ — повреждение белого вещества; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция; ПИВК — перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние.

на введение альбумина. В трех клинических исследованиях сравнивали использование коллоидов (альбумин 5%) и кристаллоидов (физиологический раствор) у недоношенных детей с артериальной гипотонией [109, 110, 112]. Со [109] и Оса и соавт. [112] не нашли значительных различий в исходах, включая отсутствие реакции на лечение (персистирование артериальной гипотонии). В одном рандомизированном клиническом исследовании изучали влияние на АД инфузии 5 мл/кг альбумина 20%, 15 мл/кг свежзамороженной плазмы (СЗП) и 15 мл/кг альбумина 4,5%, которые вводили со скоростью 5 мл/кг/час 60 детям с артериальной гипотонией в первый день жизни [111]. Таким образом, пациенты во всех трех группах получили приблизительно равные объемы коллоидов на килограмм массы тела. Свежзамороженная плазма и альбумин 4,5% были значительно более эффективными в течение первого часа после прекращения инфузии по сравнению с альбумином 20%, т.е. для повышения АД на продолжительный срок более важен вводимый объем, а не нагрузка альбумином. Lynch [110] сообщил, что введение альбумина в дозе 10 мл/кг недоношенным детям в первые 3 дня жизни привело к значительно большему повышению АД, чем введение физиологического раствора, и снизило потребность в вазопрессорной поддержке. О влиянии на кровоток не сообщается.

В наблюдательном исследовании [114] 42 ребенка с низким кровотоком в ВПВ (< 41 мл/кг/мин) в первые 12 час жизни получали физиологический раствор в дозе 10 мл/кг, который вызвал значимое кратковременное повышение кровотока в ВПВ (в среднем +43%) через 30 мин после введения. Поскольку все дети затем получали инотропы, неизвестно, сохранялся бы данный эффект и далее. С учетом потенциального влияния отсроченной перевязки пуповины на снижение потребности в гемотрансфузии и на снижение частоты ПИВК [88], а также повышения системного кровотока в ответ на инфузионную терапию [114] есть необходимость в дальнейших исследованиях по изучению влияния ранней инфузионной терапии у недоношенных детей с подозрением на гиповолемию.

Вазопрессоры/инотропы и инотропы

Вазопрессоры/инотропы и инотропы, которые используют у недоношенных детей, включают адреналин, норадреналин, допамин, изопротеренол и добутамин. Эти инотропы обладают разнообразными фармакологическими свойствами: повышают сократимость миокарда и ЧСС (через β - и α -рецепторы сердца) и понижают (через периферические β -адренорецепторы) или повышают (через периферические α -адренорецепторы и рецепторы серотонина) сосудистое сопротивление. Влияние этих препаратов на сердечно-сосудистую систему зависит от дозы и от того, какие рецепторы они стимулируют. Определенная проблема заключается в том, что незрелая сердечно-сосудистая система и вегетативная нервная система недоношенных детей могут изменять реакцию организма новорожденных на эти препараты [115, 116]. Незрелый миокард имеет сниженную симпатическую иннервацию и уменьшенный запас норадреналина [117], что потенциально снижает положительный инотропный эффект допамина, стимулирующего высвобождение норадреналина [118]. У детей со значительной степенью недоношенности и низким системным кровотоком в первый день жизни [84], а также у недоношенных детей с шоком [119] сократимость миокарда снижена.

В клинической практике различные ОИТН имеют разные показания к началу лечения артериальной гипотонии, используют разные терапевтические подходы и дозы инотропных препаратов у недоношенных детей [120]. Вероятно, это следствие недостатка доказательств улучшения исходов при различных терапевтических подходах в лечении нарушений циркуляции у недоношенных детей.

Адреналин

Адреналин — природный симпатомиметический амин с сердечным и периферическим α - и β -адренергическим влиянием, поэтому характеризуется как вазопрессор/инотроп. В экспериментах на животных низкие дозы адреналина оказывали преимущественно β -адренергический эффект и вызывали повышение СВ и АД [115, 121, 122]. При дозе $> 3,2$ мкг/кг/мин становился значимым α -адренергический эффект с повышением сосудистого сопротивления во многих сосудистых руслах и тенденцией к снижению СВ [121, 122]. И системное, и легочное давление, а также сосудистое сопротивление повышаются при значительном повышении системной циркуляции. В одном обсервационном исследовании описана эффективность адреналина при лечении детей с артериальной гипотонией, рефрактерной к другим инотропам [123]. В рандомизированном клиническом исследовании сравнивали применение адреналина и допамина у недоношенных детей с артериальной гипотонией в первый день жизни (см. далее) [124].

Допамин

Допамин — это природный катехоламин, биохимический предшественник адреналина и норадреналина [116, 118], характеризуется как вазопрессор/инотроп. Гидрохлорид допамина стимулирует допаминергические, α - и β -адренергические рецепторы и рецепторы серотонина в зависимости от применяемой дозы. В зрелой сердечно-сосудистой системе при инфузии допамина в дозе от 0,5 до 4 мкг/кг/мин происходит стимуляция допаминергических рецепторов и дилатация почечных и мезентериальных сосудов и небольшие изменения АД. При инфузии в дозе от 4 до 10 мкг/кг/мин активируются также β_1 - и β_2 -адренергические рецепторы и повышаются СВ и САД. Общее периферическое сопротивление относительно не изменяется из-за периферической вазоконстрикции (α -адренергический эффект) и вазодилатации (β_2 -адренергический эффект). Инфузия в дозе более 10 мкг/кг/мин активирует периферические α -адренергические рецепторы и вызывает зависимое от вводимой дозы усиление периферической вазоконстрикции и повышение САД и ДАД. Допамин широко применяют у новорожденных для лечения артериальной гипотонии. В незрелой сердечно-сосудистой системе реакция миокарда и сосудов на допамин (и другие вазоактивные амины) зависит от экспрессии различных адренергических и допаминовых рецепторов, которая, в свою очередь, определяется степенью зрелости тканей [118]. Кроме того, на реакцию сердечно-сосудистой системы на допамин влияние в дальнейшем оказывают даунрегуляция адренергических рецепторов и ОНН [125]. В связи с этим кривая зависимости реакции зрелой сердечно-сосудистой системы от дозы не отражает того фармакологического эффекта, который наблюдается у незрелых новорожденных [116, 118].

В нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследованиях изучали влияние низких доз допамина на сердечно-сосудистую систему и почечный кровоток у недоношенных детей (контрольная группа — отсутствие лечения или плацебо). В данное исследование были включены дети с РДС, которым проводили ИВА [126, 127], и дети, получавшие индометацин [128]. У детей с РДС, находившихся на ИВА, Cuevas [126] не выявил существенных различий в газовом составе крови, кислотно-основном балансе, АД, скорости клубочковой фильтрации и скорости диуреза. Фракционная экскреция натрия была повышена у детей, получавших допамин в дозе 1 мкг/кг/мин, но не 2,5 мкг/кг/мин. Не было значимых различий в смертности, развитии БЛД или длительности оксигенотерапии. У детей с нормальным АД [127] введение допамина в дозе 5 мкг/кг/мин по сравнению с отсутствием лечения приводило к значительному повышению АД и выброса из ЛЖ, но не к повышению МК, который измеряли с помощью метода оценки клиренса ^{131}Xe .

В трех рандомизированных клинических исследованиях применения допамина в целях предотвращения побочного действия индометацина на почки сравнивали низкие дозы допамина (от 2 до 5 мкг/кг/мин) у недоношенных детей, которым вводили индометацин для закрытия ОАП [128]. Результаты влияния допамина на такие важные клинические исходы, как смерть, ПИВК, ПВА, почечная недостаточность, МК, СВ или осложнения со стороны ЖКТ, еще не получены. Назначение допамина ассоциировалось с небольшим увеличением диуреза, но значимой разницы в уровне креатинина, фракционной экскреции натрия или случаев олигурии выявлено не было.

В одном исследовании [129] у детей с предполагаемой асфиксией сравнивали эффект низких доз допамина (2,5 мкг/кг/мин) и плацебо у 14 доношенных детей с оценкой по шкале Апгар менее 6 баллов на 5-й минуте жизни и САД ≥ 50 мм рт. ст. И хотя допамин приводил к увеличению СВ, между этими двумя группами не было обнаружено значительных различий в уровне смертности или отдаленном невропсихическом развитии. Не было также сведений об исходах у детей с клиническими признаками сердечно-сосудистых нарушений. Высокие дозы допамина (> 20 мкг/кг/мин) использовались у детей с рефрактерной артериальной гипотонией [130].

Добутамин

Добутамин — это синтетический катехоламин с преимущественно β -адренергическим действием, но также и некоторым α -адренергическим эффектом. Поскольку добутамин не повышает ОПСС, его классифицируют как инотроп [116, 131]. Добутамин повышает сократимость миокарда путем прямой стимуляции α - и β -адренергических рецепторов миокарда, и в отличие от допамина его фармакологическое действие не зависит от высвобождаемого норадреналина [131]. Опубликованных результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали добутамин с плацебо или отсутствием лечения у новорожденных детей, нет. В нескольких observational исследованиях описано влияние добутамина на сердечно-сосудистую систему у новорожденных. Devictor [132] сообщил о повышении СВ, ЧСС и скорости кровотока в аорте у 6 доношенных новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией, которые получали добутамин в дозе 10 мкг/кг/мин. Martinez [133] описал повы-

шение СВ, но не отметил заметного изменения АД или ЧСС при скорости инфузии 5 и 7,5 мкг/кг/мин у больных новорожденных детей с гестационным возрастом между 27 и 42 нед. Всем детям до назначения добутамина проводили инфузионную терапию. Stopfkuchen [134] отобрал для лечения добутамином 17 недоношенных детей, находящихся на ИВА, основываясь на увеличении соотношения времени предызгнания и изгнания крови из ЛЖ, отражающего нарушение функции ЛЖ. До введения добутамина в дозе 10 мкг/кг/мин нагрузки объемом не проводили. Инфузия добутамина вызывала увеличение ЧСС, снижение соотношения времени предызгнания и изгнания крови из ЛЖ и повышение среднего АД. Авторы сделали вывод, что добутамин улучшает работу ЛЖ у недоношенных детей с нарушением функции ЛЖ, подтвержденным при ЭхоКГ.

Изопротеренол

Изопротеренол (изопреналин) — это синтетический симпатомиметический амин, который структурно похож на адреналин и действует почти исключительно на β -адренергические рецепторы. У животных изопротеренол вызывает увеличение СВ, но по сравнению с допаминном и добутамином в значительной большей мере вызывает увеличение ЧСС для того, чтобы достичь тех же изменений СВ [135]. Данных о применении изопротеренола у недоношенных детей опубликовано мало, хотя в клинической практике его используют. Инфузию изопротеренола применяют для лечения детей раннего и более старшего возраста с врожденной блокадой сердца, астматическим статусом и менингококковой септициемией [136–140]. Имеются описания случаев применения инфузии изопротеренола у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией [141, 142].

Норадреналин

Норадреналин — это природный симпатомиметический амин, который воздействует на α - и β -адренергические рецепторы миокарда и сосудов [118]. Норадреналин отличается от адреналина главным образом сниженной аффинностью к периферическим β -адренергическим рецепторам и вызывает более выраженную вазоконстрикцию периферических сосудов (α -адренергическое действие). Как и адреналин, норадреналин оказывает положительный инотропный эффект и расширяет коронарные артерии путем воздействия на β -адренергические рецепторы сердца. Это приводит к повышению системного АД и кровотока в коронарных артериях. К сожалению, мало опубликованных сообщений об использовании норадреналина у недоношенных детей, его использование ограничивается лечением артериальной гипотонии, рефрактерной к действию других вазопрессоров/инотропов [143].

Применение допамина и добутамина у недоношенных детей с артериальной гипотонией

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях сравнивали применение допамина и добутамина у недоношенных детей (табл. 13–7) [144–149]. В эти исследования были включены дети, у которых, несмотря на инфузионную терапию, сохранялась артериальная гипотония. Определения системной гипотонии различались, но включали: САД < 40 мм рт. ст. [150], среднее АД < 30 мм рт. ст. [149],

ТАБЛИЦА 13-7 Рандомизированные клинические исследования, сравнивающие применение допамина и добутамина у недоношенных детей с артериальной гипотонией

Исследование	Дети	Критерии успеха терапии	Рандомизированное	Слепое	Внешательство 1	Внешательство 2	Исход
Greenough и соавт., 1993 [144]	1–6 дней < 34 нед	САД < 40 мм рт. ст.	Да	Нет	Допамин 5–15 мкг/кг/мин	Добутамин 5–15 мкг/кг/мин	Коррекция гипотонии
Ниптсхел и соавт., 1995 [145]	От 2 час до 17 дней Недоношенные	Среднее АД < 10-й перцентиль	Да	Нет	Допамин 10 мкг/кг/мин	Добутамин 10 мкг/кг/мин	Изменения среднего АД, ПИВК, ПВЛ, смерть
Kiatt и соавт., 1994 [146]	< 24 час < 35 нед	Среднее АД < 31 мм рт. ст.	Да	Да	Допамин 5–20 мкг/кг/мин	Добутамин 5–20 мкг/кг/мин	Коррекция гипотонии; ПИВК, ПВЛ, смерть
Roze и соавт., 1993 [148]	Возраст неизвестен < 32 нед	Среднее АД < 30 мм рт. ст.	Да	Да	Допамин 5–20 мкг/кг/мин	Добутамин 5–20 мкг/кг/мин	Коррекция гипотонии; выбор из ЛЖ, измеренный при ЭхоКГ; ПВЛ, смерть
Ruelas-Orozco и соавт., 2000 [149]	Недоношенные < 24 час	Среднее АД < 30 мм рт. ст.	Да	Нет	Допамин 5–10 мкг/кг/мин	Добутамин 5–10 мкг/кг/мин	Коррекция гипотонии

АД — артериальное давление; ЛЖ — левый желудочек; ПВЛ — перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия; ПИВК — перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние; САД — систолическое артериальное давление; ЭхоКГ — эхокардиография.

среднее АД < 30 мм рт. ст. более 1 час [148], среднее АД < 31 мм рт. ст. в течение 30 мин [146] и среднее АД < 10-й перцентиля от нормального уровня соответственно возрасту [145]. В ходе большинства исследований препараты начинали вводить в среднем возрасте ребенка < 24 час, кроме одного исследования [145], в которое были включены дети в возрасте до 17 дней. Оба препарата вводили в виде постоянной инфузии в дозах от 5 до 20 мкг/кг/мин. Все исследования были рандомизированными с маскированием распределения, о котором сообщалось во всех исследованиях, исключая одно [148]. Слепой подход к назначению вмешательств был описан в двух исследованиях [146, 148]. Катамнез детей, рандомизированных для исследования, был прослежен во всех работах, хотя его оценка носила слепой характер лишь в двух исследованиях [145, 146].

Метаанализ [2] не выявил значительных различий в уровне смертности, ПИВК III–IV степени и ПВЛ (табл. 13–8). В исследованиях, не включенных в этот метаанализ, сообщалось о любой степени ПИВК и НЭК. Метаанализ 2 исследований, описывающих данные исходы [146, 148], не выявил значимых различий в частоте ПИВК и НЭК. Введение допамина приводило к значительно большему повышению АД, при этом метаанализ (4 исследования, 189 детей) установил у детей, получавших допамин, значительное снижение неэффективности терапии, в частности персистирующей артериальной гипотонии. Однако добутамин оказался эффективным при лечении артериальной гипотонии приблизительно у 60% детей. В трех исследованиях [146, 148, 149] описано отсутствие значительных различий в изменении ЧСС при введении допамина и добутамина. Во всех исследованиях до назначения препаратов детям проводили инфузионную терапию. Об измерении СВ сообщил лишь Roze [148], который выявил, что у детей, получавших допамин, возникало статистически незначимое снижение выброса из ЛЖ в среднем на 14%, а у детей, получавших добутамин, — статистически значимое повышение выброса из ЛЖ в среднем на 21%. Различия в реакции выброса из ЛЖ на введение этих двух препаратов

ТАБЛИЦА 13–8 Метаанализ рандомизированных клинических исследований, сравнивающих применение допамина и добутамина у недоношенных детей с артериальной гипотонией [2]

Исход	Количество исследований/ количество пациентов	Влияние (95% ДИ)
Смерть	3/103	ОР 1,17 (0,47–2,92)
ПИВК любой степени	2/93	ОР 0,75 (0,24–2,30)
ПИВК III–IV степени	2/83	ОР 0,73 (0,15–3,50)
ПВЛ	3/103	ОР 0,43 (0,12–1,52)
НЭК	2/83	ОР 0,43 (0,09–2,06)
Неэффективная терапия		
Персистирование артериальной гипотонии	4/189	ОР 0,41 (0,25–0,65)
Персистирование низкого кровотока	0	
Изменение МК (%)	0	
Изменение выброса из ЛЖ (%)	1/20	ПВВ –35,0 (–55,8–14,2)
Тахикардия	1/63	ОР 0,74 (0,26–2,08)

ДИ — доверительный интервал; ЛЖ — левый желудочек; МК — мозговой кровоток; НЭК — некротизирующий энтероколит; ОР — относительный риск; ПВВ — повреждение белого вещества; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция; ПИВК — перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние.

также были статистически существенными. По сравнению с добутамином допамин больше повышал среднее АД, ассоциированное со значительно большим повышением системного сосудистого сопротивления. Почти все дети в данном исследовании имели нормальный СВ с базовым уровнем среднего выброса из ЛЖ 269 мл/кг/мин и 245 мл/кг/мин в группах добутамина и допамина соответственно, т.е. в данном исследовании изучено влияние допамина и добутамина на сердечно-сосудистую систему у недоношенных детей с нормальным кровотоком сразу после рождения. Однако, поскольку у этих пациентов не было указаний на наличие ОАП, его диаметр и шунтирование через него, следует с осторожностью характеризовать состояние сердечно-сосудистой системы у данной популяции пациентов.

В целом допамин повышает АД у недоношенных детей с артериальной гипотонией больше, чем добутамин. В одном исследовании присутствует доказательство того, что добутамин более эффективен в повышении выброса из ЛЖ, в то время как допамин — в повышении АД и системного сосудистого сопротивления [148]. Никаких иных клинических преимуществ от использования допамина или добутамина не установлено.

Применение допамина и добутамина у недоношенных детей с низким кровотоком в ВПВ

Лишь в одном исследовании [114] изучали детей с низким кровотоком в ВПВ (< 41 мл/кг/мин). Эти дети с низким кровотоком в ВПВ в первые 12 час жизни получили болюсное введение физиологического раствора в объеме 10 мл/кг и были рандомизированы для введения либо добутамина, либо допамина в дозе 10 мкг/кг/мин. Если низкий кровоток персистировал или после повышения вновь снижался, дозу повышали до 20 мкг/кг/мин с заменой препарата, когда проводимая терапия не была способна поддержать нормальный кровоток в ВПВ. По мере достижения самой высокой дозы добутамин приводил к значительно большему повышению кровотока в ВПВ (табл. 13–9). Напротив, допамин приводил к значительно большему повышению АД. У детей, получавших добутамин, только к 24 час жизни увеличивался выброс из ПЖ по сравнению с детьми, получавшими допамин. Тем не менее у 40% детей ни один из препаратов не смог повысить или поддерживать на нормальном уровне системный кровоток (т.е. кровоток в ВПВ). О значимых различиях в уровне смертности и любой степени ПИВК, ПВА и НЭК не сообщалось. Однако наблюдалось снижение III и IV степеней ПИВК в группе детей, получавших добутамин (5% vs 35%). У 13 детей из группы допамина, достигших трехлетнего возраста, отмечались значительно большее количество случаев инвалидизации и более низкий уровень развития. Однако в группе добутамина умерло больше пациентов, поэтому показатели следует интерпретировать с осторожностью. Общее количество смертей и случаев инвалидизации в возрасте трех лет было сходным. Данное исследование доказывает, что в повышении кровотока в ВПВ у недоношенных с низким кровотоком в ВПВ в первый день жизни добутамин эффективнее допамина. Было обнаружено, что ни один из препаратов не повышал сократимости миокарда, которую определяли по отношению средней скорости циркулярного укорочения волокон миокарда ЛЖ к напряжению его стенки [84]. Ограничением данного исследования было титрование инотропа независимо от уровня АД (и, следовательно, системного

ТАБЛИЦА 13–9 Метаанализ рандомизированных клинических исследований, сравнивающих применение допамина и добутамина у недоношенных детей с низким кровотоком в ВПВ [114]

Исход	Количество исследований/ количество пациентов	Влияние (95% ДИ)
Смерть до выписки	1/42	ОР 1,41 (0,79–2,52)
Любое ПИВК	1/42	ОР 1,01 (0,52–1,97)
Позднее ПИВК	1/42	ОР 0,57 (0,22–1,45)
ПИВК III–IV степени	1/42	ОР 0,39 (0,12–1,31)
НЭК	1/42	ОР 2,73 (0,31–24,14)
ДЦП к 3 годам	1/13	ОР 0,16 (0,01–2,64)
Тугоухость к 3 годам	1/13	ОР 0,16 (0,01–2,64)
Кoeffициент развития по шкале Griffiths ниже нормы > 2 SD в 3 года	1/13	ОР 0,16 (0,01–2,64)
Инвалидность к 3 годам	1/13	ОР 0,10 (0,01–1,56)
Смерть или инвалидность к 3 годам	1/37	ОР 0,79 (0,57–1,11)
Кoeffициент развития по шкале Griffiths к 3 годам	1/13	ПБВ 35,00 (17,68–52,32)
ПВЛ	1/24	ОР 6,00 (0,34–104,89)
Нарушение функции почек (креатинин \geq 120 ммоль/л)	1/42	ОР 0,55 (0,15–2,00)
Легочное кровоизлияние	1/42	ОР 0,61 (0,11–3,26)
БЛД к 36 нед ПКВ	1/19	ОР 0,83 (0,27–2,49)
Ретинопатия недоношенных	1/20	ОР 0,80 (0,30–2,13)
Неэффективная терапия (не удалось поддержать кровоток в ВПВ \geq 41 мл/кг/мин в первые 24 час)	1/42	ОР 0,58 (0,28–1,20)
Изменение среднего АД при дозе 10 мкг/кг/мин	1/42	ПБВ –4,50 (–8,06–0,94)
Изменение среднего АД при дозе 20 мкг/кг/мин	1/23	ПБВ –4,60 (–8,74–0,46)
Изменение среднего АД при максимальной достигнутой дозе	1/42	ПБВ –7,20 (–11,41–2,99)
Изменение кровотока в ВПВ при дозе 10 мкг/кг/мин	1/42	ПБВ 4,70 (–4,02–13,42)
Изменение кровотока в ВПВ при дозе 20 мкг/кг/мин	1/23	ПБВ 9,70 (–3,93–23,33)
Максимальное изменение кровотока в ВПВ	1/42	ПБВ 13,10 (2,87–23,33)
Изменение выброса из ПЖ при дозе 10 мкг/кг/мин	1/42	ПБВ 4,00 (–19,27–27,27)
Изменение выброса из ПЖ при дозе 20 мкг/кг/мин	1/23	ПБВ 1,20 (–25,35–27,75)
Изменение выброса из ПЖ при максимальной достигнутой дозе	1/42	ПБВ 10,70 (–19,16–40,56)

SD — стандартное отклонение; АД — артериальное давление; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПВ — верхняя полая вена; ДИ — доверительный интервал; ДЦП — детский церебральный паралич; НЭК — некротизирующий энтероколит; ОР — относительный риск; ПБВ — повреждение белого вещества; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция; ПЖ — правый желудочек; ПИВК — перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние; ПКВ — постконцептуальный возраст.

сосудистого сопротивления), что приводило к тому, что многие дети подвергались воздействию высоких доз допамина (20 мкг/кг/мин). При обычном подходе показанием к назначению допамина является наличие артериальной гипотонии, при которой титрование дозы происходит в соответствии с ответом на терапию (т.е. АД). Однако целью данного исследования было лечение детей с низким системным крово-

током с помощью дозы, достаточной для его повышения, и фиксированных доз, подобранных так, чтобы сохранять измерения слепыми.

Применение допамина и адреналина у недоношенных детей с артериальной гипотонией

В 2 исследованиях сравнивали терапию допамином и адреналином недоношенных детей с артериальной гипотонией (табл. 13–10) [124, 150]. Pellicer [124, 151] опубликовал результаты рандомизированного слепого сравнения применения допамина и адреналина у детей с массой тела при рождении < 1501 г, гестационным возрастом < 32 нед и средним АД в первый день жизни меньше показателя гестационного возраста в неделях. Допамин (в дозах 2,5; 7,5 и 10 мкг/кг/мин) или адреналин (в дозах 0,125; 0,250; 0,375 или 0,5 мкг/кг/мин) титровали каждые 20 мин до достижения уровня АД, превышающего показатель гестационного возраста в неделях. Начальный эффект был достигнут у 97% пациентов, получавших допамин, и у 94% получавших адреналин. В дальнейшем артериальная гипотония возникла у 33% детей, получавших интенсивную терапию допамином, и у 38% получавших адреналин. Допамин и адреналин повысили показатели МК, измеренного с помощью БИК-спектроскопии, что указывает на увеличение как объема крови в головном мозге, так и уровня оксигенации. Смертность в неонатальном периоде существенно не различалась (на фоне допамина — 11%, на фоне адреналина — 19%). К сожалению, случаи ишемического поражения головного мозга (всего у 56% детей) не были разделены в соответствии с применяемыми препаратами.

Хотя изменения МК в дальнейшем наблюдали, о показателях СВ или системного кровотока данных нет. Таким образом, был отмечен одинаковый успех терапии допамином и адреналином недоношенных детей в первый день жизни. Кратковременное улучшение показателей МК наблюдалось по мере повышения среднего АД. Тем не менее частота неудачной последующей терапии была высокой, равно как заболеваемость и смертность.

Милринон для профилактики низкого кровотока в ВПВ у недоношенных детей

Милринон — селективный ингибитор фосфодиэстеразы класса 3, который у взрослых и детей повышает сократимость миокарда и снижает системное и легочное сосудистое сопротивление. Однако неизвестно, оказывают ли ингибиторы фосфодиэстеразы класса 3 положительный инотропный эффект при их применении у незрелых плодов животных или недоношенных новорожденных [152–154]. В пилотных исследованиях [155, 156] была определена оптимальная доза милринона для недоношенных детей, которая достигала терапевтической цели: поддержать кровоток в ВПВ в первый день жизни, начиная с 6-го часа после рождения. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании [157], в которое были включены 90 детей с высоким риском низкого кровотока в ВПВ в первые 6 час жизни, все дети с гестационным возрастом ≤ 27 нед и от 28 до 29 нед имели среднее давление в дыхательных путях ≥ 8 см вод. ст. и FiO₂ ≥ 0,3. Этим детям вводили физиологический раствор в объеме 15 мл/кг, и они были рандомизированы в группу милринона (0,75 мкг/кг/мин в течение 3 час, затем 0,2 мкг/кг/мин до возраста

ТАБЛИЦА 13–10 Рандомизированные клинические исследования, сравнивающие при применении допамина и адреналина у недоношенных детей с артериальной гипотонией

Исследование	Дети	Критерии успеха терапии	Рандомизация	Слепое	Внешательство 1	Внешательство 2	Исход
Phillips et al., 2000 [150]	< 24 час 34–36 нед	Среднее АД < 1 SD ниже среднего для данной массы тела при рождении	Да	Да	Допамин 5–20 мкг/кг/мин	Адреналин 0,125–0,5 мкг/кг/мин	Коррекция гипотонии; измерение при ЭхоКГ выброса из ЛЖ и ПЖ
Valverde et al., 2005, 2006 [124, 151]	< 24 час < 1501 г < 32 нед	Среднее АД меньше гестационного возраста в неделях	Да	Да	Допамин 2,5–10 мкг/кг/мин	Адреналин 0,125–0,5 мкг/кг/мин	МК, измеренный при БИК-спектрокопии; коррекция гипотонии

SD — стандартное отклонение; АД — артериальное давление; БИК-спектрокопия — близкая к инфракрасной спектрокопия; ПЖ — правый желудочек; ЭхоКГ — эхокардиография; МК — мозговой кровоток; ПЖ — правый желудочек; ЭхоКГ — эхокардиография.

18 час) или плацебо. Не было существенных различий в среднем кровотоке в ВПВ в первый день жизни, случаев низкого кровотока в ВПВ (17% милринон vs 19% плацебо), низкого выброса из ПЖ (14% vs 23%) или потребности в вазопрессоре/инотропе (45% vs 35%). Случаев низкого системного кровотока было меньше, чем ожидалось, однако нет подтверждения пользы применения милринона для предотвращения низкого системного кровотока у детей со значительной степенью недоношенности в первый день жизни.

Постнатальное применение кортикостероидов у недоношенных детей с артериальной гипотонией

Интерес к постнатальному использованию кортикостероидов для стабилизации сердечно-сосудистого статуса у недоношенных детей возрос [115, 116]. Доказательства, что постнатально применяемые кортикостероиды улучшают состояние сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей, получены в результате наблюдений эффекта кортикостероидов, применяемых и антенатально, и постнатально. Систематический обзор [158] рандомизированных клинических исследований антенатального применения кортикостероидов до преждевременных родов выявил значительное снижение в неонатальном периоде смертности, РАС, ПИВК (ОР 0,54; 95% ДИ 0,43–0,69) и НЭК (ОР 0,46; 95% ДИ 0,290–0,749). Не сообщается, однако, о частоте артериальной гипотонии, низкого кровотока и использовании инотропной поддержки. Результаты обсервационных исследований антенатального назначения кортикостероидов говорят о снижении в постнатальном периоде назначения допамина для коррекции артериальной гипотонии [159] и уменьшении случаев отсутствия реакции на добутамин или допамин у детей с низким кровотоком в ВПВ [114].

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях [160–164] обнаружили повышение системного АД и снижение необходимости в поддержке вазопрессорами/инотропами у недоношенных детей с артериальной гипотонией, которых лечили кортикостероидами в постнатальном периоде. Gaissmaier [161] провел рандомизацию 20 недоношенных детей с артериальной гипотонией, рефрактерной к коллоидам и вазопрессорам/инотропам, на применение дексаметазона в дозе 0,25 мг/кг или плацебо (табл. 13–11). Адреналин был отменен 5 детям из 8, которым был назначен дексаметазон, и 1 ребенку из 9, которым вводили плацебо. Osiovič [163] проводил сравнение гидрокортизона в дозе 5 мг/кг 4 раза в течение 24 час и плацебо в первые 48 час жизни у детей с артериальной гипотонией и с массой тела при рождении < 1250 г. В группе детей, получавших гидрокортизон, использование допамина было ограничено. О различиях в клинических исходах не сообщается (единственная публикация в виде тезисов). Efirid [160] провел рандомизацию детей с ЭНМТ на профилактический курс гидрокортизона или плацебо в течение 5 дней, начиная с 3 час после рождения. Использование вазопрессоров/инотропов в группе гидрокортизона в первый день жизни (25% vs 44%) и во второй день жизни (7% vs 39%, $p < 0,05$) было более редким. Влияние на системный кровоток и кровоток в органах описано не было. Ng [164] сообщил о рандомизированном слепом контролируемом клиническом исследовании применения курса стресс-дозы гидрокортизона (3 мг/кг/сут) в течение 5 дней у новорожденных с ОНМТ, начиная с первого дня жизни. Назначение гидрокортизона привело к снижению суммарной

ТАБЛИЦА 13–11 Рандомизированные клинические исследования применения гидрокортизона и дексаметазона у недоношенных детей с артериальной гипотонией

Исследование	Дети	Критерии успеха терапии	Рандомизация	Слепое	Вмешательство 1	Вмешательство 2	Исход
Bootschier и соавт., 1997 [167]	< 7 дней < 1500 г	Среднее АД < 25 и 30 мм рт. ст. при < 750 г и 750–1500 г соответственно	Да	Нет	Гидрокортизон 2,5 мг/кг каждые 4 час дважды, затем каждые 6 час	Доламин 5–20 мкг/кг/мин	Коррекция гипотонии; ПИВК, НЭК, БЛД, ОАП, смерть
Gaizmaier и соавт., 1999 [161]	1–20 дней Недоношенные	Среднее АД (неизменное при инфузионной терапии и доламин): 23 мм рт. ст. (< 750 г), 25 мм рт. ст. (750–999 г), 28–30 мм рт. ст. (1000–2000 г), 35 мм рт. ст. (2000–3000 г), 40 мм рт. ст. (> 3000 г)	Да	Да	Дексаметазон 0,25 мг/кг	Плацебо	Прекращение введения адреналина; НЭК, ПИВК, ПВЛ, смерть
Ng и соавт., 2006 [164]	8–15 час ОНМТ	Среднее АД, меньше гестационного возраста в неделях Артериальная гипотония, рефрактерная к доламину в дозе > 10 мкг/кг/мин	Да	Да	Гидрокортизон 1 мг/кг каждые 8 час	Плацебо	Коррекция гипотонии, длительность и качество сердечно-сосудистой поддержки

АД — артериальное давление; БЛД — бронхолегочная дисплазия; НЭК — некротизирующий энтероколит; ОАП — открытый артериальный проток; ОНМТ — очень низкая масса тела при рождении; ПИВК — перивентрикулярная лейкомаляция; ПИВК — перивентрикулярное кровоизлияние.

дозы вазопрессоров, инотропов и препаратов для инфузионной терапии и снижению количества детей, нуждающихся в гемодинамической поддержке после 72 час жизни. Среднее АД было значительно и постоянно выше в группе детей, получавших гидрокортизон, хотя на клинические исходы это не повлияло.

В систематическом обзоре [165] рандомизированных клинических исследований раннего (< 96 час жизни) постнатального назначения кортикостероидов для профилактики БЛД ($n = 3072$) большинство детей, которым проводили ИВА, имели низкую массу тела при рождении. Метаанализ выявил, что раннее постнатальное назначение кортикостероидов позволяет выполнять раннюю экстубацию, снижает частоту БЛД, персистенция ОАП, тяжелой ретинопатии недоношенных и общую смертность. Существенных различий в уровне смертности, частоте инфекций, ПИВК тяжелой степени, ПВА, НЭК или легочного кровоизлияния выявлено не было. Раннее постнатальное назначение кортикостероидов ассоциировалось со значительными побочными эффектами, включая рост частоты желудочно-кишечных кровотечений и перфораций кишечника. Влияние на сердечно-сосудистую систему выражалось в увеличении количества случаев артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии. В исследованиях поздних исходов были обнаружены побочные эффекты на нервную систему, в т.ч. повышенная частота задержки нервно-психического развития, ДЦП и патологических неврологических симптомов у пациентов, которые получали дексаметазон. Данные по другим отдаленным исходам, в т.ч. значительным нейросенсорным нарушениям и показателям общей смертности, значимо не отличались. О случаях артериальной гипотонии, низкого СВ или кровотока в органах и использовании инотропов не сообщалось.

Исследования с помощью ЭхоКГ результатов постнатального назначения кортикостероидов у новорожденных детей были направлены на изучение долговременного влияния кортикостероидов на развитие гипертрофии межжелудочковой перегородки и уменьшение конечного диастолического размера ЛЖ [165, 166]. Evans [166] в небольшом observational исследовании детей, которых лечили дексаметазоном, описал снижение отношения максимальной скорости кровотока в легочной артерии ко времени изгнания крови из ПЖ, что подразумевает снижение давления в легочной артерии. Опубликованных данных о влиянии постнатального назначения кортикостероидов на СВ или кровотока в органах в первый день жизни нет.

Постнатальное применение кортикостероидов и допамина у недоношенных детей с артериальной гипотонией

В одном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании было проведено сравнение применения допамина, начиная с дозы 5 мкг/кг/мин с постепенным титрованием до 20 мкг/кг/мин, и гидрокортизона в дозе 2,5 мг/кг у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г и артериальной гипотонией в первую неделю после рождения (см. табл. 13–11). О значительных различиях, касающихся частоты неэффективной терапии у детей, получавших допамин, по сравнению с группой гидрокортизона (0% vs 19%, $p = 0,1$) не сообщалось. Не отмечалось также существенных различий в отношении смертности (5% vs 10%), БЛД (11% vs 26%), НЭК (5% vs 19%),

ПВК II–IV степени (16% vs 24%) и сепсиса (32% vs 19%). Не сообщалось и о показателях СВ и кровотока в органах.

Ингаляции оксида азота у недоношенных детей

iNO у детей с респираторными заболеваниями улучшается оксигенация вследствие снижения легочного сосудистого сопротивления [168] и увеличивается скорость легочного кровотока [169]. Однако недостаточно данных, чтобы определить влияние iNO на системный кровоток у недоношенных детей. Систематический обзор [170] объединяет 7 рандомизированных клинических исследований iNO у недоношенных детей (еще 2 исследования были опубликованы позднее [171, 172]). Разнообразные критерии включения объединяли детей с высоким риском развития БЛД [171, 173], рутинное раннее применение iNO у недоношенных детей, находившихся на ИВЛ [174], детей с высоким риском смерти из-за низкого ОI [172, 175–179]. Метаанализ 9 исследований (табл. 13–12) не выявил значительного преимущества назначения iNO относительно смертности, но были значительное снижение частоты БЛД в 36 нед постконцептуального возраста и снижение частоты БЛД и общей смертности. Не было значимых различий в частоте ПИВК или ПИВК тяжелой степени, хотя в отдельных исследованиях описано существенное снижение поражения ЦНС у детей, рандомизированных для терапии iNO. В частности, Schreiber [174], изучавший недоношенных детей в возрасте от 12,9 до 14 час, описал значительное снижение частоты ПИВК тяжелой степени или ПВЛ (ОР 0,53; 95% ДИ 0,28–0,98). Kinsella [172], в исследование которого были включены дети в среднем возрасте 30 час, описал значительное снижение частоты ПИВК тяжелой степени, ПВЛ или вентрикуломегалии (ОР 0,73; 95% ДИ 0,55–0,98). Field [175] не нашел значительных различий между группой iNO и группой контроля относительно тяжелого поражения нервной системы (отсутствие/минимальный контроль удержания го-

ТАБЛИЦА 13–12 Метаанализ рандомизированных клинических исследований, сравнивающих ингаляцию оксида азота и отсутствие терапии у недоношенных детей

Исход	Количество исследований/ количество пациентов	Влияние (95% ДИ)
Смерть до выписки	9/2455	ОР 0,96 (0,85–1,08)
Смерть до 36 нед ПКВ	5/460	ОР 0,96 (0,77–1,18)
БЛД к 36 нед ПКВ	9/1931	ОР 0,91 (0,85–0,98)
Смерть или БЛД	9/2441	ОР 0,93 (0,89–0,98)
ПИВК любой степени	2/214	ОР 0,98 (0,71–1,35)
ВЖК III–IV степени	4/1426	ОР 1,05 (0,86–1,29)
ПИВК III–IV степени или ПВЛ	7/1714	ОР 0,93 (0,78–1,10)
Нарушения нервно-психического развития	1/138	ОР 0,53 (0,33–0,87)
ДЦП	1/138	ОР 1,13 (0,40–3,20)
ИУР или ИПР по шкале Bayley ниже нормы ≥ 2 SD	1/138	ОР 0,56 (0,33–0,93)

SD — стандартное отклонение; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние; ДИ — доверительный интервал; ДЦП — детский церебральный паралич; ИПР — индекс психомоторного развития; ИУР — индекс умственного развития; ОР — относительный риск; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция; ПИВК — перивентрикулярное и интравентрикулярное кровоизлияние; ПКВ — постконцептуальный возраст.

ловы, неспособность сидеть без поддержки, отсутствие/минимальная реакция на зрительные стимулы) в возрасте 1 года (7 из 55 в группе iNO vs 3 из 33 в группе контроля). Field исследовал детей с тяжелой дыхательной недостаточностью в первые 28 дней их жизни. Однако Schreiber [174] в своем исследовании описал значительное снижение случаев задержки нервно-психического развития (ОР 0,53; 95% ДИ 0,33–0,87). Следует отметить, что это единственное исследование, в которое были включены дети главным образом первого дня жизни (тот период, когда можно ожидать минимальный системный кровоток) [5, 6, 83]. Было показано, что дети с тяжелым ($\text{FiO}_2 > 0,5$) или фатальным РДС имели подтвержденное при ЭхоКГ повышение давления в легочной артерии, что предполагает зависимость между тяжестью РДС, легочной гипертензией и исходом. Кроме того, у доношенных детей с тяжелой легочной патологией, включая легочную гипертензию, часто выявляют низкий выброс из желудочков [180]. Результаты исследования позволяют предположить, что снижение легочного сосудистого сопротивления у недоношенных детей с помощью iNO способно предотвратить поражение головного мозга.

Клинические исследования результатов применения iNO у недоношенных детей главным образом касаются лечения тяжелой респираторной патологии после первого дня жизни. В одном клиническом исследовании [174] детей первого дня жизни описано снижение частоты тяжелого поражения мозга (III–IV степень ПИВК или ПВА) и задержки развития моторных функций, в то время как результаты крупного многоцентрового исследования [172] говорят о том, что раннее использование iNO может оказать нейропротективный эффект. Необходимы клинические исследования, направленные на изучение именно раннего применения iNO у недоношенных детей.

Перинатальная асфиксия

У детей, перенесших в перинатальном периоде асфиксию, СВ может быть низким [180]. Такие дети имеют сниженную сократимость миокарда [181] и легочную гипертензию различной степени [180]. Данных в поддержку инфузионной терапии у детей с предполагаемой асфиксией нет [182], хотя некоторые дети будут иметь сопутствующую гиповолемию [183].

В одном рандомизированном клиническом исследовании [184] сравнивали инфузии бикарбоната натрия и раствора глюкозы 5% у новорожденных детей с асфиксией. Не было представлено доказательств влияния такой терапии на смертность (ОР 1,04; 95% ДИ 0,49–2,21) и неврологический статус, а также на комбинированную конечную точку (смерть или изменение неврологического статуса к моменту выписки). Значительных различий в частоте энцефалопатии, ПИВК и неонатальных судорог не было. Отдаленные нервно-психические исходы не оценивали.

В одном обсервационном исследовании [132] сообщалось о повышении СВ, ЧСС и скорости кровотока в аорте у 6 доношенных детей с тяжелой перинатальной асфиксией, которые получали добутамин в дозе 10 мкг/кг/мин.

Сходную реакцию наблюдали в другом исследовании, но при использовании допамина [185]. Преимущество применения низких доз допамина по сравнению с плацебо у детей с тяжелой асфиксией, но без признаков сердечно-сосудистых нарушений [129] описано не бы-

ло. Достаточных оснований для рекомендации сердечно-сосудистой поддержки у детей с перинатальной асфиксией нет.

Легочная гипертензия

Новорожденные с легочной гипертензией (или без нее), которые во время ИВА нуждаются в высокой фракции кислорода во вдыхаемой смеси и «жестких» параметрах вентиляции, часто имеют низкий СВ [180]. У недоношенных детей частота низкого выброса из желудочков (особенно из ПЖ) в первые дни жизни возрастает по мере усиления РДС [186]. Частота шунтирования крови справа налево через ОАП, указывающего на наличие тяжелой легочной гипертензии, была значительно выше у детей с фатальным РДС.

Самым популярным методом улучшения оксигенации у доношенных детей с дыхательной недостаточностью, сопровождающейся гипоксемией, является iNO. Систематический обзор рандомизированных клинических исследований доношенных и почти доношенных детей обнаружил значительное снижение показателя общей смертности и потребности в ЭКМО [187]. Летальность не была снижена, данный факт можно объяснить применением ЭКМО. Оксигенация улучшилась примерно у 50% детей, получавших iNO. Для определения влияния iNO на системный кровоток у новорожденных данных недостаточно, но установлено, что iNO повышает скорость легочного кровотока [169]. С момента начала использования iNO исследований, направленных на применение вазопрессоров/инотропов или инотропов в качестве основной терапии у детей с ПАГН, не проводили. Использование sildenafil *per os* привело к значительному снижению смертности детей с ПАГН, когда не было возможности провести iNO [188]. Значительного влияния на АД не отмечено.

В центрах, где применяют ЭКМО, отмечается значительное снижение смертности (ОР 0,44; 95% ДИ 0,31–0,61), но исследователи изучали главным образом детей без диафрагмальной грыжи. В исследовании, проведенном в Великобритании, указано на значительное снижение частоты летальных исходов и случаев инвалидизации в течение 1 года (ОР 0,56; 95% ДИ 0,40–0,78) и 4 лет (ОР 0,62; 95% ДИ 0,45–0,86) после проведения ЭКМО. В этом исследовании отмечено, что ЭКМО так же эффективна с точки зрения окупаемости, как и другие технологии интенсивной терапии. Однако данные исследования проводили до внедрения в практику iNO, в частности, в клиническом исследовании, проведенном в Великобритании, сравнивали проведение ЭКМО при транспортировке детей в специализированный центр с ЭКМО без транспортировки, что ограничивало возможность обобщения результатов этих исследований. Для определения влияния вазопрессоров/инотропов или инотропов у детей с ПАГН информации недостаточно. Есть несколько документально подтвержденных случаев реакции на допамин [189] и милринон [190] без побочного эффекта последнего на АД. Основные задачи ведения детей с ПАГН — поддержание адекватного системного АД, использование ИВА и фармакологических средств для усиления дилатации легочных сосудов и снижения легочного сосудистого сопротивления, чтобы достичь основной цели — повышения оксигенации крови и тканей и нормализовать рН крови [191]. Однако клинических исследований для определения специфической терапии проведено недостаточно (не считая применения iNO, sildenafil и ЭКМО).

Сепсис

Низкий СВ и артериальную гипотонию часто наблюдают у детей с сепсисом. Низкий СВ ассоциируется с высоким системным сосудистым сопротивлением (негипердинамический сепсис), а высокий СВ — с низким системным сосудистым сопротивлением (вазодилаторный шок) [192, 193]. Возможна значительная утечка из капилляров с последующим развитием гиповолемии. К сожалению, большая часть этой информации почерпнута из исследований детей вне неонатального периода.

Рандомизированное исследование целевой терапии тяжелого сепсиса и септического шока у взрослых пациентов обеспечило врачей рекомендациями по «агрессивной» терапии таких пациентов [194]: коррекция преднагрузки, постнагрузки и сократимости миокарда, чтобы уравновесить доставку кислорода и потребность в нем, используя информацию, полученную в результате мониторинга жизненных функций, включая работу сердца, результаты лабораторных тестов, пульсоксиметрии, катетеризации артерий, центральных вен и мочевыводящих путей. Следует заметить, что целью терапии было достижение сатурации венозной крови $\geq 70\%$. Среди пациентов, которым проводили целевую терапию, 60-дневная летальность значительно снизилась (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96). К сожалению, многие из этих стратегий мониторинга у новорожденных детей невыполнимы.

Есть некоторые доказательства, полученные в результате нерандомизированного исследования большого количества детей, включая новорожденных с септическим шоком, что ранняя и «агрессивная» инфузионная терапия увеличивает выживаемость и улучшает исходы [195]. Однако рандомизированных клинических исследований о проведении у новорожденных детей с сепсисом инотропной терапии нет. При терапии недоношенных детей может оказаться перспективным пентоксифиллин (ингибитор фосфодиэстеразы).

Метаанализ [196] двух небольших рандомизированных исследований [197, 198] использования пентоксифиллина у недоношенных детей с подозрением на сепсис после первой недели жизни обнаружил значительное снижение смертности (ОР 0,14; 95% ДИ 0,03–0,76). Пентоксифиллин обладает противовоспалительными свойствами, но убедительных данных положительного влияния пентоксифиллина на сердечно-сосудистую систему нет. Необходимы дальнейшие клинические исследования эффектов пентоксифиллина и других вазопрессоров/инотропов при лечении детей с предполагаемым или подтвержденным сепсисом, которое будет адаптировано к гемодинамическому профилю сердечно-сосудистых нарушений (вазоконстрикции при низком СВ или вазодилатации при гипердинамическом состоянии миокарда).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Механизмы повреждения головного мозга у недоношенных детей не до конца понятны. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить факторы, влияющие на церебральную перфузию у плода и новорожденного антенатально, в период родов и сразу после рождения.
2. Низкий системный кровяной поток [5, 6] или низкий МК [7] в раннем периоде после родов ассоциируется с поражением головного мозга

- у недоношенных детей, особенно с поздним ПИВК, и последующим нарушением неврологического развития.
3. Низкий системный кровоток у недоношенных новорожденных в первый день жизни наблюдается преимущественно у детей, которым проводили ИВА. Низкий системный кровоток ассоциируется с малым сроком гестации, большим диаметром ОАП в раннем периоде жизни, высоким средним давлением в дыхательных путях, высоким системным сосудистым сопротивлением и сниженной сократимостью миокарда [5, 6, 84]. Многие недоношенные дети с низким системным кровотоком в первый день жизни будут иметь нормальное для данного возраста АД (компенсированная фаза шока) [1].
 4. Данные ретроспективных исследований указывают на то, что артериальная гипотония ассоциируется с повышенной смертностью и заболеваемостью в популяции детей с ОНМТ. Однако причинно-следственные связи не подтверждены. Данные проспективных исследований указывают на то, что низкий уровень среднего АД во вторые 12 час первого дня жизни ассоциируется с патологическим нервно-психическим развитием [76]. Однако ориентирование *только на АД* содержит в себе опасность задержки начала терапии у детей с низким системным кровотоком.
 5. Имеющиеся свидетельства наводят на мысль, что отсроченная перевязка пуповины (> 30 сек) у детей, родившихся преждевременно, может снизить потребность в последующей гемотрансфузии по поводу анемии, артериальной гипотонии и ПИВК [88, 89]. Для определения влияния отсроченной перевязки пуповины на системный кровоток и отдаленный исход необходимы дальнейшие исследования.
 6. В клинические исследования инфузионной терапии включали преимущественно детей, отобранных по массе тела при рождении или недоношенности [86, 87]. Подтверждений улучшения клинических исходов у недоношенных новорожденных в результате рутинной инфузионной терапии нет. После инфузионной терапии у более 50% детей с артериальной гипотонией давление повысится, хотя такая терапия менее эффективна, чем применение допамина [86].
 7. У недоношенных детей с низким системным кровотоком (который измеряли по кровотоку в ВПВ) в первый день жизни добутамин в дозе 10 или 20 мкг/кг/мин более эффективен для повышения системного кровотока, чем допамин в тех же дозах [114]. О различиях в клинических исходах и нервно-психическом развитии сообщений нет.
 8. Для повышения АД у недоношенных детей с артериальной гипотонией допамин предпочтительнее добутамина [2], однако изменение системного кровотока в большинстве исследований не оценивали. В ходе одного исследования выяснилось, что средние дозы добутамина повышают выброс из АЖ, в то время как допамин в средних дозах и выше снижал выброс из АЖ [148]. Тем не менее существенных отличий в клинических исходах не было.
 9. У недоношенных детей с артериальной гипотонией допамин и адреналин похожим образом повышают АД и МК [124, 151]. О влиянии на системный кровоток сообщений не было. Недостаточно данных, чтобы определить влияние на другие исходы у новорожденных.

10. У детей с асфиксией, подверженных риску развития низкого системного кровотока [180] и низкой сократимости миокарда, добутамин повышает СВ [132].
11. У детей с артериальной гипотонией, рефрактерной к инфузионной терапии и/или вазопрессорам/инотропам, отмечается реакция на высокие дозы допамина [130], норадреналина [143] и кортикостероидов [161, 164]. Об иных клинических преимуществах раннего постнатального применения кортикостероидов не сообщается.
12. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы принять решение, как предотвращать развитие низкого системного кровотока у недоношенных детей, какова оптимальная стратегия терапии сердечно-сосудистых нарушений у детей с артериальной гипотонией и/или низким системным кровотоком. Кроме того, необходима оценка стратегии терапии сердечно-сосудистых нарушений у детей с предполагаемой перинатальной асфиксией, ПЛГН и сепсисом. Наконец, необходимо изучить взаимоотношения между системным кровотоком и МК, особенно у недоношенных новорожденных в период сразу после рождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Osborn DA, Evans N and Kluckow M: Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 89:2004; F168-F173.
2. Subhedar NV and Shaw NJ: Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD001242.
3. Tortorolo G, Luciano R, Papacci P and Tonelli T: Intraventricular hemorrhage: past, present and future, focusing on classification, pathogenesis and prevention. *C Childs Nerv Syst.* 15:1999; 652-661.
4. Papile LA, Burstein J, Burstein R and Koffler H: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 92:1978; 529-534.
5. Osborn DA, Evans N and Kluckow M: Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics.* 112:2003; 33-39.
6. Kluckow M and Evans N: Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 82:2000; F188-F194.
7. Meek JH, Tyszczyk L, Elwell CE and Wyatt JS: Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 81:1999; F15-F18.
8. Yamamoto N, Utsu M and Serizawa M, et al.: Neonatal periventricular leukomalacia preceded by fetal periventricular echodensity. *Fetal Diagn Ther.* 15:2000; 198-208.
9. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S and Volpe JJ: White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and mr findings at term. *AJNR. Am J Neuroradiol.* 24:2003; 805-809.
10. Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C and Volpe JJ: Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr.* 143:2003; 171-179.
11. Paneth N, Pinto-Martin J and Gardiner J, et al.: Incidence and timing of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Epidemiol.* 137:1993; 1167-1176.
12. Leviton A, Pagano M, Kuban KC, Krishnaamoorthy KS, Sullivan KF and Allred EN: The epidemiology of germinal matrix hemorrhage during the first half-day of life. *Dev Med Child Neurol.* 33:1991; 138-145.
13. Ment LR, Oh W and Philip AG, et al.: Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J Pediatr.* 121:1992; 776-783.
14. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Duncan CC and Makuch RW: Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 172:1995; 795-800.

15. Anderson GD, Bada HS and Sibai BM, et al.: The relationship between labor and route of delivery in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol.* 158:1988; 1382–1390.
16. Meidell R, Marinelli P and Pettett G: Perinatal factors associated with early-onset intracranial hemorrhage in premature infants. A prospective study. *Am J Dis Child.* 139:1985; 160–163.
17. Tejani N, Verma U, Hameed C and Chayen B: Method and route of delivery in the low birth weight vertex presentation correlated with early periventricular/intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 69:1987; 1–4.
18. Tejani N, Verma U, Shiffman R and Chayen B: Effect of route of delivery on periventricular/intraventricular hemorrhage in the low-birth-weight fetus with a breech presentation. *J Reprod Med.* 32:1987; 911–914.
19. Shaver DC, Bada HS, Korones SB, Anderson GD, Wong SP and Arheart KL: Early and late intraventricular hemorrhage: the role of obstetric factors. *Obstet Gynecol.* 80:1992; 831–837.
20. Ment LR, Duncan CC and Ehrenkranz RA, et al.: Intraventricular hemorrhage in the preterm neonate: timing and cerebral blood flow changes. *J Pediatr.* 104:1984; 419–425.
21. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, De Santolo A and Acciano S: Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *BJOG.* 105:1998; 865–871.
22. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH and Han TR: Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol.* 182:2000; 675–681.
23. Leviton A, Paneth N and Reuss ML, et al.: Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. Developmental epidemiology network investigators. *Pediatr Res.* 46:1999; 566–575.
24. De Felice C, Toti P and Laurini RN, et al.: Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr.* 138:2001; 101–104.
25. Bass WT, Schultz SJ, Burke BL, White LE, Khan JH and Karlowicz MG: Indices of hemodynamic and respiratory functions in premature infants at risk for the development of cerebral white matter injury. *J Perinatol.* 22:2002; 64–71.
26. Baud O, Ville Y and Zupan V, et al.: Are neonatal brain lesions due to intrauterine infection related to mode of delivery? *BJOG.* 105:1998; 121–124.
27. Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmontel T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M and Gabilan JC: Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol.* 38:1996; 1061–1067.
28. Perlman JM, Kissler R and Broyles RS: Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics.* 97:1996; 822–827.
29. Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H and Muller W: Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Pediatr.* 159:2000; 663–670.
30. Paul DA, Coleman MM, Leef KH, Tuttle D and Stefano JL: Maternal antibiotics and decreased periventricular leukomalacia in very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 157:2003; 145–149.
31. Spinillo A, Viazzi F, Colleoni R, Chiara A, Maria Cerbo R and Fazzi E: Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 191:2004; 217–224.
32. Salomon LJ, Duyme M, Rousseau A, Audibert F, Paupe A, Zupan V and Ville Y: Periventricular leukomalacia and mode of delivery in twins under 1500 g. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 13:2003; 224–229.
33. Low JA, Froese AF, Galbraith RS, Sauerbrei EE, McKinven JP and Karchmar EJ: The association of fetal and newborn metabolic acidosis with severe periventricular leukomalacia in the preterm newborn. *Am J Obstet Gynecol.* 162:1990; 977–981.
34. Amato M, Gambon R, Von Murali G and Huber P: Neurosonographic and biochemical correlates of periventricular leukomalacia in low-birth-weight infants. *Pediatr Neurosci.* 13:1987; 84–89.
35. Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW and Forsyth SC: Etiological factors associated with the development of periventricular leukomalacia. *Acta Paediatr Scand.* 76:1987; 254–259.
36. Erickson SJ, Graaug A, Gurrin L and Swaminathan M: Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health.* 38:2002; 560–562.
37. Giannakopoulou C, Korakaki E, Manoua A, Bikouvarakis S, Papageorgiou M, Gourgoutis D and Hatzidaki E: Significance of hypocarbica in the development of periventricular leukomalacia in preterm infants. *Pediatr Int.* 46:2004; 268–273.

38. Kubota H, Ohson Y, Oka F, Sueyoshi T, Takanashi J and Kohno Y: Significance of clinical risk factors of cystic periventricular leukomalacia in infants with different birthweights. *Acta Paediatr.* 90:2001; 302–308.
39. Liao SL, Lai SH, Chou YH and Kuo CY: Effect of hypocapnia in the first three days of life on the subsequent development of periventricular leukomalacia in premature infants. *Acta Paediatr Taiwan.* 42:2001; 90–93.
40. Okumura A, Hayakawa F and Kato T, et al.: Hypocarbia in preterm infants with periventricular leukomalacia: the relation between hypocarbia and mechanical ventilation. *Pediatrics.* 107:2001; 469–475.
41. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L and Spitzer AR: Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics.* 98:1996; 918–924.
42. Resch B, Jammernegg A, Vollaard E, Maurer U, Mueller WD and Pertl B: Preterm twin gestation and cystic periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 89:2004; F315–F320.
43. Trounce JQ, Shaw DE, Levene MI and Rutter N: Clinical risk factors and periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child.* 63:1988; 17–22.
44. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Siebert JJ and Anand KJ: Pathways to periventricular leukomalacia: Secondary results from the neopain trial. *Pediatr Res.* 57:2005; A2585.
45. Ikonen RS, Janas MO, Koivikko MJ, Laippala P and Kaunisten E: Hyperbilirubinemia, hypocarbia and periventricular leukomalacia in preterm infants: relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatr.* 81:1992; 802–807.
46. Haverkamp F, Lex C, Hanisch C, Fahrenstich H and Zerres K: Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings. *Eur J Paediatr Neurol.* 5:2001; 21–27.
47. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N and Ville Y: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 351:2004; 136–144.
48. Marumo G, Kozuma S and Ohyu J, et al.: Generation of periventricular leukomalacia by repeated umbilical cord occlusion in near-term fetal sheep and its possible pathogenetical mechanisms. *Biol Neonate.* 79:2001; 39–45.
49. Ohyu J, Marumo G and Ozawa H, et al.: Early axonal and glial pathology in fetal sheep brains with leukomalacia induced by repeated umbilical cord occlusion. *Brain & Development.* 21:1999; 248–252.
50. Duncan JR, Cöck ML, Scheerlinck JP, Westcott KT, McLean C, Harding R and Rees SM: White matter injury after repeated endotoxin exposure in the preterm ovine fetus. *Pediatr Res.* 52:2002; 941–949.
51. Mallard C, Welin AK, Peebles D, Hagberg H and Kjellmer I: White matter injury following systemic endotoxemia or asphyxia in the fetal sheep. *Neurochem Res.* 28:2003; 215–223.
52. Hagberg H, Peebles D and Mallard C: Models of white matter injury: Comparison of infectious, hypoxic–ischemic, and excitotoxic insults. *Mental Retardation & Developmental Disabilities Research Reviews.* 8:2002; 30–38.
53. Argyropoulou MI, Xydis V and Drougia A, et al.: MRI measurements of the pons and cerebellum in children born preterm; associations with the severity of periventricular leukomalacia and perinatal risk factors. *Neuroradiology.* 45:2003; 730–734.
54. Galli KK, Zimmerman RA and Jarvik GP, et al.: Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thor Cardiovasc Surg.* 127:2004; 692–704.
55. Gaynor JW: Periventricular leukomalacia following neonatal and infant cardiac surgery. *Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery Pediatric Cardiac Surgery Annual.* 7:2004; 133–140.
56. Greisen G and Pryds O: Low CBF, discontinuous EEG activity, and periventricular brain injury in ill, preterm neonates. *Brain & Development.* 11:1989; 164–168.
57. Okumura A, Toyota N and Hayakawa F, et al.: Cerebral hemodynamics during early neonatal period in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Brain & Development.* 24:2002; 693–697.
58. Wu YW and Colford Jr: Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA.* 284:2000; 1417–1424.
59. Faix RG and Donn SM: Association of septic shock caused by early-onset group B streptococcal sepsis and periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Pediatrics.* 76:1985; 415–419.
60. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B and Higgins RD and the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research:

- Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 292:2004; 2357–2365.
61. Murphy DJ, Hope PL and Johnson A: Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. *BMJ*. 314:1997; 404–408.
 62. Msall ME, Buck GM, Rogers BT, Merke DP, Wan CC, Catanzaro NL and Zorn WA: Multivariate risks among extremely premature infants. *J Perinatol*. 14:1994; 41–47.
 63. Wheeler M and Rennie JM: Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*. 42:2000; 364–367.
 64. Tysczuk L, Meek J, Elwell C and Wyatt JS: Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics*. 102:1998; 337–341.
 65. Kissack CM, Garr R, Wardle SP and Weindling AM: Cerebral fractional oxygen extraction in very low birth weight infants is high when there is low left ventricular output and hypocarbia but is unaffected by hypotension. *Pediatr Res*. 55:2004; 400–405.
 66. Kissack CM, Garr R, Wardle SP and Weindling AM: Postnatal changes in cerebral oxygen extraction in the preterm infant are associated with intraventricular hemorrhage and hemorrhagic parenchymal infarction but not periventricular leukomalacia. *Pediatr Res*. 56:2004; 111–116.
 67. Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C and Volpe JJ: Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr*. 143:2003; 171–179.
 68. Hegyi T, Carbone MT and Anwar M, et al.: Blood pressure ranges in premature infants. I. The first hours of life. *J Pediatr*. 124:1994; 627–633.
 69. Nuntarumit P, Yang W and Bada-Ellzey HS: Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol*. 26:1999; 981–996.
 70. Kluckow M and Evans N: Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr*. 129:1996; 506–512.
 71. Lopez SL, Leighton JO and Walther FJ: Supranormal cardiac output in the dopamine- and dobutamine-dependent preterm infant. *Pediatr Cardiol*. 18:1997; 292–296.
 72. Plady P, Wodey E, Beuchee A, Branger B and Betremieux P: Left ventricle output and mean arterial blood pressure in preterm infants during the 1st day of life. *Eur J Pediatr*. 158:1999; 817–824.
 73. Munro MJ, Walker AM and Barfield CP: Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics*. 114:2004; 1591–1596.
 74. Miall-Allen VM, de Vries LS and Whitelaw AG: Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child*. 62:1987; 1068–1069.
 75. Hernandez MJ, Brennan RW and Bowman GS: Autoregulation of cerebral blood flow in the newborn dog. *Brain Res*. 184:1980; 199–201.
 76. Hunt RW, Evans N, Rieger I and Kluckow M: Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr*. 145:2004; 588–592.
 77. Low JA, Froese AB, Galbraith RS, Smith JT, Sauerbrei EE and Derrick EJ: The association between preterm newborn hypotension and hypoxemia and outcome during the first year. *Acta Paediatr*. 82:1993; 433–437.
 78. Martens SE, Rijken M and Stoelhorst GM, et al.: Follow-up project on prematurity TN. Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants? *Early Hum Dev*. 75:2003; 79–89.
 79. Goldstein RF, Thompson Jr, Oehler JM and Brazy JE: Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 95:1995; 238–243.
 80. Low JA, Froese AB, Smith JT, Galbraith RS, Sauerbrei EE and Karchmar EJ: Hypotension and hypoxemia in the preterm newborn during the four days following delivery identify infants at risk of echosonographically demonstrable cerebral lesions. *Clin Invest Med — Medecine Clinique et Experimentale*. 15:1992; 60–65.
 81. Lou HC, Lassen NA and Friis-Hansen B: Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr*. 94:1979; 118–121.
 82. Evans N, Kluckow M, Simmons M and Osborn D: Which to measure, systemic or organ blood flow? Middle cerebral artery and superior vena cava flow in very preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 87:2002; F181–F184.
 83. Evans N and Kluckow M: Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 75:1996; F183–F186.
 84. Osborn D, Evans N and Kluckow M, et al.: Left ventricular contractility in extremely premature infants in the first day and response to inotropes. *Pediatr Res*. 61:2007; 335–340.

85. Gaytan Becerril A, Olvera Hidalgo C, Vieto Rodriguez EE, Chavez Angeles DS and Elena Salas M: [Cardiac index, oxygen and serum lactate consumption in infants with hypovolemic and septic shock]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 37:1980; 11–22.
86. Osborn DA and Evans N: Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; CD002056.
87. Osborn DA and Evans N: Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD002055.
88. Rabe H, Reynolds G and Diaz-Rossello J: Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD003248.
89. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M and Oh W: Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 117:2006; 1235–1242.
90. Fowlie PW and Davis PG: Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD000174.
91. Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA and van de Bor M: Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Paediatr.* 91:2002; 440–446.
92. Benders MJ, van de Bor M and van Bel F: Doppler sonographic study of the effect of indomethacin on cardiac and pulmonary hemodynamics of the preterm infant. *Eur J Ultrasound.* 9:1999; 107–116.
93. Yanowitz TD, Yao AC, Werner JC, Pettigrew KD, Oh W and Stonestreet BS: Effects of prophylactic low-dose indomethacin on hemodynamics in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 132:1998; 28–34.
94. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P and Edwards AD: Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 47:2000; 36–42.
95. Osborn DA, Evans N and Kluckow M: Effect of early targeted indomethacin on the ductus arteriosus and blood flow to the upper body and brain in the preterm infant. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 88:2003; F477–F482.
96. Clyman RI: Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr.* 128:1996; 601–607.
97. Shah SS and Ohlsson A: Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD004213.
98. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M and Tosoletto C: Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 131:1997; 549–554.
99. Romagnoli C, De Carolis MP and Papacci P, et al.: Effects of prophylactic ibuprofen on cerebral and renal hemodynamics in very preterm neonates. *Clin Pharmacol Ther.* 67:2000; 676–683.
100. Naulaers G, Delanghe G and Allegaert K, et al.: Ibuprofen and cerebral oxygenation and circulation. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 90:2005; F75–F76.
101. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D and Rubaltelli FF: Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 135:1999; 733–738.
102. Barr PA, Bailey PE, Summers J and Cassidy G: Relation between arterial blood pressure and blood volume and effect of infused albumin in sick preterm infants. *Pediatrics.* 60:1977; 282–289.
103. Bauer K, Linderkamp O and Versmold HT: Systolic blood pressure and blood volume in preterm infants. *Arch Dis Child.* 69:1993; 521–522.
104. Pladys P, Wodey E, Betremieux P, Beuchee A and Ecoffey C: Effects of volume expansion on cardiac output in the preterm infant. *Acta Paediatr.* 86:1997; 1241–1245.
105. Bignall S, Bailey PC, Bass CA, Cramb R, Rivers RP and Wadsworth J: The cardiovascular and oncotic effects of albumin infusion in premature infants. *Early Hum Dev.* 20:1989; 191–201.
106. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M and Kuban KC: Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr.* 116:1990; 942–949.
107. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G and Albumin R: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD001208.
108. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R and Investigators SS: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 350:2004; 2247–2256.

109. So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW and Cheung KL: Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 76:1997; F43–F46.
110. Lynch SK, Stone CS, Graeber J and Polak MJ: Colloid vs. crystalloid therapy for hypotension in neonates. *Pediatr Res.* 51:2002; 384A.
111. Emery EF, Greenough A and Gamsu HR: Randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child.* 67:1992; 1185–1188.
112. Oca MJ, Nelson M and Donn SM: Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol.* 23:2003; 473–476.
113. Gill AB and Weindling AM: Randomised controlled trial of plasma protein fraction versus dopamine in hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child.* 69:1993; 284–287.
114. Osborn D, Evans N and Kluckow M: Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr.* 140:2002; 183–191.
115. Seri I and Evans J: Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr.* 13:2001; 116–123.
116. Seri I: Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol.* 6:2001; 85–95.
117. Friedman WF, Pool PE, Jacobowitz D, Seagren SC and Braunwald E: Sympathetic innervation of the developing rabbit heart. Biochemical and histochemical comparisons of fetal, neonatal, and adult myocardium. *Circ Res.* 23:1968; 25–32.
118. Seri I: Cardiovascular, renal and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr.* 126:1995; 333–344.
119. Gill AB and Weindling AM: Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. *Arch Dis Child.* 68:1993; 17–21.
120. Dempsey EM and Barrington KJ: Diagnostic criteria and therapeutic interventions for the hypotensive very low birth weight infant. *J Perinatol.* 26:2006; 677–681.
121. Barrington K and Chan W: The circulatory effects of epinephrine infusion in the anesthetized piglet. *Pediatr Res.* 33:1993; 190–194.
122. Barrington KJ, Finer NN and Chan WK: A blind, randomized comparison of the circulatory effects of dopamine and epinephrine infusions in the newborn piglet during normoxia and hypoxia. *Crit Care Med.* 23:1995; 740–748.
123. Heckmann M, Trotter A, Pohlandt F and Lindner W: Epinephrine treatment of hypotension in very low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 91:2002; 566–570.
124. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gaya F, Quero J and Cabanas F: Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics.* 115:2005; 1501–1512.
125. Noori, S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B and Seri I: Hemodynamic changes following low-dose hydrocortisone administration in vasopressor-treated neonates. *Pediatrics.* 118:2006; 1456–1466.
126. Cuevas L, Yeh TF, John EG, Cuevas D and Plides RS: The effect of low-dose dopamine infusion on cardiopulmonary and renal status in premature newborns with respiratory distress syndrome. *Am J Dis Child.* 145:1991; 799–803.
127. Lundstrom K, Pryds O and Greisen G: The haemodynamic effects of dopamine and volume expansion in sick preterm infants. *Early Hum Dev.* 57:2000; 157–163.
128. Barrington K and Brion LP: Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD003213.
129. DiSessa TG, Leitner M, Ti CC, Gluck L, Coen R and Friedman WF: The cardiovascular effects of dopamine in the severely asphyxiated neonate. *J Pediatr.* 99:1981; 772–776.
130. Perez CA, Reimer JM, Schreiber MD, Warburton D and Gregory GA: Effect of high-dose dopamine on urine output in newborn infants. *Crit Care Med.* 14:1986; 1045–1049.
131. Ruffolo Jr RR, Spradlin TA, Pollock GD, Waddell JE and Murphy PJ: Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 219:1981; 447–452.
132. Devictor D, Verlhac S, Pariente D and Huault G: [Hemodynamic effects of dobutamine in asphyxiated newborn infants]. *Arch Fr Pediatr.* 45:1988; 467–470.
133. Martinez AM, Padbury JF and Thio S: Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics.* 89:1992; 47–51.
134. Stopfkuchen H, Schranz D, Huth R and Jungst BK: Effects of dobutamine on left ventricular performance in newborns as determined by systolic time intervals. *Eur J Pediatr.* 146:1987; 135–139.
135. Driscoll DJ, Gillette PC, Lewis RM, Hartley CJ and Schwartz A: Comparative hemodynamic effects of isoproterenol, dopamine, and dobutamine in the newborn dog. *Pediatr Res.* 13:1979; 1006–1009.

136. Deloof E, Devlieger H, Van Hoestenbergh R, Van den berghe K, Daenen W and Gewilleg M: Management with a staged approach of the premature hydropic fetus due to complete congenital heart block. *Eur J Pediatr.* 156:1997; 521-523.
137. Kantoch MJ, Qurashi MM, Bulbul ZR and Gorgels AP: A newborn with a complex congenital heart disease, atrioventricular block, and torsade de pointes ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 21:1998; 2664-2667.
138. Liu YL: [Isoproterenol in the treatment of fulminating meningococemia in children complicated by shock. An analysis of 181 cases]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 214:1974; 766-770.
139. Quek SC, Low KT, Sim EK and Joseph R: A case report on the perinatal management of a 30-week preterm baby with congenital complete heart block. *Ann Acad Med Singapore.* 29:2000; 510-513.
140. Wood DW, Downes JJ, Scheinkopf H and Lecks HI: Intravenous isoproterenol in the management of respiratory failure in childhood status asthmaticus. *J Allergy Clin Immunol.* 50:1972; 75-81.
141. Drummond WH: Use of cardiogenic therapy in the management of infants with pphn. *Clin Perinatol.* 11:1984; 715-728.
142. Kulik TJ and Lock JE: Pulmonary vasodilator therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol.* 11:1984; 693-701.
143. Derleth DP: Clinical experience with norepinephrine infusions in critically ill newborns. *Pediatr Res.* 41:1997; 145A.
144. Greenough A and Emery EF: Randomized trial comparing dopamine and dobutamine in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 152:1993; 925-927.
145. Hentschel R, Hensel D, Brune T, Rabe H and Jorch G: Impact on blood pressure and intestinal perfusion of dobutamine or dopamine in hypotensive preterm infants. *Biol Neonate.* 68:1995; 318-324.
146. Klarr JM, Faix RG, Pryce CJ and Bhatt-Mehta V: Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 125:1994; 117-122.
147. Miall-Alten VM and Whitelaw AG: Response to dopamine and dobutamine in the preterm infant less than 30 weeks gestation. *Crit Care Med.* 17:1989; 1166-1169.
148. Roze JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M and Mouzard A: Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child.* 69:1993; 59-63.
149. Ruelas-Orozco G and Vargas-Origel A: Assessment of therapy for arterial hypotension in critically ill preterm infants. *Am J Perinatol.* 17:2000; 95-99.
150. Phillipois EZ and Robertson MA: A randomized double blinded controlled trial of dopamine vs epinephrine for inotropic support in premature infants < 1750 grams. *Pediatr Res.* 47:2000; 425A.
151. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J and Cabanas F: Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics.* 117:2006; e1213-e1222.
152. Klitzner TS, Shapir Y, Ravin R and Friedman WF: The biphasic effect of amrinone on tension development in newborn mammalian myocardium. *Pediatr Res.* 27:1990; 144.
153. Binah O and Legato MJ, et al.: Developmental changes in the cardiac effects of amrinone in the dog. *Circ Res.* 52:1983; 747-752.
154. Akjita T, Joyner RW, Lu C, Kumar R and Hartzell HC: Developmental changes in modulation of calcium currents of rabbit ventricular cells by phosphodiesterase inhibitors. *Circulation.* 90:1994; 469-478.
155. Paradisis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D and McLachlan AJ: Pilot study of milrinone for low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr.* 148:2006; 306-313.
156. Paradisis M, Jiang X, McLachlan AJ, Evans N, Kluckow M and Osborn D, et al.: Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 92:2007; 204-209.
157. Paradisis M, Evans NJ, Kluckow MR and Osborn DA: Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2007; Abstract 752932.
158. Roberts D and Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 3:2006; CD004454.
159. Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE and Hansen TN: Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics.* 95:1995; 845-850.
160. Efird MM, Heerens AT, Gordon PV, Bose CL and Young DA: A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 25:2005; 119-124.

161. Gaissmaier RE and Pohlandt F: Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr*. 134:1999; 701–705.
162. Gerstmann D, S.M and Stoddard R, et al.: Cardiovascular instability (cvi) in ventilated neonates: a double-blind controlled trial of hydrocortisone supplementation. *Pediatr Res*. 43:1998; 198A.
163. Osiovič H, Phillipos EZ and Lemke RP: A short course of hydrocortisone in hypotensive neonates < 1250 g in the first 24 hours of life: A randomized, double blind controlled trial. *Pediatr Res*. 47:2000; 422A.
164. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, Chan HB, Lam CW, Lee BS and Fok TF: A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics*. 117:2006; 367–375.
165. Halliday HL, Ehrenkranz RA and Doyle LW: Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD001146.
166. Evans N: Cardiovascular effects of dexamethasone in the preterm infant. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 70:1994; F25–F30.
167. Bourchier D and Weston PJ: Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 76:1997; F174–F178.
168. Subhedar NV and Shaw NJ: Changes in oxygenation and pulmonary haemodynamics in preterm infants treated with inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 77:1997; F191–F197.
169. Desandes R, Desandes E, Droule P, Didier F, Longrois D and Hascoet JM: Inhaled nitric oxide improves oxygenation in very premature infants with low pulmonary blood flow. *Acta Paediatr*. 93:2004; 66–69.
170. Barrington K and Finer N: Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD000509.
171. Ballard RA, Truog WE and Cnaan A, et al.: Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 355:2006; 343–353.
172. Kinsella JP, Cutter GR and Walsh WF, et al.: Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med*. 355:2006; 354–364.
173. Subhedar NV, Ryan SW and Shaw NJ: Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 77:1997; F185–F190.
174. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G and Srisuparp P: Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 349:2003; 2099–2107.
175. Field D, Elbourne D and Truesdale A, et al.: Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: the innovo multicentre randomised controlled trial. *Pediatrics*. 115:2005; 926–936.
176. Hascoet JM, Fresson J and Claris O, et al.: The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr*. 146:2005; 318–323.
177. Kinsella JP, Walsh WF and Bose CL, et al.: Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: A randomised controlled trial. *Lancet*. 354:1999; 1061–1065.
178. NINOS: Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. The Franco-Belgium collaborative no trial group. *Lancet*. 354:1999; 1066–1071.
179. Van Meurs KP, Wright LL and Ehrenkranz RA, et al.: Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med*. 353:2005; 13–22.
180. Evans N, Klückow M and Currie A: Range of echocardiographic findings in term neonates with high oxygen requirements. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 78:1998; F105–F111.
181. Van Bel F and Walther FJ: Myocardial dysfunction and cerebral blood flow velocity following birth asphyxia. *Acta Paediatr Scand*. 79:1990; 756–762.
182. Kecskes Z, Kent A and Reynolds G: Treatment of pulmonary hypertension with Sildenafil in a neonate with spondyloepiphyseal dysplasia congenital. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 19:2006; 579–582.
183. Evans N: Volume expansion during neonatal intensive care: Do we know what we are doing? *Semin Neonatol*. 8:2003; 315–323.
184. Lokesh L, Kumar P, Murki S and Narang A: A randomized controlled trial of sodium bicarbonate in neonatal resuscitation-effect on immediate outcome. *Resuscitation*. 60:2004; 219–223.

185. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA and Wu PY: Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr.* 107:1985; 781–785.
186. Evans N and Kluckow M: Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 74:1996; F88–F94.
187. Finer NN and Barrington KJ: Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD000399.
188. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME and Sola A: Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics.* 117:2006; 1077–1083.
189. Fiddler GI, Chatrath R, Williams GJ, Walker DR and Scott O: Dopamine infusion for the treatment of myocardial dysfunction associated with a persistent transitional circulation. *Arch Dis Child.* 55:1980; 194–198.
190. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S and Whyte HE: Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care.* 21:2006; 217–222.
191. Ostrea EM, Villanueva-Uy ET, Natarajan G and Uy HG: Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Pathogenesis, etiology, and management. *Paediatr Drugs.* 8:2006; 179–188.
192. Sparrow A and Willis F: Management of septic shock in childhood. *Emerg Med Australas.* 16:2004; 125–134.
193. Carcillo JA and Fields AI: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med.* 30:2002; 1365–1378.
194. Rivers E, Nguyen B and Havstad S, et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 345:2001; 1368–1377.
195. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME and Orr RA: Early reversal of pediatric–neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics.* 112:2003; 793–799.
196. Haque K and Mohan P: Pentoxifylline for neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD004205.
197. Lauterbach R and Zembala M: Pentoxifylline reduces plasma tumour necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis. *Eur J Pediatr.* 155:1996; 404–409.
198. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, Ksycinski W, Helwich E and Zembala M: Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med.* 27:1999; 807–814.
199. Gronlund JU, Korvenranta H, Kero P, Jalonen J and Valimaki IA: Elevated arterial blood pressure is associated with peri-intraventricular haemorrhage. *Eur J Pediatr.* 153:1994; 836–841.
200. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Huppi PS and Volpe JJ: Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics.* 115:2005; 286–294.
201. Bejar RF, Vaucher YE, Benirschke K and Berry CC: Postnatal white matter necrosis in preterm infants. *J Perinatol.* 12:1992; 3–8.
202. Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C and McIntosh N: Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev.* 56:1999; 151–165.
203. D'Souza SW, Janakova H and Minors D, et al.: Blood pressure, heart rate, and skin temperature in preterm infants: associations with periventricular haemorrhage. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed.* 72:1995; F162–F167.
204. Watkins AM, West CR and Cooke RW: Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev.* 19:1989; 103–110.
205. Weindling AM, Wilkinson AR, Cook J, Calvert SA, Fok TF and Rochefort MJ: Perinatal events which precede periventricular haemorrhage and leukomalacia in the newborn. *BJOG.* 92:1985; 1218–1223.
206. Dammann O, Allred EN, Kuban KC, Van Marter LJ, Pagano M, Sanocka U and Leviton A: Developmental epidemiology N. Systemic hypotension and white-matter damage in preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 44:2002; 82–90.
207. de Vries LS, Regev R, Dubowitz LM, Whitelaw A and Aber VR: Perinatal risk factors for the development of extensive cystic leukomalacia. *Am J Dis Child.* 142:1988; 732–735.

Раздел V

Кардиология

World peace!

World peace!

Глава 14

Встречаемость врожденных пороков сердца

Joel I. Brenner

Введение

Встречаемость врожденных сердечно-сосудистых аномалий

Встречаемость синдрома гипоплазии левых отделов сердца

Влияние пренатальной диагностики

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Технологические достижения сыграли существенную роль в развитии детской кардиологии. В начале XX в. изучение ВПС переместилось из патологоанатомического отделения в лаборатории катетеризации сердца и эхокардиографии, а ныне — в лабораторию молекулярной биологии. Несомненно, представления о природе ВПС и понимание их этиологических механизмов в процессе эволюции значительно продвинулись вперед. Вместе с технологиями, позволяющими поставить детальный топический диагноз, основанный на инвазивных, а ныне неинвазивных методах исследования, произошла эволюция в сознании врачей, которая привела к пониманию, что существует возможность предоставления медицинской помощи *всем* детям самого разного возраста со сложными внесердечными врожденными пороками развития и хромосомными аномалиями, не приводящими к летальному исходу.

Следующим этапом было появление возможности внести изменения в естественное течение серьезных аномалий развития, которые приводили к инвалидизации и преждевременной смерти. Внедрение в 1945 г. паллиативной операции Блэлока–Тауссиг открыло эру терапевтических вмешательств, при которых осуществляется коррекция на открытом сердце даже сложных пороков у детей старшего, а теперь — и младшего возраста. Последним этапом этой эволюции стал процесс понимания влияния генетических факторов и факторов окружающей среды на возникновение пороков сердца и иных врожденных дефектов развития. Это последнее достижение одинаково вдохновило и клиницистов, и ученых, т.к. появилась возможность предотвращать наиболее часто встречающиеся врожденные пороки, которые являются основной причиной детской смертности, ассоциированной с аномалиями развития.

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ВРОЖДЕННЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ АНОМАЛИЙ

Для оптимального расчета необходимо внимательно определить и педантично изучить как *числитель* (лиц с изучаемой болезнью), так и *знаменатель* (всю когорту лиц). За последние 50 лет встречаемость ВПС была описана рядом исследователей, которые использовали разнообразные методологические подходы.

Основу всех исследований заложила опубликованная в 1971 г. работа Mitchell и соавт. [1]. С использованием данных NICHD была изучена когорта из 56 109 доношенных детей, обследованных при рождении, в возрасте 4 мес, 1 года и 7 лет. Аномалии сердца были *подтверждены* с помощью катетеризации сердца, операции или при аутопсии у 272 детей, были *занидозрены* при клиническом обследовании у 222 других детей. Частота ВПС составила 8,8 случая на 1000 новорожденных.

Программа New England Regional Infant Cardiac Program (NERICP), проводимая с 1968 по 1977 г., представляла собой первую в США крупномасштабную, многоцентровую попытку вычислить частоту ВПС в определенном географическом регионе [2]. В этом исследовании встречаемость значительных ВПС должны были подтвердить с помощью катетеризации сердца, хирургической операции или при аутопсии, проведенных в одном крупном региональном исследовательском центре. Из данного исследования были исключены дети, состояние которых оценивали как легкое либо крайне тяжелое. Детей с клинически легкими формами заболевания в региональные центры не направляли, или дети, направленные туда для включения в реестр, не нуждались в инвазивных методах диагностики. Детей с нераспознанным в родильном доме критическим ВПС или с анеуплоидией и сопровождающими ее мальформациями сердца и других органов также в эти центры не направляли, поэтому сведения о них не были включены в реестр для изучения встречаемости ВПС. Фактически, как полагает Fyler [2], из числа новорожденных с синдромом Дауна на освидетельствование было направлено не более 50%, особенно в первые годы исследования. При данном методе выявления случаев представленная частота ВПС в NERICP составила 2,4 случая на 1000 новорожденных.

В популяционном исследовании Fixler и соавт. [3] в течение 13 лет изучали встречаемость ВПС в округе Даллас штата Техас, США. За этот промежуток времени в округе Даллас произошло 380 151 роды, у 2509 живорожденных были обнаружены ВПС, что соответствует частоте 6,6 случая на 1000 новорожденных. Почти 50% этих случаев были подтверждены только клиническим исследованием, а частота более серьезных пороков (подтвержденных катетеризацией сердца, операций или при аутопсии) составляла 3,1 случая на 1000 новорожденных. В данное исследование пытались включить детей с наиболее ярко выраженными пороками, которые умерли до установления клинического диагноза и лечение которых могло быть начато в региональном центре. За 4 года наблюдения умерли от пороков сердца 5,6% новорожденных детей (диагноз был подтвержден только при аутопсии).

Эти данные были схожи с результатами, полученными в исследовании Baltimore–Washington Infant Study (BWIS) [4]. Более того, в конце исследования в Далласе (1980–1984 гг.) произошло заметное улучшение диагностики по сравнению с началом в 1971–1975 гг. Исследование BWIS было начато в то время, когда в клиническую педиатрическую практику в конце XX в. стали внедрять наиболее мощные диагности-

ческие инструменты. Двухмерная ЭхоКГ оказала огромное влияние на возможность не только диагностировать наиболее серьезные ВПС, но также точно подтверждать наличие легких дефектов сердца после внедрения в практику в конце 1980-х гг. цветового доплеровского картирования. BWIS пока остается самым крупным исследованием ВПС по принципу «случай–контроль» из тех, что были проведены в США. Под руководством Charlotte Ferencz 6 региональных педиатрических кардиологических центров и 53 местных родильных дома зарегистрировали с 1981 по 1989 г. 4390 детей с ВПС и 3572 ребенка из контрольной группы, отобранных из 906 626 живорожденных [5, 6]. Целью данного исследования было объединить усилия клиницистов и ученых, занимающихся различными дисциплинами, чтобы стимулировать дискуссию и дать возможность разработать гипотезу о влиянии на развитие ВПС генетических факторов, а также факторов окружающей среды. Полное выявление случаев было приоритетным, для этого вели поиск случаев рождения и записей о смерти детей с ВПС в местных родильных домах, изучали статистику естественного движения народонаселения и все зарегистрированные случаи. Уникальность исследования BWIS заключалась в репрезентативной популяции, состоящей из 3572 детей без ВПС.

Шесть наиболее распространенных анатомических аномалий составляют 57% всех случаев (табл. 14–1). Мембранозный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) был наиболее частой изолированной аномалией, за ней следовал мышечный ДМЖП; оба эти порока

ТАБЛИЦА 14–1 Врожденные аномалии сердца по данным исследования BWIS (1981–1989 гг.)

Анатомическая аномалия	Количество случаев	Частота на 1000 новорожденных
Дефект межжелудочковой перегородки мембранозный	895	0,987
Дефект межжелудочковой перегородки мышечный	429	0,473
Стеноз клапана легочной артерии	341	0,378
Дефект атриовентрикулярной перегородки	320	0,353
Тетрада Фалло	296	0,326
Дефект межпредсердной перегородки	291	0,321
Транспозиция магистральных артерий	239	0,264
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	162	0,178
Аномалии расположения сердца	131	0,144
Коарктация аорты	126	0,139
Открытый артериальный проток	80	0,088
Клапанный аортальный стеноз	74	0,081
Двухстворчатый аортальный клапан	67	0,074
Тотальный аномальный дренаж легочных вен	60	0,066
Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой или без нее	53	0,058
Перерыв дуги аорты	53	0,058
Общий артериальный ствол	44	0,049
Аномалия Эбштейна	43	0,047
Атрезия трехстворчатого клапана	33	0,036
Двуоточный правый желудочек	30	0,033

BWIS — Baltimore–Washington Infant Study.

наблюдались у 30% вошедшей в исследование популяции, при этом частота составляла 1,46 случая на 1000 новорожденных. Стеноз клапана легочной артерии, дефект атриовентрикулярной перегородки, тетрада Фалло и транспозиция магистральных артерий (ТМА) составили прочие часто встречающиеся аномалии, выявленные в детском возрасте. Несколько пунктов заслуживают особого внимания. Цветовое доплеровское картирование потока, добавленное к диагностическим методам в середине 1980-х гг., позволило объяснить «эпидемию» малых мышечных ДМЖП, отмеченных в исследовании BWIS [7].

В исследовании BWIS частота всех ДМЖП возросла с 1,0 до 1,6 случая на 1000 новорожденных с первых 3 лет регистрации до последнего трехлетнего периода. Более того, специалистам пренатальной диагностики ВПС следует обратить внимание на то, что 6 наиболее распространенных пороков сердца имеют общую диагностическую особенность: наличие всех 4 камер сердца, т.е. нормальный четырехкамерный вид не исключает порок сердца. Для более полной пренатальной диагностики ВПС необходимо детализированное и систематическое определение размеров и взаимного расположения крупных сосудов, морфологии атриовентрикулярного клапана, желудочков и венозных соединений, также нужно провести цветовое доплеровское картирование и оценку чресклапанных потоков [8].

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ СИНДРОМА ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

Частота синдрома гипоплазии левых отделов сердца (СГАС) уменьшилась с 66 случаев на 10 000 живорожденных в 1981–1983 гг. до 46 на 10 000 живорожденных в 1987–1989 гг. Частота коарктации аорты снизилась менее значительно: с 76 до 60 случаев на 10 000 живорожденных детей. Оба дефекта характеризуются несоответствием размеров АЖ и ПЖ, которое часто видно пренатально. Нетрудно предположить, что в эру, когда еще не были разработаны успешно выполняемые паллиативные операции или трансплантация сердца в детском возрасте, результаты пренатальной диагностики приводили к прерыванию беременности. С другой стороны, встречаемость ТМА за это время не изменилась, поскольку этот порок реже выявляли пренатально (при нормальном четырехкамерном срезе), а операция предсердного переключения (операция Мастарда или Сеннинга) получила широкое распространение и стала если не идеальной, то основной стратегией лечения таких новорожденных.

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

О влиянии пренатальной диагностики на выявляемость ВПС среди живорожденных можно судить по данным сделанного эпидемиологического клинического исследования некоторых ВПС, проведенного Forrester и Merz на Гавайях с 1986 по 1999 г. [9]. В нем описаны исходы ВПС у 282 900 новорожденных и случаи гибели плодов. Во время исследования 93,4% беременностей закончились рождением живых детей и 6,6% — гибелью плодов (спонтанная гибель *in utero* либо прерывание беременности). Из этой когорты в 5010 случаях (1,77%) был выявлен ВПС. Выявление этих пороков проводили, изучая списки выписанных из стационара пациентов, заключения ЭхоКГ, журналы

регистрации пренатальных диагностических центров, заключения цитогенетических лабораторий, центров консультирования и центров, занимающихся прерыванием беременности. При использовании данной методологии были пропущены нетяжелые случаи ВПС, которые можно наблюдать у пациентов поликлинического звена при факультативных осмотрах (важная подгруппа, когда информация о распространенности должна быть всеобъемлющей). Еще одной особенностью данного исследования было то, что в него включили всех детей с кардиологическими диагнозами (несколькими анатомическими аномалиями развития). Таким образом, ДМЖП (наиболее часто выявляемый порок в исследовании BWIS из-за значительной распространенности малых ДМЖП, обнаруживаемых только при ЭхоКГ у пациентов поликлиник) и в исследовании на Гавайях также оказался наиболее распространенной анатомической аномалией, но по иным причинам. Разумеется, большие ДМЖП были учтены в обоих исследованиях. Однако в исследовании на Гавайях ДМЖП мог быть изолированным дефектом, но его включали в список, поскольку он присутствовал при всех случаях тетрады Фалло, общего артериального ствола, перерыва дуги аорты и в меньшем количестве случаев ТМА, атрезии трехстворчатого клапана и др. Если перечень наблюдений исследования на Гавайях организовать в той же последовательности, как это было сделано в исследовании BWIS (см. табл. 14–1), можно увидеть эти несоответствия (табл. 14–2).

Более того, влияние пренатальной диагностики на частоту СГАС при рождении кажется наиболее очевидным: 8 из 48 случаев закончились прерыванием беременности, а 2 случая — гибелью *in utero*. Этот синдром составляет в фетальных потерях = 21%, что значительно больше, чем при других пороках в данной популяции.

ТАБЛИЦА 14–2. Врожденные аномалии сердца по данным исследования на Гавайях (1986–1999 гг.)

Анатомическая аномалия	Количество случаев	Частота на 1000 новорожденных	Гибель плода	ПБ
Дефект межжелудочковой перегородки	1132	4,00	6 (0,5%)	22 (1,9%)
Стеноз/атрезия клапана легочной артерии	90	0,32	2 (2,2%)	0 (0%)
Дефект атриовентрикулярной перегородки	62	0,22	3 (4,8%)	1 (1,6%)
Тетрада Фалло	107	0,38	0 (0%)	3 (2,8%)
Дефект межпредсердной перегородки	558	1,97	8 (1,4%)	5 (0,9%)
Транспозиция магистральных артерий/двухоточный правый желудочек	111	0,39	2 (1,8%)	5 (4,5%)
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	48	0,17	2 (4,2%)	8 (16,7%)
Кобарктация аорты	67	0,24	2 (3,0%)	0 (0%)
Клапанный аортальный стеноз	34	0,12	1 (2,9%)	0 (0%)
Аномальный дренаж легочных вен (тотальный, частичный)	32	0,13	0 (0%)	0 (0%)
Перерыв дуги аорты	12	0,04	0 (0%)	0 (0%)
Общий артериальный ствол	21	0,07	1 (4,8%)	1 (4,8%)
Аномалия Эбштейна	11	0,04	0 (0%)	1 (9,1%)
Атрезия/стеноз трехстворчатого клапана	40	0,14	0 (0%)	1 (2,5%)
Единственный желудочек	22	0,08	0 (0%)	2 (9,1%)

ПБ — прерывание беременности.

Возможности метода «случай–контроль», использованного в исследовании BWIS, также позволяли осознать, что популяция детей с ВПС отличается от группы контроля не только наличием дефекта сердца. Раньше, когда не всех детей с клиническими проявлениями хромосомных аномалий направляли на обследование в крупные кардиологические центры, влияние генетических факторов на развитие ВПС недооценивали. Дети с анеупloidией составляли < 5% случаев в исследовании NERICP, но = 11% случаев — в исследовании BWIS. В эпоху, предшествовавшую молекулярной биологии, было установлено, что хромосомную аномалию имели 522 (11,9%) новорожденных. Наиболее частыми патологическими состояниями, которые легко диагностировать клинически, являются трисомии по 21, 18 и 13-й парам хромосом, а также синдромы Тернера, транслокации и микроделеции. Если добавить к этому постоянно увеличивающуюся выявляемость генных мутаций при таких синдромах, как синдромы Ди Джорджи (велокардиофациальный синдром), Нунана, Вильямса, Холта–Орама, гетеротоксии и другие, то генетическая природа ВПС начинает превышать 15% [10–12].

При синдроме Ди Джорджи и конотрункальной аномалии с фациальным синдромом отмечается микроделеция одной хромосомы в 22-й паре в локусе 22q11. Частое выявление этой микроделеции поставило синдром микроделеции 22q11 в ряд наиболее распространенных синдромов (= 1 из 4000 живорожденных). Синдром микроделеции 22q11 имеет разнообразные фенотипические проявления [13]. К типичным ВПС, связанным с микроделецией 22q11, относят редко встречающиеся конотрункальные аномалии с высокой вероятностью микроделеции: перерыв дуги аорты (0,058 случая на 1000 живорожденных, из них 57% с синдромом микроделеции 22q11) и общий артериальный ствол (0,049 случая на 1000 живорожденных, из них 35% с синдромом микроделеции 22q11) — и с менее частой микроделецией 22q11: тетрада Фалло (0,032 случая на 1000 живорожденных, из них 16% с синдромом микроделеции 22q11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усовершенствованные лабораторные методики и дальнейшие обследования семей, входящих в группу риска, без сомнения, помогут накопить знания о генетическом вкладе в природу ВПС. Клинические наблюдения помогут выявлять ближайших родственников ребенка с ВПС, имеющих генетический риск, который может когда-нибудь проявиться в различных фенотипах. Так, у детей с диспластическим стенозом клапанов легочной артерии, синдромом Нунана и мутацией гена *PTPN11* можно встретить родственников первой и второй линий родства, имеющих низкий рост и незначительную миопатию перегородки. Это также можно обнаружить в семьях детей с общим артериальным стволом и микроделецией 22q11, матери которых были прооперированы по поводу расщелины твердого неба и имеют ту же микроделецию, но без аномалии сердца. Генетическое влияние на СГАС только начинают понимать, однако данные эпидемиологического исследования BWIS ранее показали, что родственники первой линии родства детей с СГАС подвержены повышенному риску структурных аномалий сердца [14]. Дальнейшие исследования установили более высокую частоту ВПС у родственников первой, второй и даже

третьей линии родства детей с СГАС (что не наблюдалось ни при каком ином ВПС) [15]. Высокая частота семейных случаев патологии левых отделов сердца включает как тяжелые формы СГАС, так и более простые. Сгере и соавт. в своем исследовании пробандов детей с двухстворчатым аортальным клапаном пришли к выводу, что высокая вероятность наследования этой патологии в изучаемой ими когорте детей почти полностью генетически детерминирована [16].

Когда врач выявляет у плода, новорожденного и ребенка младшего возраста ВПС, необходимо вспомнить о возможных внесердечных аномалиях, связанных с данным ВПС, а особенно — о генетических факторах, которые могут играть важную роль в лечении пациента. Выявление любого заболевания сердца, даже наиболее «простого», может иметь значение для его семьи и для близких и дальних родственников. Сотрудничество акушеров, детских кардиологов и генетиков следует продолжать, чтобы разобраться в сложных фенотипических проявлениях ВПС — предложить возможность генотипической идентификации и в итоге — предотвратить наиболее часто встречающиеся аномалии развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell SC, Sellman AH, Westphal MC and Park J: Etiologic correlates in a study of congenital heart disease in 56, 109 births. *Am J Cardiol.* 28:1971; 637–653.
2. Fyler DC: Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics.* 65(suppl):1980; 375–461.
3. Fixler DE, Pastor P, Chamberlin M, Sigman E and Eifler CW: Trends in congenital heart disease in Dallas county births, 1971–1984. *Circulation.* 81:1990; 137–142.
4. Rubin JD, Ferencz C, Brenner JI, Neill CA and Perry LW: Early detection of congenital cardiovascular malformations in infancy. *AJDC.* 141:1987; 1218–1220.
5. Ferencz C, Loffredo CA and Magee CA: Epidemiology of Congenital Heart Disease: The Baltimore–Washington Infant Study, 1981–1989. Mt Kisco, NY: Futura; 1993.
6. Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A and Wilson PD: Genetic and environmental risk factors of Major Cardiovascular Malformations: the Baltimore–Washington Infant Study, 1981–1989. Armonk, NY: Futura; 1997.
7. Martin GR, Perry LW and Ferencz C: Increased prevalence of ventricular septal defect: epidemic or improved diagnosis? *Pediatrics.* 85:1989; 200–203.
8. Lurie IW, Ferencz C and Brenner JI: Heart disease in infancy: a window to the world of fetal cardiology. *Progress in Pediatric Cardiology.* 5:1996; 73–78.
9. Forrester MB and Merz RD: Descriptive epidemiology of selected congenital heart defects. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Hawaii, 1986–1999. 18:2004; 415–424.
10. Goldmuntz E: The genetic contribution to congenital heart disease. *Pediatric Clinics of North America: Elsevier Saunders.* 2004;1721–1737.
11. Belmont JW, Mohapatra B, Towbin JA and Ware SM: Molecular genetics of heterotaxy syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2004; 19:216–220.
12. Megarbane A, Salem N, Stephan E, Ashoush R and Lenoir D, et al.: X-linked transposition of the great arteries and incomplete penetrance among males with a nonsense mutation in ZIC3. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8:704–708.
13. Wilson DJ, Burn J, Scambler P and Goodship J: DiGeorge Syndrome: part of CATCH 22. *J. Med Genet.* 1993; 30:852–856.
14. Brenner JI, Berg KA, Schneider DS, Clark EB and Boughman JA: Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left-heart syndrome. *AJDC.* 1989; 143:1492–1494.
15. Loffredo CA, Chokkalingam A, Sill AM, Boughman JA, Clark EB, Scheel J and Brenner JI: Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. *Am J Med Genet.* 123:2004; 225–230.
16. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shoener K and Benson DW: Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:138–143.

World peace!

Глава 15

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

Mary T. Donofrio

Введение

Внутриутробные факторы, влияющие на развитие ребенка

Неврологическая патология в дооперационном периоде у детей с врожденными пороками сердца

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

Нервно-психические исходы после хирургической коррекции врожденных пороков сердца

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

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

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

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА

Внутриутробный рост плода с ВПС

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

Характеристика фетального кровотока в норме и при патологии

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

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

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

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

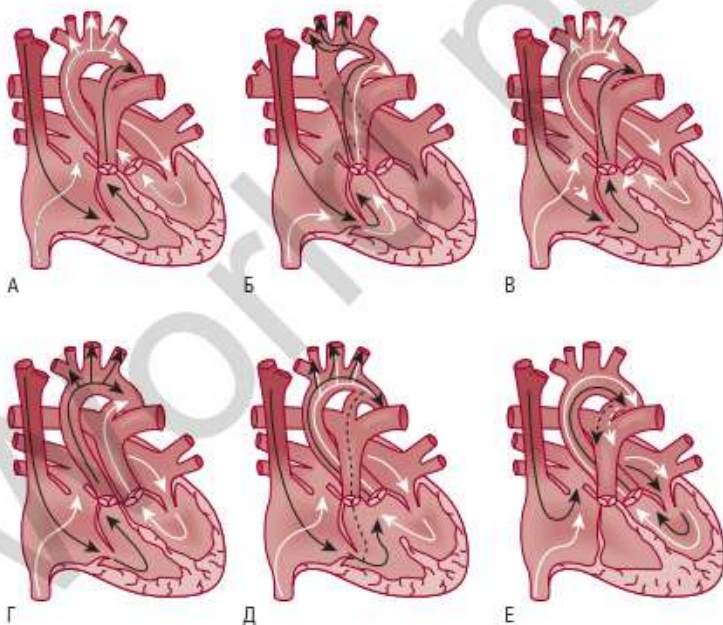


РИС. 15–1 (А) Кровоток плода в норме. (Б) Синдром гипоплазии левых отделов сердца. (В) Обструкция выходного отдела левого желудочка. (Г) Транспозиция магистральных артерий. (Д) Тетрада Фалло. (Е) Синдром гипоплазии правых отделов сердца. Белые стрелки — оксигенированная кровь; черные стрелки — деоксигенированная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

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

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

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

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

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

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

Мозговой кровоток у плодов с ВПС

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

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

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

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

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

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

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

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

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

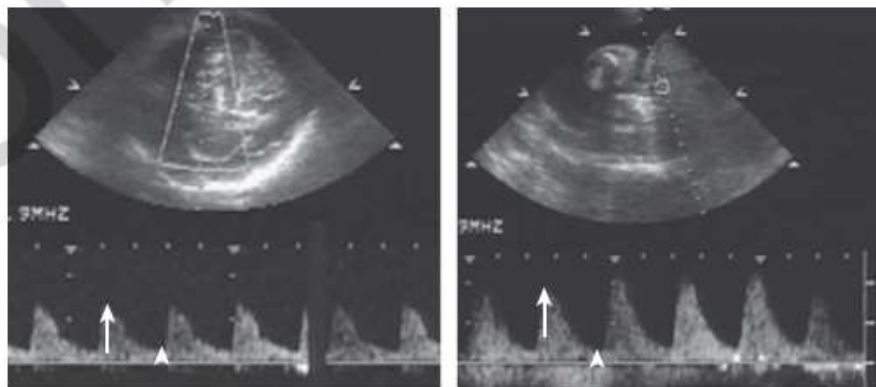


РИС. 15-2 Патологический артериальный МК на ультразвуковой доплерограмме плода с ВПС. Обратите внимание, что церебральный диастолический поток усилен и соотношение скоростей систолического и диастолического потоков в церебральной артерии ниже, чем в пупочной артерии. Стрелка — систолический поток; острие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

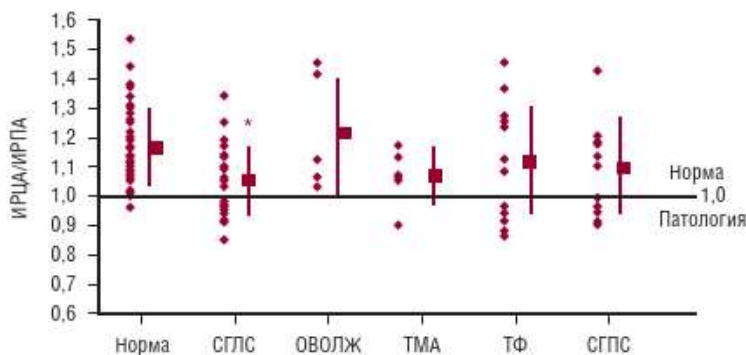
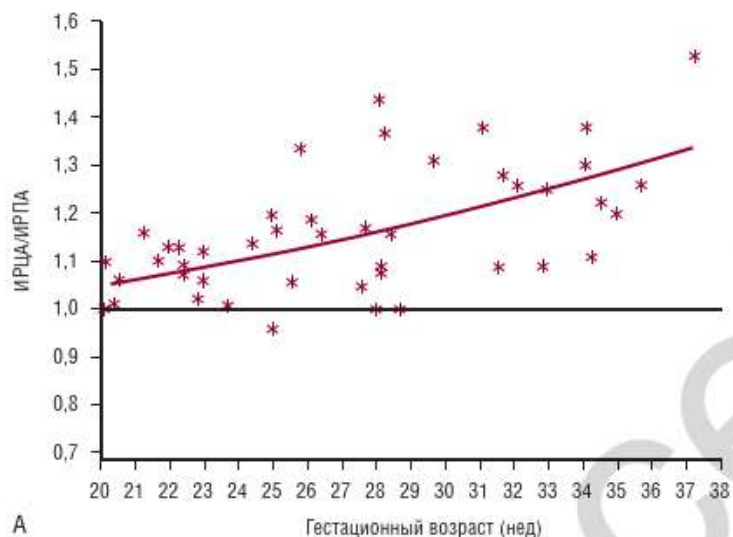


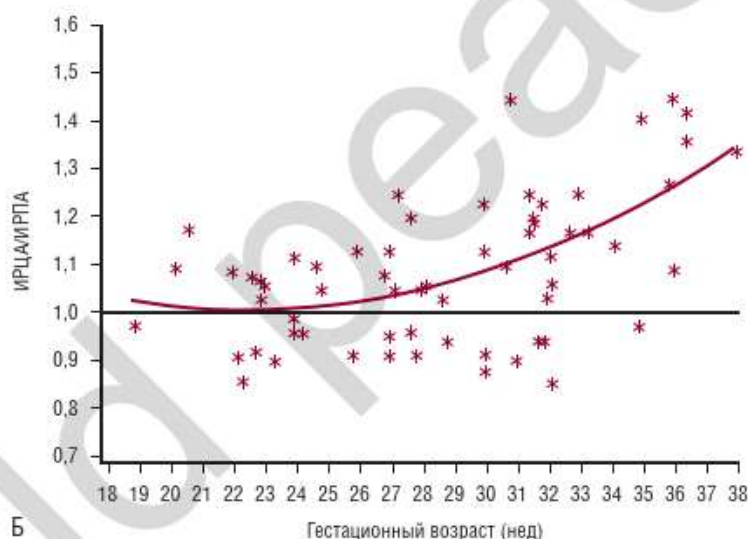
РИС. 15–3 Соотношение индекса резистентности церебральных артерий (ИРЦА) и индекса резистентности пупочной артерии (ИРПА) для плодов без патологии и при ВПС. Для каждой подгруппы показаны точки индивидуальных значений (ромбы) и среднее значение ИРЦА/ИРПА \pm SD (квадраты). * — значимые различия по сравнению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

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

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



А



Б

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

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

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

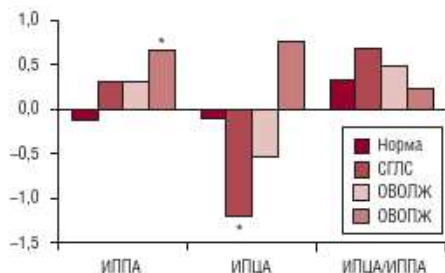


РИС. 15-5 Индексы пульсации церебральных артерий (ИПЦА), индексы пульсации пупочной артерии (ИППА) и Z-шкала отношения ИПЦА/ИППА у здоровых плодов (норма), плодов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца (СГЛС), обструкцией выходного отдела левого желудочка (ОВОЛЖ) и обструкцией выходного отдела правого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

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

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

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

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

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

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

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ В ДООПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Генетические синдромы у детей с ВПС

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

Врожденные структурные аномалии головного мозга у детей с ВПС

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

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

Функциональные неврологические нарушения у детей с ВПС

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

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

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

Дооперационное поражение мозга, вызванное нарушениями гемодинамики

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

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

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

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

Методы мониторинга

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

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

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

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

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

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

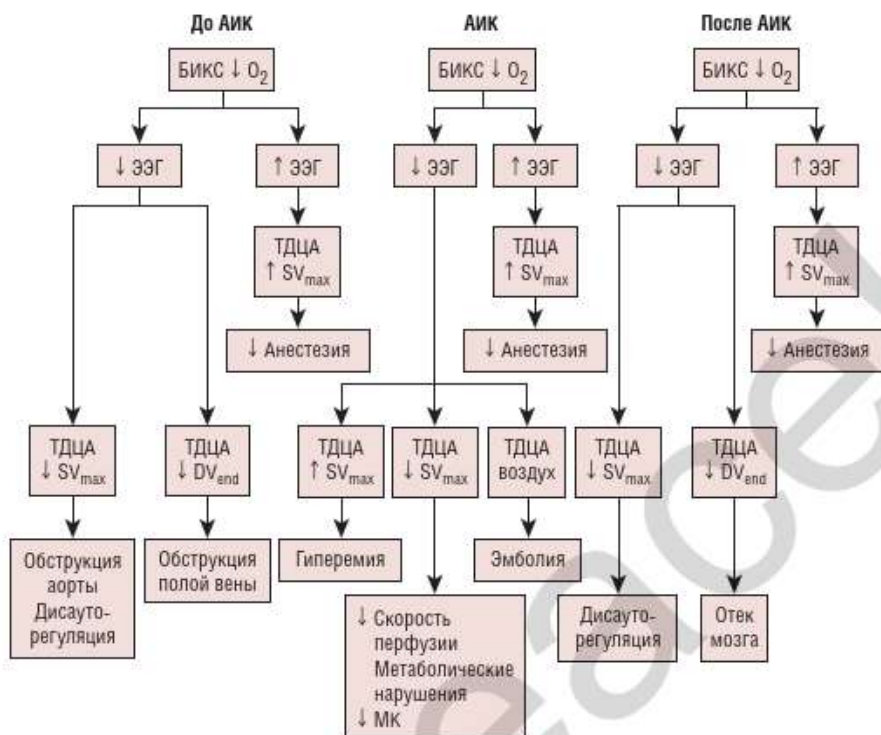


РИС. 15–6 Алгоритм вмешательств во время операции на основе показателей близкой к инфракрасной спектроскопии (БИКС), транскраниальной доплерографии (ТДЦА) и электроэнцефалографии (ЭЭГ). SV_{max} — максимальная скорость систолического потока; DV_{end} — конечная скорость диастолического потока; АИК —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

Интраоперационные факторы, влияющие на исход у детей с ВПС

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

Стратегия коррекции кислотно-основного баланса

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Гемодилюция во время искусственного кровообращения

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

Остановка кровообращения и искусственное кровообращение с низкой объемной скоростью

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

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

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

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

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

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

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

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

Нервно-психические нарушения у детей с ТМА

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

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

Нервно-психические нарушения у детей с единственным желудочком

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

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

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

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

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

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Благодарности

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

ЛИТЕРАТУРА

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

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

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

74. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA and Jonas RA: Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-TGA: the Boston circulatory arrest trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 126:2003; 1385–1396.
75. Wells FC, Coghill S and Caplan HL, et al.: Duration of circulatory arrest does influence the psychological development of children after cardiac operation in early life. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 86:1983; 823–831.
76. Oates R, Simpson J and Turnbull J, et al.: The relationship between intelligence and duration of circulatory arrest with deep hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 110:1995; 786–792.
77. Volpe JJ: Brain injury and infant cardiac surgery: Overview. In: Jones RA, Newburger JW and Volpe JJ (eds). *Brain Injury and Pediatric Cardiac Surgery.* Newton, MA: Butterworth-Heinemann; 1996: 1–10.
78. Ferry PC: Neurologic sequelae of open-heart surgery in children. An irritating question. *Am J Dis Child.* 144:1990; 369–373.
79. Miller G, Eggli KD and Contant C, et al.: Postoperative neurologic complications after open heart surgery on young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 149:1993; 764–768.
80. Miller G, Rodichok LD and Baylen BG, et al.: EEG changes during open heart surgery on infants aged 6 months or less; relationship to early neurologic morbidity. *Ped Neurol.* 10:1994; 124–130.
81. Walsh AZ, Forbes JM, Morrow D and Jonas RA: Neurologic and developmental outcomes following pediatric cardiac surgery. *Nurs Clin of N Am.* 30:1995; 347–364.
82. Wernovsky G, Stiles KM and Gauvreau K, et al.: Cognitive development following the Fontan operation. *Circulation.* 102:2000; 883–889.
83. Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, Jobses DR and Wernovsky G: Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr.* 105:2000; 1082–1089.
84. Goldberg CS, Schwartz EM and Brunberg JA, et al.: Neurodevelopmental outcome of patients after the Fontan operation: a comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr.* 137:2000; 646–652.
85. Hesz N and Clark EB: Cognitive development in transposition of the great vessels. *Arch Dis Children.* 63:1988; 198–200.
86. Newburger JW, Silbert AR, Buckley LP and Fyler DC: Cognitive function and age at repair of transposition of the great arteries in children. *New Engl J Med.* 310:1984; 1495–1499.
87. Hovels-Gurich H, Seghaye MC and Dubritz S: Cognitive and motor development in preschool and school aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 114:1997; 578–585.
88. Uzark K, Lincoln A and Lamberti JJ, et al.: Neurodevelopmental outcomes in children with Fontan repair of functional single ventricles. *Ped.* 101:1998; 630–633.
89. Kern JH, Hinton VJ and Nereo NE, et al.: Early developmental outcome after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ped.* 102:1998; 1148–1152.
90. Forbes JM, Visconti KJ, Bellinger DC, Howe RJ and Jonas RA: Neurodevelopmental outcomes after biventricular repair of congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 123:2002; 631–639.
91. Forbes JM, Visconti KJ, Hancock-Friesen C, Howe RC, Bellinger DC and Jonas RA: Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry. *Circulation.* 106:2002; 195–1102.

Глава 16

Акушерская тактика при врожденных пороках сердца у плода

Heather S. Lipkind • Lynn L. Simpson

Врожденные пороки сердца
 Пренатальная диагностика пороков сердца
 Показания к эхокардиографии плода
 Тактика после диагностики у плода сердечной патологии
 Внесердечные структурные аномалии
 Хромосомные аномалии
 Варианты ведения беременности
 Дородовая тактика
 Тактика во время родов
 Заключение

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Пороки сердца относят к числу наиболее частых и значимых врожденных аномалий. Распространенность ВПС составляет = 5–8 случаев на 1000 живорожденных [1]. Несмотря на то что лишь 50% таких пороков значимы, именно они являются причиной смерти вследствие врожденных аномалий среди младенцев (30%) и детей более старшего возраста (50%) [2]. Таким образом, скрининг на наличие ВПС является важным аспектом пренатального ведения беременных. Проведение рутинного скрининга с помощью УЗИ у пациенток с низким риском и направление пациенток с высоким риском на ЭхоКГ плода — оптимальный подход к выявлению аномалий сердца у ребенка до его рождения.

Ведение пациенток с диагностированным заболеванием сердца плода различается в зависимости от срока гестации, на котором выявлен дефект. Большинство основных аномалий сердца можно выявить во II триместре беременности. Это позволяет акушеру провести дополнительные исследования, такие как кариотипирование плода и скрининг на предмет внесердечных аномалий, направить беременную на генетическую консультацию, к детским кардиологам и детским

кардиохирургам, а также проконсультировать родителей о вариантах ведения беременности. Постановка на учет в высокоспециализированном учреждении с опытными детскими кардиологами — еще одно преимущество раннего пренатального выявления серьезных ВПС.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРОКОВ СЕРДЦА

Большинство беременных в США проходят как минимум одно УЗИ [3]. Медицинские стандарты по УЗИ плода, предложенные American College of Radiology, American Institute of Ultrasound in Medicine и American College of Obstetricians and Gynecologists, включают оценку сердца в четырехкамерной позиции и его оси во время рутинного пренатального УЗИ (рис. 16–1) [4–6], а также предусматривают общую оценку анатомии сердца, его расположения в грудной клетке плода и атриовентрикулярных соединений. Сердце плода лучше всего визуализируется в 18–22 нед беременности (оптимальный срок исследования анатомии плода) [7]. Выявление пороков сердца у плода во II триместре беременности дает акушерам время на проведение консультаций, а пациентам — время на обдумывание сохранения беременности. Несмотря на отсутствие одобрения American College of Obstetricians and Gynecologists, скрининг во II триместре у всех беременных на наличие врожденных заболеваний сердца у плода представляется оправданным подходом.

К сожалению, возможности базовой оценки сердца плода в четырехкамерной позиции варьируют в широком диапазоне. В большом исследовании Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound (RADIUS) женщин из группы низкого риска в США пороки сердца у плода при использовании четырехкамерной позиции были выявлены только в 23% случаев в высокоспециализированных стационарах, в то время как в неспециализированных центрах не было выявлено никаких дефектов до 24 нед гестации [8]. В общей сложности четырехкамерная позиция позволяет диагностировать только 40–50% аномалий



РИС. 16–1 Нормальное сердце плода в апикулярной четырехкамерной позиции. Оба предсердия имеют одинаковый размер, как и оба желудочка. В межпредсердной перегородке визуализируется овальное окно.

сердца в популяции с низким риском [1]. На возможность выявлять пороки сердца внутриутробно влияют многие факторы, включая уровень специалиста, проводящего исследование, опыт врача, интерпретирующего результаты, гестационный возраст плода и его позицию во время исследования, массу тела матери, рубцы у матери после предшествующих операций, объем амниотической жидкости. Кроме того, в четырехкамерной позиции не визуализируются крупные сосуды. Исследования показывают, что визуализация выходных отделов желудочков увеличивает чувствительность скрининга более чем на 60% в популяции с низким риском [9, 10] (рис. 16–2). В популяциях с высоким риском выявление основных аномалий сердца в высокоспециализированных центрах оказалось даже выше [11], однако такое исследование недоступно многим беременным.

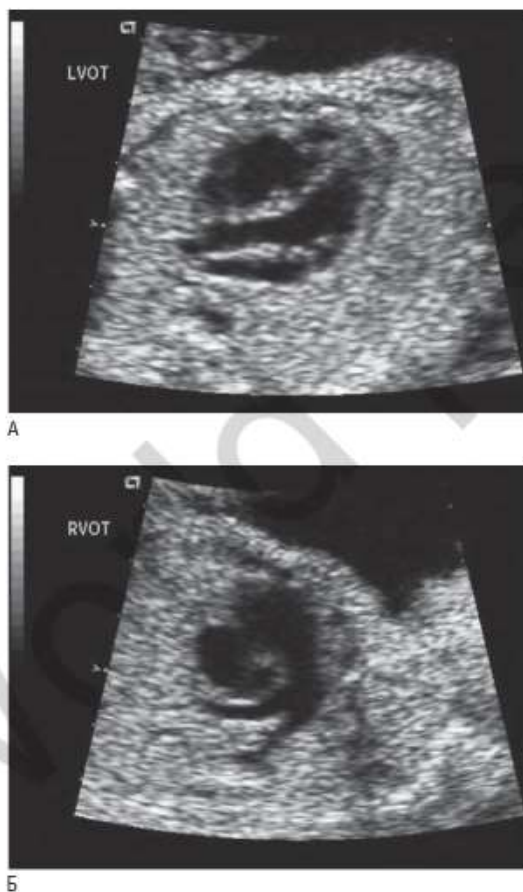


РИС. 16–2 (А) Выходной отдел левого желудочка в продольной проекции. Межжелудочковая перегородка соприкасается со стенкой нисходящего отдела аорты. (Б) Выходной отдел правого желудочка в поперечной проекции. Можно оценить разветвление выходного отдела правого желудочка на артериальный проток и легочную артерию.

К сожалению, большинство ВПС у плода возникает в отсутствие факторов риска. Это является дополнительным аргументом в пользу всеобщего кардиального скрининга во время беременности, а также признания необходимости улучшения качества скрининга.

ПОКАЗАНИЯ К ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПЛОДА

Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology), Американская ассоциация сердца (American Heart Association) и Американское общество эхокардиографии (American Society of Echocardiography) определили показания к ЭхоКГ плода во время беременности (табл. 16–1) [7, 12]. Отягощенный семейный анамнез по порокам сердца — частое показание к ЭхоКГ. Обычно эти патологии имеют низкую вероятность повторения (1–3%), однако риск может повыситься до 5–15%, если несколько братьев или сестер либо их родители имели ВПС [13]. Несмотря на выявление факторов высокого риска ВПС, более 90% дефектов сердца наблюдаются во время беременности с низким риском [14]. Интересно, что выявление патологии сердца во время рутинного акушерского УЗИ стало наиболее частой причиной направления на ЭхоКГ плода и предиктором врожденных заболеваний сердца [13]. ЭхоКГ плода — это расширенное исследование сердца с использованием М-режима, цветовой и импульсной доплерографии. Во время исследования изучают анатомию сердца плода, выявляют дефекты и более полно оценивают патологию и ее влияние на функции сердца.

Увеличенное воротниковое пространство у плода — недавно введенное показание к ЭхоКГ. Воротниковое пространство — пространство между кожей и спинным мозгом, визуализируемое в I триместре беременности [15]. Толщину воротникового пространства в основном оценивают в сочетании с уровнями маркеров в плазме матери при скрининге анеуплоидии, однако увеличенное воротниковое пространство само по себе ассоциируется с нарушениями развития плода, включая врожденные заболевания сердца (рис. 16–3).

По сравнению с данными первых исследований в конце 1990-х гг. диагностическая ценность взаимосвязи толщины воротникового пространства и основных пороков сердца неуклонно снижается (табл. 16–2). В исследовании First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) изучали большую неселективную популяцию и определя-

ТАБЛИЦА 16–1 Показания к эхокардиографии плода [7, 12]

Патология сердца при рутинном акушерском УЗИ
Тахикардия, брадикардия плода или персистирующие нарушения ритма при клиническом УЗИ
Врожденные заболевания сердца у родителей, сестер или братьев либо родственников первой линии родства
Сахарный диабет у матери
Системная красная волчанка у матери
Тератогенные воздействия в I триместре беременности
Другие системные аномалии у плода: хромосомные, структурные, увеличенная толщина воротникового пространства
Применение трансплacentарной терапии или указание в анамнезе на значимые, но неустойчивые аритмии

УЗИ — ультразвуковое исследование.



РИС. 16–3 УЗИ плода в возрасте 11 нед с увеличенным до 2,4 мм воротниковым пространством.

ли риск в I и II триместрах беременности по толщине воротникового пространства во время I триместра, используя оборудование с недостаточными характеристиками для скрининга тяжелых ВПС [16]. Однако толщина воротникового пространства, составляющая более двух медиан, была индикатором дефектов в = 20% случаев серьезных аномалий сердца, обнаруженных в данной группе. Хотя большинство врожденных заболеваний сердца возникает при нормальной толщине воротникового пространства, ее увеличение является обязательным показанием к ЭхоКГ плода.

Результаты ЭхоКГ плода очень важны для ведения беременности плодом с диагностированным пороком. Определение тяжести патологии сердца может помочь в выборе стационара. Например, выявление небольшого дефекта межжелудочковой перегородки может позволить пациентке обратиться в государственную больницу, а не в специализированный центр. Тип аномалии сердца может помочь при консультировании пациенток о вероятности хромосомных аномалий и связанных с ними генетических синдромах. Сложные аномалии сердца часто приводят к нарушениям гемодинамики и водянке плода, поэтому при ведении беременности с такой патологией рекомендуется проведение серии ЭхоКГ для мониторинга прогрессирующих нарушений.

ТАКТИКА ПОСЛЕ ДИАГНОСТИКИ У ПЛОДА СЕРДЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Оптимальная тактика при врожденных заболеваниях плода включает привлечение к лечению многопрофильной команды, состоящей из акушера, генетика, неонатолога, детских кардиолога и кардиохирурга. В идеале такой многопрофильный подход должен обеспечить пациентку и ее семью полной информацией в оперативном порядке.

При обнаружении у плода аномалий сердца следует ответить на несколько важных вопросов. Простая или сложная аномалия? Изолированная или связана с другими отклонениями? Нормальный ли у плода кариотип? Приводит ли аномалия к гемодинамическим или функциональным нарушениям? Будет ли ребенок после рождения

ТАБЛИЦА 16-2 Скрининг воротникового пространства и выявление врожденных заболеваний сердца

Исследование	Тип	n	Частота тяжелых ВПС на 1000 новорожденных	Порог толщины воротникового пространства	Чувствительность (%)	Прогностичность положительного результата (%)
Huett и соавт., 1999 [38]	Одноцентровое 99-я перцентиль	29 154 40	1,7 6,3	95-я перцентиль	56	1,5
Махмудимас и соавт., 2003 [39]	Метаанализ 99-я перцентиль	58 492 31	2,8 6,0	95-я перцентиль	37	3
Найлит и соавт., 2003 [40]	Одноцентровое	12 978	2,1	95-я перцентиль	25,9	1,1
Balado-Singh и соавт. (BUN), 2004 [41]	Многоцентровое	8167	2,6	95-я перцентиль	23,8	0,8
Simpson и соавт. (FASTER), 2004 [16]	Многоцентровое	33 968	1,3	2,0 MoM 2,5 MoM 3,0 MoM	16,6 16,3 11,6	1,5 3,7 5,4

ВПС — врожденный порок сердца.

кандидатом на хирургическое лечение или возможна симптоматическая терапия? Консультация о возможном корректирующем или паллиативном хирургическом вмешательстве, об акушерской тактике и планировании родоразрешения, тактике в неонатальном периоде, долгосрочной выживаемости и ожидаемом качестве жизни должна стать частью беседы с будущими родителями [17]. Психологическое состояние матери также должно быть принято во внимание. Привлечение социальных служб и консультации с опытным психологом или психиатром могут обеспечить необходимый уровень поддержки родителей и их семей в это время.

Детали консультаций зависят от конкретного диагноза (табл. 16–3). Важно понимать, что диагноз может измениться или дополниться в дородовой период или после рождения. Известно, что отдаленные исходы при различных аномалиях сердца также варьируют (отличаются как в пренатальных, так и в постнатальных клинических исследованиях) [18]. При определенных пороках сердца возможны более благоприятные антенатальное течение и постнатальный исход. Например, плод с двумя желудочками, отсутствием хромосомных мутаций и значительных аномалий обычно имеет лучший прогноз, чем плод с одним желудочком [17, 19, 20]. Плохими прогностическими признаками являются сложные кардиальные отклонения, патологический кариотип, внесердечные нарушения, замедление внутриутробного роста и водянка плода [21–23]. Тяжелые ВПС приводят к внутриутробной гибели плода в 5–12% случаев [11, 24, 25].

При многопрофильном подходе акушер часто выступает в роли координирующего врача. Акушерская тактика при плоде с врожденными заболеваниями сердца должна включать оценку внесердечных

ТАБЛИЦА 16–3 Классификация риска врожденных заболеваний сердца

Низкий*	Умеренный†	Высокий‡
Дефект межжелудочковой перегородки	Полная и корригированная транспозиция магистральных артерий	Общий артериальный ствол
Дефект межпредсердной перегородки	Тетрада Фалло	Синдром гипоплазии левых отделов сердца
Слабовыраженный стеноз легочной артерии	Открытый атриовентрикулярный канал	Гипоплазия правого желудочка
Слабовыраженный аортальный стеноз	Двуоточный правый желудочек	Тетрада Фалло с атрезией легочной артерии
	Коарктация аорты	Критический аортальный стеноз
	Аномалия Эбштейна	Атриовентрикулярный канал с двуоточным правым желудочком с правым изомеризмом
	Изолированный тотальный аномальный дренаж легочных вен	Атриовентрикулярный канал с врожденной блокадой сердца и левым изомеризмом
		Аномалия Эбштейна с выраженной кардиомегалией
		Тотальный аномальный дренаж легочных вен с синдромом обструкции или изомеризмом

* Вероятна долгосрочная выживаемость с низкой заболеваемостью.

† Потенциальное влияние на долгосрочную выживаемость с умеренной заболеваемостью.

‡ Значительное влияние на долгосрочную выживаемость с потенциально высокой заболеваемостью.

[Allan LD and Huggon. Counseling following a diagnosis of congenital heart disease. *Prenatal Diagn* 2004;24:1136–1142.]

нарушений, хромосомных аномалий, выбор вариантов ведения беременности, мониторинг развития плода, антенатальное обследование плода и постановку на учет в специализированных центрах.

ВНЕСЕРДЕЧНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ

После подтверждения аномалии сердца следует полностью оценить анатомию плода, включая анализ предыдущих УЗИ и направление на специализированное УЗИ плода. Тяжелые внесердечные аномалии составляют более 30% пренатально диагностированных случаев [22, 23, 26]. Множественные структурные дефекты обычно ассоциируются с патологическим развитием сердца и, соответственно, менее благоприятными исходами. Определенные комбинации врожденных дефектов могут быть связаны со специфическими генетическими синдромами с менее благоприятным прогнозом, чем при тех же аномалиях сердца в отдельности. Точная диагностика структурных аномалий очень важна, т.к. она влияет на решение родителей о сохранении беременности, а тяжесть внесердечных нарушений обуславливает количество обследований до родов, необходимость мониторинга во время родов и влияет на выбор способа родоразрешения.

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

Этиология 90% врожденных заболеваний сердца многофакторная, а развитие пороков — результат еще не выявленных взаимодействий генетических и внешних факторов [27]. Ранее предполагали, что 3% всех врожденных дефектов сердца вызваны мутациями единичных генов, 7% — хромосомными aberrациями, а остальные — другими факторами [28]. Однако в серии пренатальных исследований было выявлено, что 17–38% аномалий сердца плода имели в своей основе хромосомные аномалии [29]. При значительном риске кариотипических аномалий, когда врожденные заболевания сердца ассоциируются со множественными внесердечными дефектами, риск снижался до 15% и менее, если сердечный дефект был изолированным [23]. В случае анеуплоидии у плода также следует провести тщательный скрининг на предмет врожденных заболеваний сердца. Хорошо известно, что 40–50% плодов с трисомией по 21-й хромосоме и более 90% плодов с трисомией по 18-й хромосоме имеют структурные аномалии сердца [1].

В большинстве случаев дородовой диагностики пороков сердца используют фетальное кариотипирование с помощью амниоцентеза, биопсии плацентарного ложа или анализов крови. Несмотря на то что некоторые аномалии сердца, например полная ТМА, редко ассоциируются с хромосомными аномалиями, рутинное кариотипирование плода во время беременности снизит риск рождения ребенка с хромосомными аномалиями и необходимость инвазивных процедур, когда дополнительные диагностические находки или прогрессирование заболевания увеличивают вероятность патологического кариотипа у плода. Если пациентка отказывается от хромосомного анализа плода, его можно выполнить после прерывания беременности или после родов в отношении живого или мертвого новорожденного. Результаты хромосомного тестирования могут оказаться полезными при консультации с генетиком о текущей или будущих беременностях.

На данный момент специфические генетические аномалии определены не для всех пороков сердца, однако известно, что микроделеция короткого плеча и длинного плеча 22-й хромосомы (22q11) ассоциируется с цианотическими пороками сердца: общим артериальным стволом, ДМЖП, тетрадой Фалло и перерыв дуги аорты. Данную микроделецию связывают с синдромом Ди Джорджи [30]. К сожалению, фенотип может различаться, а влияние на нервно-психическое развитие неясно. Для пренатальной диагностики можно использовать флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH). Консультация с опытным генетиком нужна для получения точной информации о последствиях микроделеции 22q11.

ВАРИАНТЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Обсуждать с пациентками и их семьями варианты ведения беременности лучше всего акушеру, т.к. он имеет наиболее хороший контакт с пациенткой и обладает необходимыми знаниями о возможных вариантах прерывания беременности. Важна исчерпывающая оценка ситуации с привлечением всех специалистов узкого профиля для принятия пациенткой решения о прерывании или сохранении беременности. В идеале диагноз ставят достаточно рано, чтобы дать пациентке время на обдумывание. Прерывание беременности — всегда непростое решение для пациентки, но она должна принять его сама.

Частота прерывания беременности зависит от тяжести порока сердца, гестационного возраста плода и географического фактора. Высока частота прерывания беременности при тяжелых врожденных заболеваниях сердца, выявленных во II триместре беременности. В некоторых европейских странах при выявлении серьезной патологии сердца у плода на ранних сроках прерывают 50–80% беременностей [9, 25, 31]. Вероятно, частота прерывания будет выше при улучшении пренатального скрининга на предмет врожденных заболеваний сердца. Отношение к факту прерывания беременности в США также зависит от региона. В небольшом исследовании в Бостоне 31% врожденных заболеваний сердца были выявлены до 24 нед гестации и 22% пациенток выбрали прерывание беременности [13]. Напротив, в Нью-Йорке диагноз был поставлен до 24 нед гестации только в 13% случаев, но 55% женщин решили прервать беременность [32]. Очевидно, что универсальный скрининг и улучшенная ранняя пренатальная диагностика врожденных заболеваний сердца могут оказать существенное влияние на тактику ведения беременности.

ДОРОДОВАЯ ТАКТИКА

Помимо стандартной дородовой тактики при выявленном пороке сердца у плода осуществляют серийный контроль для раннего выявления задержки роста плода. Хотя существуют разногласия по поводу взаимосвязи между врожденными заболеваниями сердца и ЗВУР, во многих случаях это составляет более 10% ожидаемого фонового риска.

Распознавание ЗВУР влияет на акушерскую тактику в отношении срока родоразрешения. Раннее родоразрешение при неутешительных результатах тестов или выявленном недостаточном росте плода может снизить риск гибели плода. К сожалению, внутриутробная гибель

плода и мертворождение до сих пор довольно часто встречаются при врожденных заболеваниях сердца [31]. В некоторых случаях гибель плода может быть результатом недостаточного его роста. Еще одной причиной мертворождения является прогрессирование заболевания с развитием водянки плода. Например, обструкция сосуда или полости сердца, которая является результатом гипоплазии пораженного участка, может задерживаться в развитии на фоне роста самого плода. Аортальный стеноз или коарктация может привести к гипоплазии ЛЖ, стеноз легочной артерии — к гипоплазии ПЖ, стеноз легочной артерии или аорты может прогрессировать вплоть до атрезии. Гемодинамические нарушения с дилатацией полостей сердца, атриоventрикулярной клапанной регургитацией и кардиомегалией могут в конечном итоге приводить к водянке плода [17]. При развитии водянки прогноз для плода с врожденным заболеванием сердца существенно ухудшается, случаи выживания редки [31]. В связи с этим планируют серийные УЗИ и ЭхоКГ каждые 2–4 нед с целью мониторинга состояния плода.

Несмотря на отсутствие прямых доказательств того, что антенатальное обследование плода улучшает исходы при врожденных заболеваниях сердца, многие акушеры считают необходимым в III триместре обследовать плод еженедельно. При диагностированной ЗВУР рекомендуется обследование 2 раза в неделю или даже ежедневно в зависимости от доплеровского исследования пупочной артерии. При отсутствии диастолического потока рекомендуется ежедневное обследование плода с помощью нестрессового теста или измерение биомеханических параметров (либо и то и другое), а при обратном конечном диастолическом потоке в пупочной артерии должно быть проведено родоразрешение. Роль рутинного обследования плода при отсутствии ЗВУР неясна. Поскольку антенатальное обследование может не принести пользы в случае, если у плода есть нарушения, несовместимые с долгосрочной выживаемостью, этот вопрос следует обсудить с членами многопрофильной команды и родителями. Решение родителей должны быть зафиксированы в дородовой документации.

ТАКТИКА ВО ВРЕМЯ РОДОВ

Важно запланировать роды в клинике, обеспечивающей уход за новорожденными с врожденными заболеваниями сердца. Родоразрешение при небольшом изолированном ДМЖП у плода можно проводить в обычной поликлинике, при тяжелых ВПС роды должны происходить в специализированных центрах. Несмотря на отсутствие доказательств того, что роды в этих центрах улучшают прогноз, плановое родоразрешение в центре с опытом медицинских, хирургических и паллиативных вмешательств, которые могут быть необходимы для новорожденного с пороками сердца, облегчает оказание медицинской помощи [33].

При определенных условиях выживаемость можно увеличить с помощью дородовой диагностики и родов в специализированном стационаре. Например, пренатальная диагностика СГАС ассоциировалась с уменьшением дооперационного ацидоза и повышением выживаемости в сравнении с послеродовой диагностикой [34]. Это же наблюдалось среди новорожденных с нарушениями, поддающимися двухжелудочковой коррекции [17].

Во время родов главной целью является предотвращение гипоксемии плода и метаболического ацидоза, который может вести к полиорганной недостаточности и неврологическим дефектам у новорожденного. При постановке правильного диагноза до родов можно выявить потенциальные проблемы и предпринять необходимые меры для поддержания новорожденного до проведения корригирующего оперативного лечения [11, 24, 35]. При пренатальном выявлении проток-зависимых нарушений, например полной ТМА при интактной межжелудочковой перегородке или тотальном аномальном дренаже легочных вен, могут понадобиться жизнеспасающие вмешательства в раннем послеродовом периоде [36]. Наличие возможности проведения таких вмешательств, как назначение простагландинов, экстренная баллонная вальвулопластика клапанов или предсердная септостомия, ЭКМО, позволяет скоординировать действия врачей во время родов. Неинвазивная тактика возможна при низкой вероятности долгосрочной выживаемости ребенка. Лучше всего принять такое решение во время консультации с многопрофильной командой перед схватками и родоразрешением. В этом случае родители могут рассмотреть вариант без мониторинга плода во время родов, без кесарева сечения и без вмешательств в неонатальном периоде. Опытные медицинские работники могут уменьшить стресс у матери во время родов ребенка с аномалиями [37].

К счастью, большинство плодов с серьезными врожденными заболеваниями сердца переносят схватки и родоразрешение без проблем. Продолжительный мониторинг плода во время родов при кесаревом сечении по акушерским показаниям является правильной тактикой в большинстве случаев. Срок гестации 39 нед является идеальным для планового родоразрешения у пациентки с нормальной шейкой матки или при показаниях к операции кесарева сечения. Плановый срок родоразрешения позволяет обеспечить присутствие на родах различных специалистов. Это успокаивает пациентку и ее семью, а также улучшает ближайший и отдаленный исходы для плода с тяжелыми врожденными заболеваниями сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, акушерская тактика при врожденных заболеваниях сердца плода заключается в многопрофильном подходе с учетом интересов как родителей, так и ребенка. Информация о тяжести порока, ассоциированных внесердечных и хромосомных аномалиях необходима для планирования правильного лечения в пренатальном, интранатальном и неонатальном периодах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simpson LL: Screening for congenital heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 31:2004; 51–59.
2. Randall P, Brealey S and Hahn S, et al.: Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low-risk populations: a systematic review. *Br J Obs Gynaec.* 112:2005; 24–30.
3. American Institute of Ultrasound in Medicine: Practice guideline for the performance of an antepartum obstetric ultrasound. *J Ultrasound Med.* 22:2003; 1116–1125.
4. American Society of Echocardiography: Guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr.* 17:2004; 803–819.

5. American College of Obstetricians and Gynecologists: Ultrasonography in Pregnancy. Practice Bulletin. Number 58. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2004.
6. American Institute of Ultrasound in Medicine: Guidelines for the performance of the antepartum obstetrical ultrasound examination. *J Ultrasound Med*. 10:1991; 576–578.
7. Rychik J, Ayres N and Cuneo B, et al.: American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr*. 17:2004; 803–810.
8. Crane JP, LeFevre ML and Winborn RC, et al.: A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 171:1994; 392–399.
9. Bull C: Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. British Paediatric Cardiac Association. *Lancet*. 354:1999; 1242–1247.
10. Rustico MA, Benettoni A and D'Ottavio G, et al.: Fetal heart screening in low-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 6:1995; 313–319.
11. Copel JA, Tan AS and Kleinman CS: Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 10:1997; 237–241.
12. American College of Cardiology/American Heart Association: Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. Number 71-0103. *J Am Coll Cardiol*. 1997.
13. Simpson LL, Marx GR and D'Alton, ME: The detection of congenital heart disease in a tertiary care ultrasound practice. *Am J Obstet Gynecol*. 172:1995; 253–256.
14. Maher JE, Colvin EV and Samdarshi TE, et al.: Fetal echocardiography in gravidas with historic risk factors for congenital heart disease. *Am J Perinatol*. 11:1994; 334–336.
15. Devine PC and Simpson LL: Nuchal translucency and its relationship to congenital heart disease. *Semin Perinatol*. 24:2000; 343–351.
16. Simpson LL, Malone F and Bianchi D, et al.: Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease — a population-based screening study (the FASTER trial). *Am J Obstet Gynecol*. 191:2004; 376–383.
17. Allan LD and Huggon IC: Counselling following a diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn*. 24:2004; 1136–1142.
18. Simpson LL: Structural cardiac anomalies. *Clin Perinatol*. 27:2000; 839–863.
19. Allan LD, Apfel HD and Printz BF: Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome. *Heart*. 79:1998; 371–373.
20. Rodriguez JG, Holmes R and Martin R, et al.: Prognosis following prenatal diagnosis of heart malformations. *Early Hum Dev*. 52:1998; 13–20.
21. Allan LD, Crawford DC and Anderson RH, et al.: Spectrum of congenital heart disease detected echocardiographically in prenatal life. *Br Heart J*. 54:1985; 523–526.
22. Respondek ML, Binotto CN and Smith S, et al.: Extracardiac anomalies, aneuploidy, and growth retardation in 100 consecutive fetal congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 4:1994; 272–278.
23. Smythe JF, Copel JA and Kleinman CS: Outcome of prenatally detected cardiac malformations. *Am J Cardiol*. 69:1992; 1471–1474.
24. Brick DH and Allan LD: Outcome of prenatally diagnosed congenital heart disease: an update. *Pediatr Cardiol*. 23:2002; 449–453.
25. Fesslova V, Villa L and Kustermann A: Long-term experience with the prenatal diagnosis of cardiac anomalies in high-risk pregnancies in a tertiary center. *Ital Heart J*. 4:2003; 855–864.
26. Copel JA, Pilu G and Kleinman CS: Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol*. 154:1986; 1121–1132.
27. Awane-Yebo K: Genetics of congenital heart disease. In: Gersony W and Rosenbaum M (eds). *Congenital Heart Disease: Adult*. New York, NY: McGraw-Hill; 2000: 281–294.
28. Welch KK and Brown SA: The role of genetic counseling in the management of prenatally detected congenital heart defects. *Semin Perinatol*. 24:2000; 373–379.
29. Moore JW, Binder GA and Berry R: Prenatal diagnosis of aneuploidy and deletion 22q11.2 in fetuses with ultrasound detection of cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol*. 191:2004; 2068–2073.
30. Goldmuntz E, Clark BJ and Mitchell LE, et al.: Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol*. 32:1998; 492–498.
31. Sharland GK, Lockhart SM and Chita SK, et al.: Factors influencing the outcome of congenital heart disease detected prenatally. *Arch Dis Child*. 66:1991; 284–287.
32. Shevell T, Perez-Delboy A and Simpson L: Prenatal diagnosis of congenital heart disease and voluntary termination: experience of a single tertiary care center. *Am J Obstet Gynecol*. 185:2001; S70–S288.

33. Simpson LL, Harvey-Wilkes K and D'Alton ME: Congenital heart disease: the impact of delivery in a tertiary care center on SNAP scores (scores for neonatal acute physiology). *Am J Obstet Gynecol.* 182:2000; 184–191.
34. Tworetzky W, Wilkins-Haug L and Jennings RW, et al.: Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation.* 110:2004; 2125–2131.
35. Allan L, Benacerraf B and Copel JA, et al.: Isolated major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 17:2001; 370–379.
36. Kohl T, Sharland G and Allan LD, et al.: World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol.* 85:2000; 1230–1233.
37. Spinnato JA, Cook VD and Cook CR, et al.: Aggressive intrapartum management of lethal fetal anomalies: beyond fetal beneficence. *Obstet Gynecol.* 85:1995; 89–92.
38. Hyett J, Perdu M and Sharland G, et al.: Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *Br Med J.* 318:1999; 81–85.
39. Makrydimas G, Sotiriadis A and Ioannidis JP: Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 189:2003; 1330–1335.
40. Hafner E, Schuller T and Metznerbauer M, et al.: Increased nuchal translucency and congenital heart defects in a low-risk population. *Prenat Diagn.* 23:2003; 985–989.
41. Bahado-Singh RO, Wapner R and Thom E, et al.: Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol.* 192:2005; 1357–1361.

World peace!

Глава 17

Внутриутробные вмешательства на сердце

Mark K. Friedberg • Norman H. Silverman •
Frank L. Hanley • Vadiyala Mohan Reddy •
Craig T. Albanese

Введение

Катетерные технологии

Фетальная хирургия

Хирургические вмешательства при специфических заболеваниях

Использование аппарата искусственного кровообращения в фетальной хирургии

Внутриамниотическое ультразвуковое исследование при фетоскопии

Направления дальнейших исследований

ВВЕДЕНИЕ

Достижения в области ультразвуковой и эмбриональной визуализации расширили представления о структуре сердца как отражении его функции, о том, как нарушение его формирования оказывает вторичное влияние на развитие других органов и систем плода, что проявляется после рождения ребенка. СГАС — пример подобной ситуации. Обструкция входного и выходного отделов ЛЖ во внутриутробном периоде может привести к прогрессирующей гипоплазии ЛЖ [1], но особенности фетального кровообращения позволяют развиваться внесердечным структурам. Однако практически всегда после рождения эти нарушения несовместимы с жизнью, за исключением случаев их своевременной хирургической коррекции. Таким образом, цель внутриутробного вмешательства — прервать патологический процесс и создать условия для нормального развития плода, в результате:

- улучшается внутриутробная выживаемость;
- снижаются тяжесть ВПС и их воздействие на другие системы органов;
- улучшается послеродовая выживаемость.

Понимание этих процессов, наряду с техническими достижениями и возможностями, позволило сделать эти цели вполне достижимыми, однако соотношение риска и пользы остается очень высоким.

Внутриутробные вмешательства выполняют в немногих центрах и лишь при некоторых патологиях, и многое еще предстоит сделать в плане отбора пациентов, определения пороков, пригодных для таких вмешательств, преодоления технических препятствий, прежде чем фетальная хирургия станет рутинным и широко распространенным методом лечения. В этой главе будут рассмотрены некоторые из основных достижений, а также риски, характерные для внутриутробных вмешательств. В табл. 17–1 перечислены внутриутробные вмешательства, которые оказали наибольшее влияние на развитие этой области хирургии. В данной главе будут обсуждены вопросы, которые касаются кардиохирургического вмешательства и того, как особенности сердечно-сосудистой системы плода влияют на проведение таких вмешательств, а также рассмотрены проблемы, связанные с использованием аппарата искусственного кровообращения и методов визуализации сердца, исходя из того, что уже в недалеком будущем фетальная хирургия станет повседневной практикой.

КАТЕТЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В связи с тем что катетерные технологии были первыми, которые стали использовать в кардиохирургическом вмешательстве у плода, краткий обзор вполне оправдан.

Основу для этих вмешательств заложила новаторская работа Rudolph и соавт. в области анализа внутриутробной физиологии и патофизиологических эффектов сердечно-сосудистых заболеваний на экспериментальных моделях сердечной патологии у плодов овец. Длительные исследования выявили изменения гемодинамики в течение всего срока гестации [2] и показали, что кровоток является ключевым фактором нормального роста и развития всей сердечно-сосудистой системы [3].

Наблюдение за развитием СГАС в течение II триместра беременности и тем, как относительно поздно у плода возникает атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, позволило предположить, что устранение обструкции выходного отдела увеличит кровоток через пораженные камеры сердца и обеспечит формирование камер сердца с нормальными размерами и функцией [4–6]. Эксперименты на животных подтвердили эту гипотезу. Нарушение кровотока у куриных эмбрионов приводило к формированию СГАС [7–9], а обструкция входного отдела ЛЖ у плодов бабуинов (путем введения баллона в полость ЛП) приводила к уменьшению размеров и массы ЛЖ. Чем большего размера баллон помещали в ЛП, тем более выраженной была гипоплазия ЛЖ [10]. Создание обструкции выходного отдела ЛЖ путем наложения манжеты на восходящий отдел аорты приводило к началу формирования гипоплазии ЛЖ, а через 1–2 мес существования аортального стеноза гипоплазия ЛЖ становилась тяжелой. Степень гипоплазии соответствовала степени аортального стеноза. Эти эксперименты позволили сделать вывод, что устранение обструкции клапана повышает кровоток через дистальные камеры, обеспечивая нормальное их развитие и формируя двухжелудочковую гемодинамику после рождения.

В 1991 г. Maxwell и соавт. [11] сообщили о проведении двух внутриутробных вмешательств методом баллонной вальвулопластики у людей. Опыт таких операций продолжал накапливаться в течение

ТАБЛИЦА 17-1 Обзор методов фетальной хирургии		
Патология	Открытое вмешательство	Минимальноинвазивное вмешательство
Летальная		
Синдром фето-фетальной трансфузии	Фетэктомия	Фотокоагуляция межпупочных сосудистых анастомозов
Синдром обральной артериальной перфузии у бли-знецов		Селективная редукция путем перевязки пуповины или радиочастотная абляция
Обструктивная уропатия	Везикостомия	Везико-амниотический шунт Абляция клапана
Врожденная дисфрагмальная грыжа	Радикальная коррекция	Временная окклюзия трахеи
Врожденная кистозная аденоматозная мальформация / секвестрация	Легочная лобэктомия	Радиочастотная абляция
Крестцово-копчиковая тератома	Уменьшение объема опухоли / полная резекция	Лазерная окклюзия сосудов
Полная поперечная блокада сердца	Электрокардиостимулятор	Электрокардиостимулятор
Легочный / аортальный стеноз	Вальвулопластика	Катетерная вальвулопластика
Перикардальная тератома	Резекция	—
Аномалия Эбштейна	Реконструкция клапана и уменьшение предсердия	—
Врожденный синдром высокой обструкции дыхательных путей	Трахеостомия Стратегия «отступления»	Трахеостомия Стратегия «отступления»
Обструктивная гидроцефалия	Вент риктуплоамниотический шунт Вент риктуплоперитонеальный шунт	Вентрикулоамниотический шунт
Нелетальная		
Миеломенингецеле	Коррекция	Коррекция
Напряженный гидроторакс	—	Периодический торакоцентез Торакс-амниотический шунт
Проксимальный разрыв плодного пузыря	—	Пластика амниона Амниотический трансплантат
Гастрошизис	—	Переливание амниотических вод
Амниотические перетяжки	—	Лазерное расщепление перетяжек
Дефекты стволовых клеток / энзимопатии	—	Пересадка стволовых клеток Генная терапия

последующего десятилетия [12], однако количество вмешательств было незначительным, а риск осложнений и летального исхода оставался высоким. Достижения в области анестезии у беременных, методов визуализации плода и малоинвазивных вмешательств стали предпосылками к расширению программ внутриутробных вмешательств в некоторых центрах, в частности в детском госпитале в Бостоне [13–16]. Из 20 случаев проведения баллонной вальвулопластики аортального клапана у плодов на сроке гестации 21–29 нед 14 были технически успешны, но из них только 3 новорожденных имели нормальную двухжелудочковую гемодинамику, у 6 плодов развился СГАС, а 5 плодов погибли внутриутробно.

Отбор пациентов, анестезиологическое пособие для беременных, методы визуализации плода и технические возможности продолжают оставаться важными факторами успешности внутриутробных катетерных вмешательств. Текущим направлением развития является комбинация хирургических и малоинвазивных методов для создания оптимального доступа к плоду.

Легочную вальвулопластику при атрезии легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой используют для лечения плодов с гипоплазией ПЖ, однако опыт таких вмешательств остается ограниченным по сравнению с более широким опытом баллонной вальвулопластики аортального клапана.

ФЕТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

К появлению фетальной хирургии привело развитие некоторых направлений в течение последних 10 лет XX в. Совершенствование ультразвуковых методов и МРТ позволяет документировать пренатальную патологию и контролировать ее развитие в течение беременности. Кроме того, создание животных моделей врожденной патологии позволило изучить патогенез, эволюцию и лечение этих аномалий. Внутриутробное позиционирование облегчает усовершенствованные методы визуализации и хирургические доступы, а достижения в области акушерской анестезиологии позволяют фетальной хирургии развиваться и снижать риск.

Совершенствование техники хирургических вмешательств и вспомогательных технологий позволило клиницистам пройти путь от открытой хирургии до лапароскопических и других малоинвазивных методов. Снижение наиболее серьезных осложнений внутриутробных вмешательств, к которым относят преждевременные роды, отслойку мембраны хориоамниона, преждевременный дородовой разрыв плодных оболочек и нарушение гомеостаза плода, сместило соотношение риска и пользы в сторону последней. Наконец, проведение в настоящее время рандомизированных клинических исследований для оценки внутриутробных вмешательств дает ответы на многие ключевые вопросы и позволяет объективно оценить эффективность и безопасность этих процедур.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Далее будут рассмотрены патологии, в лечении которых во внутриутробном периоде достигнуты значительные успехи.

Врожденная диафрагмальная грыжа

Несмотря на дородовую диагностику и оптимальный послеродовой уход, ВДГ является причиной высокой послеродовой летальности среди новорожденных, что послужило толчком для внутриутробной коррекции этой аномалии [19, 20]. Внутриутробные вмешательства впервые были осуществлены на овцах и обезьянах и продемонстрировали улучшение показателей развития легких, легочной функции и выживания новорожденных [21–23]. В 1990 г. было выполнено хирургическое вмешательство на плоде человека путем рассечения матки, частичного извлечения плода и устранения диафрагмального дефекта [20]. Однако многие проблемы, в т.ч. преждевременный разрыв плодного пузыря, преждевременные роды и внутриутробная летальность, препятствуют такому вмешательству стать рутинной процедурой.

В 1997 г. в проспективном исследовании были получены аналогичные показатели выживаемости плодов после пренатальной открытой хирургической коррекции по сравнению со стандартным послеродовым уходом (75% vs 86% соответственно) [24]. В меньшей степени пострадали плоды с пренатально установленным диагнозом «врожденная диафрагмальная грыжа» без выпячивания печени через ВДГ и с нормальным соотношением параметров легкиег/голова, которые обычно лечат по стандартной послеродовой схеме. Какое лечение будет оптимальным для плодов с более тяжелым поражением, т.е. с грыжевым выпячиванием печени через ВДГ и малым соотношением параметров легкиег/голова, остается неясным.

Данные о том, что легкиег плода на фоне дренирования жидкости не развиваются, а предотвращение оттока жидкости из легких через трахею путем ее обструкции, наоборот, способствует развитию легких [25], легли в основу разработки методов создания обратимых окклюзий трахеи. Они заключаются в установке внутритрахеального затвора или наружных трахеальных зажимов при открытой операции [26]. Осложнениями этого вмешательства могут быть трахеомалиация и нарушение функции легких после рождения даже у плодов с достаточным ростом легких после процедуры [27]. Эти осложнения обусловлены различными факторами, в т.ч. недоношенностью, сниженным количеством пневмоцитов типа II [28–30] и их функции и нарушенным лимфодренажом. Дальнейшей модификацией вмешательства стала фетальная видеоэндоскопия (метод FETENDO), разработанная с целью уменьшения травмы матки и последующих осложнений [31–33]. Метод предполагает доступ через малое (5 мм) рассечение матки и использование не наружных трахеальных зажимов, а различных устройств, с помощью которых в просвет трахеи устанавливают obtурирующий съёмный баллон. Метод FETENDO улучшил показатели внутриутробной и послеродовой выживаемости детей, которая стала обнадеживающе высокой (77% через 90 сут), хотя проблемы, связанные с недоношенностью и другими осложнениями, остаются. Активно продолжают изучать вопросы оптимального времени выполнения окклюзии трахеи, продолжительности окклюзии, а также совершенствование устройств технической поддержки вмешательства. Тем не менее результаты вмешательства во многих случаях остаются плохими [34], особенно для плодов с малым соотношением параметров легкиег/голова и с грыжевым выпячиванием печени через ВДГ. В некоторых странах процент прерывания беременности после внутриутробной диагностики ВДГ остается достаточно высоким [34].

Синдром фето-фетальной трансфузии

Синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), выявляемый по многоплодию в околоплодном мешке близнеца-реципиента и маловодию в околоплодном мешке близнеца-донора [35], развивается в результате дисбаланса кровотока через аномальные плацентарные сосудистые связи между близнецами, которые возникают в 10% монохориальных беременностей [36]. Этот дисбаланс кровотока приводит к увеличению сердечной постнагрузки у близнеца-донора и увеличению сердечной преднагрузки у близнеца-реципиента. Была выдвинута гипотеза о том, что в патогенезе СФФТ принимают участие плацентарная васкулопатия и несколько гуморальных медиаторов [37–39]. В результате высокого сосудистого сопротивления, стимулируемого эндотелином, ренин-ангиотензиновой системой и шунтированием крови, у близнеца-донора развиваются гиповолемия и маловодие. С другой стороны, близнец-реципиент имеет низкое сосудистое сопротивление, у него развивается многоводие и происходит ремоделирование сердца.

В наибольшей степени от сердечных осложнений этого заболевания страдает близнец-реципиент. Первоначально в ответ на возросшую нагрузку объемом развивается гипертрофия ПЖ, но сердце плода плохо переносит объемную нагрузку, в результате чего развиваются правожелудочковая недостаточность и трикуспидальная регургитация, что приводит к водянке плода. Кровоток через венозный проток уменьшается, затем может произойти его инверсия. При дальнейшем ухудшении состояния плода увеличивается давление в ПП, что может привести к пульсации в пупочной вене через патологически расслабленный сфинктер венозного протока. Диастолический поток через пупочную артерию, нормальный или даже увеличенный на начальном этапе, будет в итоге снижаться. Повышение сосудистого сопротивления, снижение СВ и снижение кровотока через ПЖ могут привести к формированию легочного стеноза или даже атрезии легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой.

Эти тяжелые гемодинамические нарушения могут стать причиной внутриутробной гибели плода. Хотя близнец-донор, как правило, страдает в меньшей степени и обычно имеет желудочки нормальных размеров и функции, без вмешательства погибают оба плода в 80–100% случаев [36, 40]. Факторы риска неблагоприятного исхода [41]: отсутствие мочи в мочевом пузыре близнеца-донора в течение 60 мин наблюдения и отклонение показателей при доплеровском исследовании у одного из близнецов (отсутствующая или обратная конечно-диастолическая скорость кровотока в пупочной артерии, пульсирующий пупочный венозный поток и реверсивный поток в венозном протоке). Сердечная недостаточность, проявляющаяся отеком у одного из двух близнецов, является очень плохим прогностическим показателем, и гибель одного плода обычно предвещает гибель другого или неврологические осложнения у выжившего.

Вариантами ведения пациентов при СФФТ могут быть выжидательная тактика в случаях с низким риском осложнений или в случае постановки диагноза на поздних сроках беременности, избирательный аборт, уменьшение количества амниотической жидкости, амниотическая септотомия, лазерная фотокоагуляция плацентарных анастомозов, окклюзия пуповины. Серийный амниоцентез для уменьшения объема амниотической жидкости в околоплодном меш-

ке близнеца-реципиента продлевает время беременности и улучшает выживаемость по крайней мере одного из близнецов до 79%, а обоих близнецов — до 50% [42]. Механизм эффективности серийного амниоцентеза не изучен [43, 44]. В 1990 г. впервые при СФФТ была выполнена фетоскопия с фотокоагуляцией плацентарных сосудов, пересекающих межблизнецовую мембрану, с помощью Nd:YAG-лазера [45–47]. Основная цель вмешательства — пересечение всех сосудов межблизнецовой мембраны, а вторичная — селективное пересечение непарных артериальных сосудов (в этих сосудах происходит венозный возврат близнецу-реципиенту). Показатели выживаемости после фотокоагуляции были аналогичны таковым при серийном амниоцентезе [47]. Кроме того, по сравнению с серийным амниоцентезом лазерная терапия может повысить выживаемость обоих близнецов [46], снизить внутриутробную летальность, уменьшить частоту развития патологии головного мозга, продлить беременность и привести к увеличению массы плода. Тем не менее исходы после лазерного лечения СФФТ по-прежнему остаются неудовлетворительными по сравнению с монохориальными близнецами без СФФТ [48].

Окклюзию пуповины выполняют только в случаях, когда весьма вероятно внутриутробная гибель одного из близнецов. Падение АД у погибающего плода вызывает острое кровотечение у здорового, что может привести к неврологическому повреждению или гибели ранее относительно здорового близнеца [49]. Перевязка [50, 51] или коагуляция [52, 53] пуповины погибающего близнеца ограничивает объем перераспределяемой крови между плодами. Выживаемость после перевязки пуповины несколько ниже, чем после фотокоагуляции [41, 53]. Однако при перевязке пуповины меньше вероятность развития ДЦП [35]. Септотомия, впервые описанная в 1995 г., уравнивает объемы жидкости в околоплодных мешках и сводит к минимуму необходимость инвазивных процедур [54]. После прокола межблизнецовой мембраны с помощью иглы жидкость накапливается вокруг плода с олигогидроамнионом. Показатели выживаемости, составляющие = 83%, сопоставимы с данными более инвазивных методов. Вместе с тем некоторые авторы считают, что в отсутствие давления между двумя околоплодными мешками пропадает физиологическое обоснование септотомии [55, 56]. Кроме того, осложнения септотомии могут быть значительными, в частности, возможны образование петель пуповины и гибель плода [35].

Крестцово-копчиковая тератома

Крестцово-копчиковая тератома (ККТ) является, как правило, доброкачественной опухолью [57], возникающей из экстрагонадных зародышевых клеток в области крестца. КТТ встречается у 1 из 35 000–40 000 живорожденных, в 4 раза чаще у плодов женского пола, чем у плодов мужского [58]. Плоды с ККТ, особенно если она крупная, быстро растущая, плотная, с выраженным сосудистым компонентом, имеют высокий риск развития водянки плода и сердечной недостаточности с высоким СВ из-за большого кровотока в ткани опухоли [19, 59]. СВ может быть определен при ЭхоКГ плода по временному интегралу скорости кровотока через ВОПЖ, площади поперечного сечения ПЖ и ЧСС. Нормальное среднее значение СВ плода, индексированного по массе тела, составляет 553 ± 153 мл/кг/мин согласно одному исследованию [60] и 429 ± 100 мл/кг/мин согласно другому [61]. Schmidt и соавт.

[62] получили СВ выше 1200 мл/кг/мин у 3 плодов с ККТ. Гибель плода в этой ситуации закономерна, однако после своевременного устранения ККТ прогноз, как правило, благоприятный. К другим возможным осложнениям ККТ относят разрыв опухоли, преждевременные роды и дистоцию [63–65].

Цель фетальной хирургии — прерывание повышенного кровотока через опухоль [66]. Первоначально выполняли открытую гистеротомию с паллиативной резекцией опухоли или полным ее удалением. В дальнейшем внутриутробные вмешательства развились до внутриутробной терапии, часто в сочетании с редукцией водянки плода. Малоинвазивным методом является аспирация кист, снижающая возбудимость матки, дискомфорт у беременной и частоту разрывов опухоли во время родов [67, 68], но в основном метод эффективен в случаях сравнительно неваккуляризованных кистозных опухолей. Кисто-амниотическое шунтирование использовали в случаях, когда ККТ приводила к обструктивной уропатии [69, 70]. Малоинвазивные подходы к лечению высоковаккуляризованных опухолей у плодов с сердечной недостаточностью включают эмболизацию опухоли, баллонную окклюзию, склерозирование, эндоскопическое удаление опухоли с помощью петли, термокоагуляцию, лазерную и радиочастотную абляцию. Есть сообщение о неудачном проведении фетоскопии с термокоагуляцией Nd-YAG-лазером по поводу опухоли шеи у одного из плодов на сроке гестации 20 нед с многоводием с целью снижения притока крови к опухоли [71]. В дальнейшем этот плод не выжил [72]. Еще одним методом лечения является чрескожная радиочастотная абляция крупных ККТ. Было сообщение о 4 таких процедурах, в результате которых 2 плода выжили, а 2 других погибли [73]. Выжившие имели большие дефекты мягких тканей, что привело к необходимости скорого послеродового хирургического вмешательства. Абляция с более четкой фокусировкой на области интереса ограничивает коллатеральное воздействие теплоты, что должно устранить такое осложнение. Также есть данные о сочетании радиочастотной абляции и ангиографии с эмболизацией до хирургического вмешательства [74].

Наличие ККТ связано со сложными изменениями гемодинамики у плода во время хирургического вмешательства [75]. Перед операцией сердце плода сталкивается с ростом пред- и постнагрузки, обусловленным фетальным и плацентарным сосудистым сопротивлением, и низким сосудистым сопротивлением у ККТ. После резекции ККТ происходит резкое уменьшение преднагрузки и увеличение постнагрузки без изменения массы ПЖ. Это приводит к уменьшению полости желудочка и относительному увеличению толщины его стенки, что является основой диастолической дисфункции ПЖ [75].

Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация

ВКАМ является очаговой легочной дисплазией, заключающейся в пролиферации терминальных респираторных бронхиол за счет развития альвеолярного компонента, ведущей к образованию кистозных опухолей различных размеров. ВКАМ составляет 25% всех врожденных пороков развития легких, течение болезни имеет широкий диапазон: от полной внутриутробной регрессии до тяжелой водянки плода и внутриутробной гибели.

У здорового плода спавшиеся легкие и относительно неэластичная грудная клетка ограничивают преднагрузку, лимитируя ударный объ-

ем. Выраженная ВКАМ еще больше снижает и без того ограниченную преднагрузку, препятствуя наполнению желудочков, таким образом ограничивая ударный объем и СВ, что схоже с физиологией тампонады и диастолической дисфункции [76, 77]. Диастолическая дисфункция может привести к развитию водянки плода и последующей его гибели. Хирургическое устранение ВКАМ обуславливает разрешение водянки плода и последующее его выживание [78, 79], что оправдывает вмешательства в тяжелых случаях ВКАМ. Тем не менее фетальная хирургия ВКАМ сопряжена с риском, а плоды с ВКАМ являются самыми тяжелыми из всех пациентов, которым она показана [75]. Rychick и соавт. [75] обобщили опыт фетальной хирургии ВКАМ. До операции плоды с ВКАМ обычно были отечными с низким СВ. Во время операции сразу после извлечения удаленной ткани через торакотомический разрез у плодов происходили выраженные гемодинамические изменения, в т.ч. наблюдались снижение СВ ниже 200 мл/кг/мин в 50% случаев, тяжелая желудочковая и клапанная дисфункция, брадикардия. В связи с этим нужны реанимационные мероприятия с инфузией жидкости и лекарственных средств. Послеоперационная летальность была высокой: через 24 час после операции выжили лишь 7 из 15 плодов. Авторы также отметили выражено развитые проксимальные отделы коронарных артерий у 2 плодов, которые умерли во время удаления ВКАМ, и предположили, что летальный исход может быть связан с резким снижением внутригрудного давления после удаления ВКАМ из груди, что привело к увеличению градиента, необходимого для коронарной перфузии. Рекомендуются очень медленное извлечение ВКАМ и мониторинг объема полости желудочка в качестве параметра преднагрузки. Инфузионную терапию следует начинать после извлечения удаленных масс, ориентируясь на показатели ЭхоКГ относительно полостей желудочков.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АППАРАТА ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ФЕТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

О первом опыте использования АИК при внутриутробном вмешательстве на животной модели сообщили в 1992 г. Vradley и соавт. [80]. Было показано, что подключить плод к отдельному АИК технически возможно [80, 81], хотя большинство животных умерли через несколько часов после процедуры из-за развития плацентарной дисфункции и стресса плода, которые являются самыми важными проблемами успешного применения АИК при внутриутробном вмешательстве [80–83].

Плацентарная дисфункция после АИК характеризуется повышенным РСО₂ у плода, прогрессирующим ацидозом, а также повышением плацентарного сосудистого сопротивления. Патогенез плацентарной дисфункции, вероятно, включает сниженный или непulsирующий плацентарный кровоток, гипотермию, влияние цитокинов, нейтрофилов, NO и эндотелина-1 [84–92]. Стимулами для развития плацентарной дисфункции являются стресс плода в ответ на вмешательство, реакция на раствор для заполнения АИК, контакт крови плода с экстракорпоральными поверхностями, потоковые характеристики искусственного кровообращения. Это приводит к эндотелиальной дисфункции, проявляющейся сниженной реакцией кровотока в пупочной артерии на введение прямых вазодилататоров после использования

АИК у плода [89], к ухудшению гемодинамики в результате метаболического ацидоза [93], а также увеличению чувствительности к вазоконстрикторам, например эндотелину-1. После использования АИК концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови плода повышается, что является причиной увеличения плацентарного сосудистого сопротивления и снижения плацентарного кровотока. Эту реакцию можно купировать путем введения веществ, блокирующих эндотелин-1. Второй механизм этого патофизиологического ответа связан с секрецией простагландина E₂ и тромбоксана A₂. Их секрецию можно стимулировать индометацином или кортикостероидами, что улучшит плацентарную функцию [83, 94]. Тот факт, что АИК с пульсирующим кровотоком, который сберегает синтез NO эндотелием, более эффективен, чем АИК с неппульсирующим кровотоком, подтверждает предположение, что сосудистая эндотелиальная дисфункция лежит в основе плацентарной недостаточности [91].

Для предотвращения плацентарной дисфункции были внесены значительные технические модификации в аппаратуру. Центрифужный насос имеет определенные преимущества перед традиционным роликовым насосом. Во-первых, в центрифужном насосе не используется раствор для заполнения и есть встроенный осевой насос, что уменьшает площадь экстракорпоральной поверхности. Во-вторых, центрифужный насос имеет лучшие гемодинамические характеристики в связи с наличием более низкого плацентарного сосудистого сопротивления и увеличенного плацентарного кровотока, что улучшает выживаемость (с 42 до 88,9% по сравнению с обычным роликовым насосом, по данным одного из первых исследований) [95].

Реакцией плода на АИК и оперативное вмешательство являются секреция катехоламинов и угнетение функции миокарда, что приводит к снижению СВ и метаболическому ацидозу. Элементы незрелых кардиомиоцитов у плода отличаются по морфологии и функции от элементов зрелых кардиомиоцитов. Количество саркоплазматического ретикулума в миоцитах плода заметно снижено [96], к тому же саркоплазматический ретикулум содержит низкие концентрации Ca²⁺-АТФазы и кальцийсвязывающего белка кальсеквестрина [97]. Кроме того, существуют функциональные различия между фосфоламбаном (кальцийтранспортирующим белком мембраны саркоплазматического ретикулума) у эмбриона и взрослого [97]. Эти различия приводят к нарушению поглощения и высвобождения кальция в кардиомиоцитах плода [98], делают его сердце чрезвычайно чувствительным к содержанию кальция в кардиоплегических растворах. Следовательно, гипокальциемическая кардиоплегия может оптимизировать защиту миокарда плода. Результаты некоторых исследований показывали улучшение постишемического восстановления после нормокальциемической кардиopleгии и глубокую постишемическую дисфункцию миокарда после гиперкальциемической кардиopleгии [99, 100]. Bolling и соавт. [101] сообщили об одинаковой защите миокарда новорожденных с различной кардиоплегической концентрацией кальция в пределах его нормального уровня, но улучшении защиты миокарда от гипоксии при использовании гипокальциемической кардиopleгии. Гипокальциемическая кардиopleгия у плода улучшает постишемическую систолическую функцию обоих желудочков, но не улучшает диастолическую функцию ПЖ. ПЖ менее подвержен воздействию ишемической диастолической дисфункции из-за его большей эластичности по сравнению с ЛЖ. Этот факт имеет серьезное значение

для защиты миокарда плода в связи с тем, что ПЖ плода обеспечивает 70% совокупного желудочкового выброса. Поступление кальция влечет за собой повреждение клеток во время реперфузии, а незрелая регуляция кальция у плода увеличивает неблагоприятное воздействие повышенного уровня внутриклеточного кальция в период ишемии. Сердце плода особенно чувствительно к ишемическому стрессу [102], который неразрывно связан с обменом кальция в кардиомиоците, поэтому гипокальциемическая кардиоплегия может улучшить защиту сердца плода.

Сократительные белки также влияют на чувствительность миокарда плода к использованию АИК и внутриутробным вмешательствам. Незрелые изоформы сократительных белков, например тяжелых цепей миозина, преобладают в кардиомиоцитах желудочков [103]. Зрелая изоформа тяжелых цепей миозина, находящаяся во внутриутробном периоде только в ткани предсердий, обнаруживается в желудочках только после рождения [103]. Эта особенность гистологии может лежать в основе нарушения механизма Frank-Starling и диастолической эластичности желудочков сердца плода [81].

Ингаляционный наркоз у матери является другой возможной причиной угнетения миокарда плода. Для обеспечения адекватного уровня релаксации матки необходим сравнительно высокий уровень изофлюрана. При такой концентрации изофлюрана СВ у матери и маточный кровоток могут снизиться в пределах 30% исходного уровня [104]. Уменьшенный маточный кровоток снижает доставку кислорода к маточно-плацентарной системе, что приводит к гипоксии плода [105]. На фоне применения галотана отмечается увеличение плацентарного и общего сосудистого сопротивления, что потенциально ограничивает газообмен и увеличивает постнагрузку на сердце плода [106]. Такой рост постнагрузки является губительным для миокарда плода вследствие его измененной эластичности по сравнению со зрелым миокардом [107]. Таким образом, гипоксия плода, изменение постнагрузки либо прямое угнетение миокарда, вызванные анестетиком, могут снизить систолическую функцию и СВ. Сниженный СВ приводит к метаболическому ацидозу, который, в свою очередь, ухудшает функцию сердца. Эти механизмы, установленные в основном на животных моделях, нуждаются в дальнейшем подтверждении у человека.

Брадикардию у плода наблюдают при различных внутриутробных вмешательствах [75], а также в результате гипоксии [108]. Брадикардию также может вызвать механическое сдавление пуповины или сосудов матки [109].

ВНУТРИАМНИОТИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ФЕТОСКОПИИ

Внутриутробные вмешательства на сердце плода традиционно выполняются под контролем трансабдоминальной ЭхоКГ. Адекватное позиционирование плода, высокое качество изображения и достаточное ультразвуковое акустическое окно имеют решающее значение для успеха вмешательства. Переднезадняя проекция плода, неадекватное ультразвуковое акустическое окно или рассеивание ультразвукового сигнала могут ухудшить качество визуализации [110]. Во время экспериментальных исследований для мониторинга анатомии сердца у эмбриона и гемодинамики применяется чреспищеводная эхокардио-

графия плода с использованием внутрисосудистого ультразвукового датчика [110–114]. Размещение внутрисосудистого ультразвукового датчика в пищеводе может быть затруднено из-за малых размеров плода и его неудобного положения, что может привести к травме пищевода.

Малоинвазивная фетоскопия для вмешательства на сердце плода разрабатывается на овцах и рассматривается как альтернатива существующим методам визуализации [111, 112, 115, 116]. Для оценки анатомии сердца и гемодинамики у плодов овец используется внутриамниотическая ЭхоКГ с внутрисосудистым ультразвуковым датчиком для конвергентного сканирования. В перспективе этот метод можно будет использовать для определения точного места разреза на грудной клетке плода [115]. В исследованиях на животных введение катетера по модифицированной методике Seldinger было признано безопасным [115]. Благодаря внутриамниотическому расположению ультразвукового датчика для конвергентного сканирования появляется возможность подробной двухмерной ЭхоКГ плода, а также цветовой, импульсно-волновой и непрерывно-волновой доплерографии сердечно-сосудистой и фетоплацентарной систем плода, что может заменить чрескожную визуализацию для мониторинга анатомии сердца у плода и его гемодинамики во время фетоскопии.

В перспективе внутриамниотическую визуализацию можно будет использовать также для исследования плодов высокого риска, когда адекватные изображения нельзя получить путем стандартного трансабдоминального или трансвагинального УЗИ. Четкое двухмерное и доплерографическое изображения также позволяют выполнять мониторинг гемодинамики при заполненной газом матке во время фетоскопии.

Тем не менее в отдельных случаях малые углы инсонации не позволяют зафиксировать все сердечные, магистральные сосудистые и фетоплацентарные потоки, что ограничивает возможность оценки градиентов давления, объема потоков и регургитации на клапанах. Несмотря на эти ограничения, можно получить важные характеристики кровотока, в т.ч. патологические, такие как ретроградный кровоток в венозном протоке, пульсирующий поток в пупочной вене, отсутствующий или обратный конечный диастолический кровоток в пупочной артерии и нарушение потока через стенозированный клапан.

К потенциальным рискам метода внутриамниотической визуализации относят повреждение плода, пуловины или плаценты, инфекцию, преждевременный разрыв плодного пузыря, утечку околоплодных вод и преждевременную стимуляцию родов. Вследствие этого хирург должен быть особенно осторожным при манипулировании внутриамниотическим датчиком. Из-за инвазивности вмешательства внутриамниотическую визуализацию плода следует проводить только в отношении плодов высокого риска, когда обычные методы визуализации не увенчались успехом. При внутриамниотическом использовании устройств аналогичного размера, например фетоскопов и пузырьно-амниотических шунтов, отмечается более чем 10% риск преждевременного разрыва плодного пузыря и стимуляции родов [117], поэтому можно предположить, что внутриамниотическая визуализация плода имеет аналогичный риск развития осложнений. Этот риск может быть компенсирован преимуществами внутриамниотического УЗИ как средства мониторинга, а также тем, что катетер может быть введен с минимальным повреждением матки. Таким образом, внутри-

амниотическое УЗИ имеет меньший риск, чем можно было бы ожидать [111], и в будущем, по мере того как будут появляться катетеры все более малого калибра, риски внутриамниотической визуализации плода, вероятно, станут еще меньше.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В этой области неонатологии нужны разработка би- и мультипланарных внутрисосудистых ультразвуковых датчиков и дальнейшее усовершенствование способов диагностики патологических эмбриональных фенотипов при повышенном риске во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rudolph AM: Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations. Armonk, NY: Futura; 2001.
2. Rudolph AM and Heymann MA: Circulatory changes during growth in the fetal lamb. *Circ Res.* 26:1970; 289–299.
3. Rudolph AM and Spitznas U: Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am J Cardiol.* 30:1972; 514–525.
4. Danford CA and Cronican P: Hypoplastic left heart syndrome: progression of left ventricular dilation and dysfunction to left ventricular hypoplasia in utero. *Am Heart J.* 123:1992; 1712–1713.
5. Simpson JM and Sharland GK: Natural history and outcome of aortic stenosis diagnosed prenatally. *Heart.* 77:1997; 205–210.
6. Hornberger LK, Sanders SP, Rein AJ, Spevak PJ, Parness IA and Colan SD: Left heart obstructive lesions and left ventricular growth in the midtrimester fetus. A longitudinal study. *Circulation.* 92:1995; 1531–1538.
7. Harh JY, Paul MH, Gallen WJ, Friedberg DZ and Kaplan S: Experimental production of hypoplastic left heart syndrome in the chick embryo. *Am J Cardiol.* 51:1973; 51–56.
8. Hogers B, De Ruiter MC, Gittenberger-de Groot AC and Poelmann RE: Unilateral vitelline vein ligation alters intracardiac blood flow patterns and morphogenesis in the chick embryo. *Circ Res.* 80:1997; 473–481.
9. Hove JR, Koster RW, Forouhar AS, Acevedo-Bolton G, Fraser SE and Gharib M: Intracardiac fluid forces are an essential epigenetic factor for embryonic cardiogenesis. *Nature.* 421:2003; 172–177.
10. Fishman NH, Hof RB, Rudolph AM and Heymann MA: Models of congenital heart disease in fetal lambs. *Circulation.* 58:1978; 254–364.
11. Maxwell D, Allan L and Tynan MJ: Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. *Br Heart J.* 65:1991; 256–258.
12. Kohl T, Sharland G and Allan LD, et al.: World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol.* 85:2000; 1230–1233.
13. Marshall AC, van der Velde ME and Tworetzky W, et al.: Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation.* 110:2004; 253–258.
14. Tworetzky W and Marshall AC: Balloon valvuloplasty for congenital heart disease in the fetus. *Clin Perinatol.* 30:2003; 541–550.
15. Tworetzky W, Wilkins-Haug L and Jennings RW, et al.: Balloon dilatation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation.* 110:2004; 2125–2131.
16. Marshall AC, Tworetzky W and Bergersen L, et al.: Aortic valvuloplasty in the fetus: technical characteristics of successful balloon dilatation. *J Pediatr.* 147:2005; 535–539.
17. Arzt WTG, Aigner M, Mair R and Hafner E: Invasive intrauterine treatment of pulmonary atresia/intact ventricular septum with heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 21:2003; 186–188.
18. Tulzer G, Arzt W, Franklin RC, Loughna PV, Mair R and Gardiner HM: Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet.* 360:2002; 1567–1568.

19. Bond SJ, Harrison MR and Schmid KG, et al.: Death due to high-output cardiac failure in fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 25:1990; 1287–1291.
20. Harrison MR, Adzick NS and Longaker MT, et al.: Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N Engl J Med.* 322:1990; 1582–1584.
21. Harrison MR, Bressack MA, Churg AM and de Lorimer AA: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. *Surgery.* 88:1980; 260–268.
22. Harrison MR, Jester JA and Ross NA: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. I. The model: intrathoracic balloon produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery.* 88:1980; 174–182.
23. Harrison MR, Ross NA and de Lorimer AA: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. III. Development of a successful surgical technique using abdominoplasty to avoid compromise of umbilical blood flow. *J Pediatr Surg.* 16:1981; 934–942.
24. Harrison MR, Adzick NS and Bullard KM, et al.: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. VII. A prospective trial. *J Pediatr Surg.* 32:1997; 1637–1642.
25. Carmel JA, Friedman F and Adams RH: Fetal tracheal ligation and lung development. *Am J Dis Child.* 109:1965; 452–456.
26. Harrison MR, Adzick NS and Flake AW, et al.: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. VIII. Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.* 31:1996; 1339–1348.
27. Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ and Adzick NS: Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol.* 183:2000; 1059–1066.
28. Benachi A, Chailly-Heu B and Delezoide AL, et al.: Lung growth and maturation after tracheal occlusion in diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med.* 157:1998; 921–927.
29. Bin Sadiq W, Piedboeuf B and Laberge JM, et al.: The effects of tracheal occlusion and release on type II pneumocytes in fetal lambs. *J Pediatr Surg.* 32:1997; 834–838.
30. O'Toole SJ, Karamanoukian HL, Irish MS, Sharma A, Holm BA and Glick PA: Tracheal ligation: the dark side of in utero congenital diaphragmatic hernia treatment. *J Pediatr Surg.* 32:1997; 407–410.
31. Skarsgard ED, Meuli M, Vander Wall KJ, Bealer JF, Adzick NS and Harrison MR: Fetal endoscopic tracheal occlusion ('Fetendo-PLUG') for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 31:1996; 1335–1338.
32. Vander Wall KJ, Skarsgard ED, Filly RA, Eckert J and Harrison MR: Fetendo-clip: a fetal endoscopic tracheal clip procedure in a human fetus. *J Pediatr Surg.* 32:1997; 970–972.
33. Harrison MR, Mychaliska GB and Albanese CT, et al.: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. IX. Fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.* 33:1998; 1017–1022, discussion 1022–1023.
34. Colvin J, Bower C, Dickinson JE and Sokol J: Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics.* 116:2005; e356–e363.
35. Quintero RA: Twin-twin transfusion syndrome. *Clin Perinatal.* 30:2003; 591–600.
36. Machin GA and Keith LG: Can twin-to-twin transfusion syndrome be explained, and how is it treated? *Clin Obstet Gynecol.* 41:1998; 104–113.
37. Bajoria R, Gibson MJ, Ward S, Sooranna SR, Neilson JP and Westwood M: Placental regulation of insulin-like growth factor axis in monochorionic twins with chronic twin-twin infusion syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:2001; 3150–3156.
38. Mahieu-Caputo D, Dommergues M and Delezoide AL, et al.: Twin-to-twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol.* 156:2000; 629–636.
39. Mahieu-Caputo D, Meulemans A and Martinovic J, et al.: Paradoxical activation of the renin-angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome: an explanation for cardiovascular disturbances in the recipient. *Pediatr Res.* 58:2005; 685–688.
40. Weir PE, Ratten GJ and Beischer NA: Acute polyhydramnios — a complication of monozygous twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 86:1979; 849–853.
41. Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH and Kruger M: Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynaecol.* 16:2000; 230–236.
42. Johnsen SL, Albrechtsen S and Pirhonen J: Twin-twin transfusion syndrome treated with serial amniocenteses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83:2004; 326–329.
43. Saunders NJ, Snijders RJ and Nicolaidis KH: Therapeutic amniocentesis in twin-twin transfusion syndrome appearing in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 166:1992; 820–824.

44. Trespidi L, Boschetto C, Caravelli E, Villa L, Kustermann A and Nicholini U: Serial amniocentesis in the management of twin-twin transfusion syndrome: when is it valuable? *Fetal Diagn Ther.* 12:1997; 15–20.
45. De Lia JE, Cruickshank DP and Keye WR: Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 75:1990; 1046–1053.
46. Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M and Hackloer BJ: Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 180:1999; 717–724.
47. Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J and Nicolaides K: Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 105:1998; 446–453.
48. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Oepkes D, Vandenbussche FP and Walther FJ: Neonatal outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser occlusion of vascular anastomoses. *J Pediatr.* 147:2005; 597–602.
49. De Lia J, Fisk N and Hecher K, et al.: Twin-to-twin transfusion syndrome — debates on the etiology, natural history and management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 16:2000; 210–213.
50. Lemery DJ, Vanlieferinghen P, Gasq M, Finkeltin F, Beaufriere AM and Beytout M: Fetal umbilical cord ligation under ultrasound guidance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 4:1994; 399–401.
51. Quintero RA, Romero R and Reich H, et al.: In utero per cutaneous umbilical cord ligation in the management of complicated monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 8:1996; 16–22.
52. Deprest JA, Audibert F, Van Schoubroeck D, Hecher K and Mahieu-Caputo D: Bipolar coagulation of the umbilical cord in complicated monochorionic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 182:2000; 340–345.
53. Taylor MJ, Shalev E and Tanawattanacharoen S, et al.: Ultrasound-guided umbilical cord occlusion using bipolar diathermy for Stage III/IV twin-twin transfusion syndrome. *Prenatal Diagn.* 22:2002; 70–76.
54. Saade GR, Belfort MA and Berry DL, et al.: Amniotic septostomy for the treatment of twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Fetal Diagn Ther.* 13:1998; 86–93.
55. Hartung J, Chqaoui R and Bollmann R: Amniotic fluid pressures in both cavities of twin-twin transfusion syndrome: a vote against septostomy. *Fetal Diagn Ther.* 15:2000; 79–82.
56. Quintero RQL and Morales W: Amniotic fluid pressures in severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Neonat Med.* 3:1998; 607–610.
57. Altman RP, Randolph JG and Lilly JR: Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey — 1973. *J Pediatr Surg.* 9:1974; 389–398.
58. Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG, Dillon PW and Azizkhan RG: Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg.* 33:1998; 171–176.
59. Silverman NH and Schmid KG: Ventricular volume overload in the human fetus: observations from fetal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 3:1990; 20–29.
60. De Smedt MC, Visser GH and Meijboom EJ: Fetal cardiac output estimated by Doppler echocardiography during mid- and late gestation. *Am J Cardiol.* 60:1987; 338–342.
61. Mielke G and Benda N: Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation.* 103:2001; 1662–1668.
62. Schmidt KG, Silverman NH, Harrison MR and Callan PW: High-output cardiac failure in fetuses with large sacrococcygeal teratoma: diagnosis by echocardiography and Doppler ultrasound. *J Pediatr.* 114:1989; 1023–1028.
63. Flake AW, Harrison MR, Adzick NS, Laberge JM and Warsof SL: Fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 21:1876; 563–566.
64. Gross SJ, Benzie RJ, Sermer M, Skidmore MB and Wilson SR: Sacrococcygeal teratoma: prenatal diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 156:1987; 393–396.
65. Musci MN, Clark MJ, Ayres RE and Finkel MA: Management of dystocia caused by a large sacrococcygeal teratoma. *Obstet Gynecol.* 63(3 Suppl.):1983; 10s–12s.
66. Langer JC, Harrison MR and Schmidt KG, et al.: Fetal hydrops and death from sacrococcygeal teratoma: rationale for fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 160:1989; 1145–1150.
67. Hedrick HL, Flake AW and Crombleholme TM, et al.: Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J Pediatr Surg.* 39:2004; 430–438.
68. Kay S, Khalife S, Laberge JM, Shaw K, Morin L and Flageole H: Prenatal percutaneous needle drainage of cystic sacrococcygeal teratomas. *J Pediatr Surg.* 34:1999; 1148–1151.
69. Garcia AM, Morgan WM and Bruner JP: In utero decompression of a cystic grade IV sacrococcygeal teratoma. *Fetal Diagn Ther.* 13:1998; 305–308.

70. Jouannic JM, Doimergues M, Auber F, Bessis R, Nihoul-Fekete C and Dumez Y: Successful intrauterine shunting of a sacrococcygeal teratoma (SCT) causing fetal bladder obstruction. *Prenat Diagn.* 21:2001; 824-826.
71. Hecher K and Hackeloeer BJ: Intrauterine endoscopic laser surgery for fetal sacrococcygeal teratoma. *Lancet.* 347:1996; 470.
72. Lam YH, Tang MH and Shek TW: Thermocoagulation of fetal sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn.* 22:2002; 99-101.
73. Paek BW, Jennings RW and Harrison MR, et al.: Radiofrequency ablation of human fetal sacrococcygeal teratoma. *Am J Obstet Gynecol.* 184:2001; 503-507.
74. Cowles RA, Stolar CJ, Kandel JJ, Weintraub JL, Susman J and Spigland NA: Preoperative angiography with embolization and radiofrequency ablation as novel adjuncts to safe surgical resection of a large, vascular sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Surg Int.* 6:2006; 554-556.
75. Rychik J, Tian Z and Cohen MS, et al.: Acute cardiovascular effects of fetal surgery in the human. *Circulation.* 110:2004; 1549-1556.
76. Mahle WT, Rychik J and Tian ZY, et al.: Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 16:2000; 620-624.
77. Rice HE, Estes JM, Hedrick MH, Bealer JF, Harrison MR and Adzick NS: Congenital cystic adenomatoid malformation: a sheep model of fetal hydrops. *J Pediatr Surg.* 29:1994; 692-696.
78. Adzick NS, Harrison MR, Crombieholme TM, Flake AW and Howell LJ: Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 179:1998; 884-889.
79. Adzick NS, Harrison MR, Flake AW, Howell LJ, Golbus MS and Filly RA: Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg.* 28:1993; 806-812.
80. Bradley SM, Hanley FL and Duncan BW, et al.: Fetal cardiac bypass alters regional blood flows, arterial blood gases, and hemodynamics in sheep. *Am J Physiol.* 263:1992; H919-H928.
81. Hanley FL: Fetal cardiac surgery. *Adv Card Surg.* 5:1994; 47-74.
82. Malhotra SP, Thelitz S, Riemer RK, Reddy VM, Suleman S and Hanley FL: Induced fibrillation is equally effective as crystalloid cardioplegia in the protection of fetal myocardial function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 125:2003; 1276-1282.
83. Sabik JF, Assad RS and Hanley FL: Prostaglandin synthesis inhibition prevents placental dysfunction after fetal cardiac bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 103:1992; 733-741, discussion 741-742.
84. Champsaur G, Parisot P and Martinot S, et al.: Pulsatility improves hemodynamics during fetal bypass. Experimental comparative study of pulsatile versus steady flow. *Circulation.* 90(5 Pt 2):1994; 1147-1150.
85. Champsaur G, Vedrinne C and Martinot S, et al.: Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor during pulsatile bypass: experimental study in the fetal lamb. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 114:1997; 738-744, discussion 744-745.
86. Hawkins JA, Clark SM, Shaddy RE and Gay WA: Fetal cardiac bypass: improved placental function with moderately high flow rates. *Ann Thorac Surg.* 57:1994; 293-296, discussion 296-297.
87. Hawkins JA, Paape KL, Adkins TP, Shaddy RE and Gay WA: Extracorporeal circulation in the fetal lamb. Effects of hypothermia and perfusion rate. *J Cardiovasc Surg.* 32:1991; 295-300.
88. Parry AJ, Petrossian E, McElhinney DB, Reddy VM and Hanley FL: Neutrophil degranulation and complement activation during fetal cardiac bypass. *Ann Thorac Surg.* 70:2000; 582-589.
89. Parry AJ, Petrossian E and McElhinney DB, et al.: Role of the endothelium in placental dysfunction after fetal cardiac bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 117:1999; 343-351.
90. Reddy VM, McElhinney DB, Rajasinghe HA, Rodriguez JL and Hanley FL: Cytokine response to fetal cardiac bypass. *J Mat-Fetal Invest.* 8:1998; 46-49.
91. Vedrinne C, Tronc F and Martinot S, et al.: Better preservation of endothelial function and decreased activation of the fetal renin-angiotensin pathway with the use of pulsatile flow during experimental fetal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 120:2000; 770-777.
92. Vedrinne C, Tronc F and Martinot S, et al.: Effects of various flow types on maternal hemodynamics during fetal bypass: is there nitric oxide release during pulsatile perfusion? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 116:1998; 432-439.
93. Oishi Y, Masuda M and Yasutsune T, et al.: Impaired endothelial function of the umbilical artery after fetal cardiac bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999-2003, discussion 2004.
94. Sabik JF, Heinemann MK, Assad RS and Hanley FL: High-dose steroids prevent placental dysfunction after fetal cardiac bypass. *J Thorac Cardiovascular Surg.* 107:1994; 116-124, discussion 124-125.

95. Reddy VM, Liddicoat JR, Klein JR, McElhinney DB, Wampler RK and Hanley FL: Fetal cardiac bypass using an in-line axial flow pump to minimize extracorporeal surface and avoid priming volume. *Ann Thorac Surg.* 62:1996; 393–400.
96. Friedman WF, Pool PE, Jacobowitz D, Seagren SC and Brunwald E: Sympathetic innervations of the developing rabbit heart. Biochemical and histochemical comparisons of fetal, neonatal, and adult myocardium. *Circ Res.* 23:1968; 25–32.
97. Pegg W and Michalak M: Differentiation of sarcoplasmic reticulum during cardiac myogenesis. *Am J Physiol.* 525:1987; H22–H31.
98. Mahony L: Maturation of calcium transport in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Pediatr Res.* 24:1988; 639–643.
99. Corno AF, Bethancourt DM and Laks H, et al.: Myocardial protection in the neonatal heart. A comparison of topical hypothermia and crystalloid and blood cardioplegic solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 93:1987; 163–172.
100. Pearl JM, Laks H and Drinkwater DC, et al.: Normocalcemic blood or crystalloid cardioplegia provides better neonatal myocardial protection than does low-calcium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 105:1993; 201–206.
101. Bolling K, Kronon M and Allen BS, et al.: Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: the superiority of hypocalcemic versus normocalcemic blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 112:1996; 1193–1200, discussion 1200–1201.
102. Lee JC, Halloran KH, Taylor JF and Downing SE: Coronary flow and myocardial metabolism in newborn lambs: effects of hypoxia and academia. *Am J Physiol.* 224:1973; 1381–1387.
103. Mahdavi V, Izumo S and Nadal-Ginard B: Developmental and hormonal regulation of sarcomeric myosin heavy chain gene family. *Circ Res.* 60:1987; 804–814.
104. Palahnuk RJ and Shnider SM: Maternal and fetal cardiovascular and acid-base changes during halothane and isoflurane anesthesia in the pregnant ewe. *Anesth Analg.* 41:1974; 462–472.
105. Toubas PL, Silverman NH, Heymann MA and Rudolph AM: Cardiovascular effects of acute hemorrhage in fetal lambs. *Am J Physiol.* 240:1981; H45–H48.
106. Sabik JF, Assad RS and Hanley FL: Halothane as an anesthetic for fetal surgery. *J Pediatr Surg.* 28:1993; 542–546, discussion 546–547.
107. Grant DA, Fauchere JC, Eede KJ, Tyberg JV and Walker AM: Left ventricular stroke volume in the fetal sheep is limited by extracardiac constraint and arterial pressure. *J Physiol.* 535:2001; 231–239.
108. Rudolph AM: The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol.* 6:1984; 11–19.
109. Tchirikov M, Hecher K, Deprest J, Zikulnig L, Devlieger R and Schröder HJ: Doppler ultrasound measurements in the central circulation of anesthetized fetal sheep during obstruction of umbilical–placental blood flow. *Ultrasound Obstet Gynaecol.* 18:2001; 656–661.
110. Kohl T, Hartlage MG and Westphal M, et al.: Intra-amniotic multimodal fetal echocardiography in sheep: a novel imaging approach during fetoscopic interventions and for assessment of high-risk pregnancies in which conventional imaging methods fail. *Ultrasound Med Biol.* 28:2002; 731–736.
111. Kohl T, Stelnicki EJ and Vander Wall KJ, et al.: Transesophageal echocardiography in fetal sheep. A monitoring tool for open and fetoscopic cardiac procedures. *Surg Endosc.* 10:1996; 820–824.
112. Kohl T, Suda K, Reckers J, Scheld HH, Vogt J and Silverman NH: Fetal transesophageal echocardiography utilizing a 10-F, 10-MHz intravascular ultrasound catheter — comparison with conventional maternal transabdominal fetal echocardiography in sheep. *Ultrasound Med Biol.* 25:1999; 939–946.
113. Kohl T, Szabo Z and Vander Wall KJ, et al.: Experimental fetal transesophageal and intracardiac echocardiography utilizing intravascular ultrasound technology. *Am J Cardiol.* 77:1996; 899–946.
114. Kohl T, Westphal M and Strumper D, et al.: Multimodal fetal transesophageal echocardiography for fetal cardiac intervention in sheep. *Circulation.* 104:2001; 1757–1760.
115. Kohl T, Strumper D and Witteler R, et al.: Fetoscopic direct fetal cardiac access in sheep: an important experimental milestone along the route to human fetal cardiac intervention. *Circulation.* 192:2000; 1602–1604.
116. Kohl T, Szabo Z and Suda K, et al.: Fetoscopic and open transumbilical fetal cardiac catheterization in sheep. Potential approaches for human fetal cardiac intervention. *Circulation.* 95:1997; 1048–1053.
117. Morales RAQ and WJ: Percutaneous fetoscopically guided interventions. In: Harrison MR, Adzick NS and Holzgreve W (eds). *The Unborn Patient*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001: 199–211.

World peace!

Глава 18

Влияние пренатальной диагностики на ведение врожденных пороков сердца

Charles S. Kleinman

Введение

Сохранение или прерывание беременности

Влияние пренатальной диагностики на распространенность врожденных пороков сердца

Влияние пренатальной диагностики на выживаемость новорожденных

Пренатальная диагностика и лекарственная терапия врожденных пороков сердца у плода

Пренатальная диагностика и хирургическое лечение врожденных пороков сердца у плода

Влияние пренатальной диагностики на прерывание беременности

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Более 30 лет назад впервые стали проводить ЭхоКГ сердца плодов человека. Ожидалось, что полученные данные помогут углубить понимание анатомических и физиологических процессов развития сердечно-сосудистой системы человека. Были проведены систематические исследования развития эмбриона человека, чтобы сравнить развитие сердечно-сосудистой системы человека с развитием ее у эмбрионов ягнят. В первой публикации [1] было задокументировано развитие сердечно-сосудистой системы человека в течение II и III триместров беременности и установлено, что относительная перегрузка ПЖ является нормальной характеристикой сердца плода человека. Эти исследования дали импульс к дальнейшему изучению возможных изменений сердца у плодов, попадающих в группу высокого риска по ВПС. В тот период были сомнения, насколько востребованным станет данный метод визуализации, но Helen B. Taussig, которая присутствовала на первой презентации, проведенной в 1977 г. на ежегодном собрании Society for Pediatric Research, с энтузиазмом приветствовала возможность пренатальной диагностики ВПС. Taussig, посвятившая

свою жизнь заботе о детях с ВПС и принимавшая участие в разработке первой паллиативной операции, существенно облегчающей жизнь больных с тетрадой Фалло, подчеркнула возможность использования пренатальной диагностики ВПС для выявления плодов с серьезной патологией сердца и решения вопроса о прерывании беременности, что позволит избежать рождения ребенка с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью и возможным летальным исходом.

На сегодняшний день ЭхоКГ плода стала одним из основных методов пренатальной диагностики во всех развитых странах мира. Визуализация сердца стала стандартом УЗИ плода, а пренатальная диагностика значимых пороков сердца — привычной процедурой. Однако понадобилось более 30 лет, чтобы определить клиническую значимость пренатальной диагностики в ведении беременности, осложненной ВПС у плода.

Пренатальную диагностику широко использовали в течение многих десятилетий для выявления генетических, неврологических, желудочно-кишечных, легочных, урологических и других пороков, а также болезней обмена веществ. Были разработаны и утверждены стандарты диагностики и лечения. В данной главе будут обсуждены различные варианты пренатальной диагностики ВПС [2–4].

СОХРАНЕНИЕ ИЛИ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

По распространенности (= 8 из 1000 новорожденных), затратам на медицинскую помощь (= 4 из 1000 детей нуждаются в лекарственной терапии или оперативном лечении в течение первого года жизни) и уровню смертности ВПС — одно из основных врожденных заболеваний [5]. Выжившие дети могут вести нормальный образ жизни, но зачастую со значительными ограничениями: необходимостью постоянного медицинского контроля, особого обучения, а также социальной поддержки.

Несмотря на то что ВПС чаще диагностируют как единственную аномалию, в действительности она нередко сочетается с внесердечными пороками в составе определенных синдромов или вкуче с аномальным кариотипом [6]. Проведенные в 1980-х гг. исследования позволили предположить, что ВПС у плода, выявляемые с помощью ЭхоКГ в течение II триместра беременности (рис. 18–1), в 30% случаев связаны с аномальным кариотипом [7]. Это согласуется с данными,

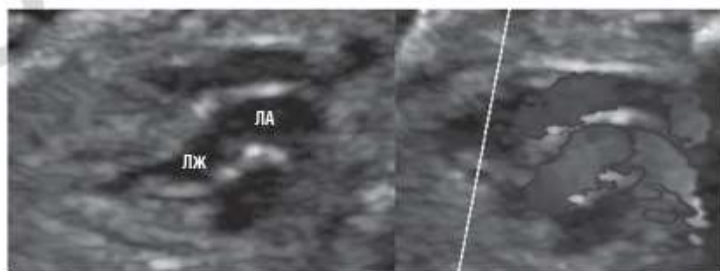


РИС. 18–1 Сердце плода во II триместре беременности с полной транспозицией магистральных артерий. Бифуркация легочной артерии (ЛА) начинается от левого желудочка (ЛЖ). Параллельный ход проксимальных артерий виден при использовании цветового доплеровского картирования.

полученными в результате исследований пациентов с аномальным кариотипом. В связи с этим рекомендуется более тщательный генетический скрининг всех плодов, у которых пренатально диагностирован ВПС.

И сейчас дискуссии по поводу прерывания беременности осложнены религиозными, моральными, юридическими и политическими соображениями, но нужно признать, что только семья может решить, является ли прерывание беременности разумным выходом из сложившейся ситуации. Многие семьи, столкнувшиеся с диагнозом «врожденный порок сердца», могут решиться на прерывание беременности. Проблема усложняется тем, что диагностика ВПС возможна лишь через 10 нед с момента зачатия (чаще всего диагноз устанавливают во II триместре). Прерывание беременности на данном сроке может иметь необратимые последствия. В связи с этим решение следует принимать, будучи полностью уверенным в диагнозе, после досконального выяснения причин, возможных вариантов развития событий, прогноза выживаемости и качества жизни (уровня активности, обучаемости, длительности жизни и репродуктивной способности), а также риска возникновения данной аномалии у будущих потомков. Поскольку нет определенной схемы принятия решения, следует рассмотреть самые распространенные вопросы по этой теме.

Гестационный возраст

Некоторые семьи, столкнувшиеся с ВПС у плода, изолированным или входящим в определенный синдром, несовместимый с жизнью, принимают решение прервать беременность на поздних сроках. Местные законодательства в большинстве случаев ограничивают данный срок 20–24 нед. Казалось бы, пациенты должны делать выбор в пользу аборта на более ранних сроках беременности, однако по данным литературы существует обратная точка зрения на этот счет [8]. Было проведено исследование, предлагающее математическую модель для определения влияния пренатальной диагностики на распространенность ВПС. Для определения наибольшей вероятности предпочтения аборта на раннем сроке беременности используется коэффициент 1,4 [9].

Изолированный порок сердца чаще всего лечат хирургическим путем, что приводит к долговременному улучшению, а возможно, и к полному излечению. В течение длительного периода использовали 10-балльную шкалу для оценки степени тяжести аномалии. Пороки, при которых может быть выполнена двухжелудочковая коррекция, рассматривают как более простые по сравнению с пороками, при которых останется функциональным один желудочек с формированием кровотока через кавопультмональное соустье или при которых необходима трансплантация сердца.

Безусловно, есть вероятность оказаться в ситуации, когда работают два желудочка (например, при атриовентрикулярной дискордантности, общем артериальном стволе с выраженной недостаточностью трункального клапана), но провести хирургическое вмешательство сложно с технической точки зрения. Необходимость двух или более открытых операций на сердце ребенка в первые годы его жизни, которые могут вызвать осложнения в функционировании сердечно-сосудистой системы [10], часто вынуждает родителей принять решение о прерывании беременности.

Влияние на нервно-психическое развитие

Несмотря на то что врачи расходятся во мнениях по данному вопросу, дети, которые были подвержены кардиохирургическому вмешательству в младенческом возрасте, имеют более высокий риск задержки нервно-психического развития [11].

Особенное беспокойство вызывает дальнейшее развитие детей, подвергшихся коррекции ТМА. В Boston Children's Hospital было проведено крупное исследование Boston Deep Hypothermic Arrest Trial (BDHAT) [12] влияния операций с применением глубокой гипотермии в условиях искусственного кровообращения на нервно-психическое развитие большой когорты пациентов с простой ТМА и пациентов с ТМА и ДМЖП. По результатам исследования было выделено 2 группы пациентов: группа с применением глубокой гипотермии и АИК с остановкой кровообращения и группа с применением искусственного кровообращения с низкой объемной скоростью.

В исследовании было обнаружено, что тактика искусственного кровообращения с низкой объемной скоростью кровотока лучше влияет на нервно-психическое развитие детей, но последующие данные показали, что различия между этими группами могут быть сглажены при применении стратегий раннего интеллектуального развития. Основное внимание ученые уделяли влиянию поддержки циркуляции с помощью АИК на нервно-психическое развитие детей. Необходимо отметить, что уровень развития в обеих группах оставался ниже, чем у здоровых младенцев. Таким образом, можно предположить, что искусственное кровообращение само по себе оказывает негативное влияние на нервно-психическое развитие ребенка.

В исследовании Rosenthal [13] отмечено, что новорожденные с ВПС в сочетании с системными нарушениями перфузии или цианотическими ВПС, как правило, имеют меньшую окружность головы в сравнении с окружностью живота. Было установлено, что этот тревожащий показатель развития может говорить о нарушении распределения кровотока в период внутриутробного развития, результатом которого является относительная ишемия или гипоксия головного мозга либо их сочетание. Многоцентровое исследование продемонстрировало, что у пациентов с цианотическими пороками сердца (например, тетрадой Фалло, атрезией трехстворчатого клапана и ТМА) или пороками, связанными с ретроградной перфузией дуги аорты и МК (например, СГАС), как правило, наблюдается такое же изменение церебро-плацентарного индекса, как у плодов с плацентарной недостаточностью и компенсаторной защитой головного мозга [14]. У таких пациентов отмечается меньшая, чем в норме, системная резистентность МК, отражающая саморегулирующуюся централизацию системного кровотока.

Исследования новорожденных с задержкой нервно-психического развития показали, что эти дети находятся в невыгодном положении вопреки централизации их кровотока, т.к. у них доставка кислорода или питательных веществ (или и того и другого) недостаточна [15].

Fougon и соавт. [16] выявили, что ретроградная перфузия перешейка аорты ассоциируется с неврологической патологией у детей с ВПС (рис. 18–2). Было установлено, что изменение церебро-плацентарного индекса при ВПС может быть показателем замедленного нервно-психического развития без учета использования АИК при открытой операции на сердце. Данная гипотеза проходит проверку в многоцентровом исследовании СГАС.



РИС. 18–2 Ретроградный поток в дуге аорты плода при двуоточном ПЖ с под-аортальной обструкцией и гипоплазией дуги аорты. Fourqon и соавт. [16] продемонстрировали, что ретроградная перфузия дуги аорты через перешеек аорты ассоциируется с высоким риском неблагоприятного нейрокогнитивного исхода. Стрелка указывает на ретроградный поток через ОАП.

Ассоциированные синдромы

Хотя пороки сердца обычно обнаруживают как единственные врожденные дефекты, зачастую они являются частью полиорганной аномалии, которая может поражать скелетную, желудочно-кишечную, урогенитальную и нервную системы. В некоторых случаях ВПС могут быть предикторами ассоциированных синдромов:

- VACTERL (Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheal, Esophageal, Renal and Limb) — аномалии позвоночника, ануса, сердца, трахеи, пищевода, почек и конечностей (рис. 18–3).
- CHARGE (Coloboma, Heart abnormalities, Atresia choanae, Retarded growth and development and/or central nervous system anomalies, Genital hypoplasia and Ear anomalies) — колобома, пороки сердца, атрезия хоан, задержка роста и развития и/или аномалии центральной нервной системы, гипоплазия гениталий и аномалии органа слуха.
- Аномальный кариотип, например трисомия по 21-й хромосоме, трисомия по 18-й хромосоме и трисомия по 13-й хромосоме у плодов с частичной делецией короткого плеча 22-й хромосомы (например, синдромом Ди Джорджи), которые встречаются у = 25% плодов с конотрункальными пороками, включая перерыв дуги аорты типа В (между СА), ОАП, тетраду Фалло, и/или у плодов с изолированными аномалиями дуги аорты, такими как удвоение дуги аорты и правая дуга аорты. Поскольку проявления синдрома Ди Джорджи могут быть плейоморфными, правильный прогноз может представлять трудности. Недавно было высказано предположение, что этот синдром может сочетаться с шизофренией в юности или взрослом возрасте почти в 25% случаев, что привело к увеличению количества прерываний беременности при наличии у плода микроделиции [17–28].

Сердечно-легочное взаимодействие

Во многих случаях ВПС у плодов ассоциируются с гипоплазией легких, обструкцией дыхательных путей, легочной лимфангиэктазией и/или легочной гипертензией, которые могут угрожать жизни ребенка, даже если порок сердца может быть хирургически скорректирован.



РИС. 18-3 Плод во II триместре беременности. Предположительный диагноз «стеноз клапана легочной артерии» подтвердился. На первой консультации была предложена неонатальная баллонная вальвулопластика с возможностью последующего системно-легочного шунтирования. Удивительно, что при отсутствии дефекта межжелудочковой перегородки у плода отмечалось многоводие с отсутствием воздушного пузыря желудка. Кроме того, диагностированы тазовая эктопия почек с возможной подковообразной деформацией и кифосколиоз с врожденным недоразвитием нескольких позвонков. Предварительно был выставлен диагноз «VACTERL с атрезией пищевода». На консультации было предложено лечение атрезии пищевода путем формирования возможной трахеоэзофагальной фистулы и имплантации стента в артериальный проток одновременно с легочной вальвулопластикой, чтобы избежать двух торакотомий в течение неонатального периода. ЛС — легочный ствол.

Например, у плодов с наличием в грудной полости тканевых масс может отмечаться гипоплазия легкого на стороне смещенных тканей (рис. 18-4). Кроме того, перемещение медиастинальных тканей в контралатеральную часть грудной полости может привести к вторичной гипоплазии соответствующего легкого. Это было убедительно показано в случаях ВДГ и на животных моделях. ВПС в сочетании с ВДГ может быть в высокой степени злокачественным, и согласно накопленному опыту по выполнению внematочных интранатальных вмешательств с применением ЭКМО [29] исход для детей с сочетанием таких повреждений является неутешительным. Пациенты с тетрадой Фалло и синдромом отсутствия клапана легочной артерии могут находиться в тяжелом состоянии из-за аневризматического расширения ствола и проксимальных ветвей легочной артерии, в результате которого происходит компрессия бифуркации трахеи и главных бронхов (рис. 18-5) [30]. Кроме того, у некоторых из таких плодов в дистальных отделах легочного артериального дерева присутствуют аномальные плексиформные структуры, возникшие в результате легочной гипертензии. У = 25% таких плодов также обнаруживают синдром Ди Джорджи. После консультации в отношении потенциальных последствий тетрады Фалло с синдромом отсутствия клапана легочной артерии родители чаще всего предпочитают прервать беременность. Легочная лимфангиэктазия может быть результатом тяжелой обструкции



РИС. 18–4 Плод с большой левосторонней диафрагмальной грыжей. Воздушный пузырь желудка (Ж) виден вблизи сердца (С), позже он сместился вправо ближе к грудной стенке. Левое легкое со стороны грыжи гипоплазировано, как и легкое с правой стороны, где сердце и средостение играют роль масс, заполняющих пространство. Существуют некоторые разногласия относительно использования индекса легкие/голова для прогноза адекватности функционирования легких в неонатальном периоде.

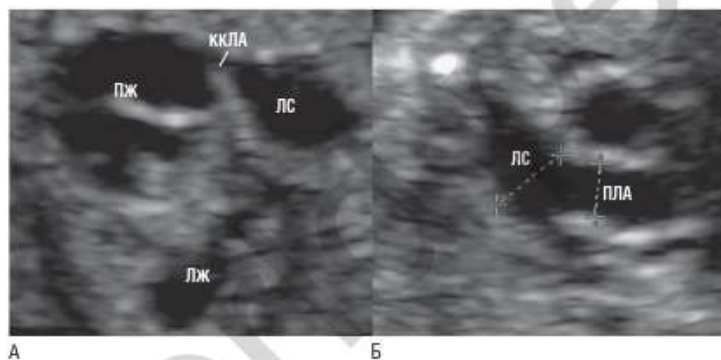


РИС. 18–5 Плод с отсутствием клапана легочной артерии. (А) Правый желудочек (ПЖ) и легочный ствол (ЛС) дилатированы. Кольцо клапана легочной артерии (ККЛА) окружено дисплазированными тканями, в результате возникли умеренная обструкция выходного отдела ПЖ и тяжелая недостаточность клапана легочной артерии. (Б) Аневризматическое расширение ЛС и правой легочной артерии (ПЛА). Аневризматическое изменение легочных артерий приводит к значительной компрессии дыхательных путей. У этого плода произошло преждевременное закрытие артериального протока. ЛЖ — левый желудочек.

легочных вен *in utero* (рис. 18–6) [31]. Некоторые пороки сердца сочетаются с критической обструкцией легочного венозного возврата: тотальный аномальный дренаж легочных вен и СГАС с преждевременным закрытием овального окна. Диагностика изолированных аномалий с легочным венозным возвратом во II триместре беременности может быть затруднена, опыт пренатальной диагностики тотального аномального дренажа легочных вен широко распространен на пациентов с комплексными врожденными синдромами, сочетающимися

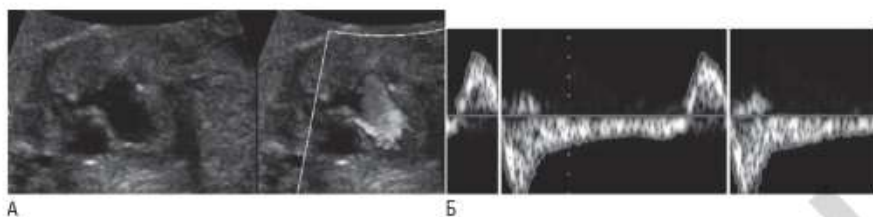


РИС. 18–6 Дискордантность объемов предсердий у плода с СГЛС. (А) Уменьшенное левое предсердие с узкой струей сброса крови слева направо через межпредсердную перегородку во вторично дилатированное правое предсердие. (Б) Пульсовая форма доплеровской волны в легочной вене демонстрирует возвратно-поступательный поток, что прогнозирует тяжелую дыхательную недостаточность у ребенка после рождения, которая разовьется вторично из-за обструкции легочных вен и отека легких. Таким плодам необходима срочная декомпрессия легочных вен.

с изомеризмом ПП и асплений [32, 33]. И в этой ситуации родители также выбирают прерывание беременности. Плоды с СГЛС, осложненным преждевременным закрытием овального окна, представляют собой группу с крайне неблагоприятным прогнозом. Эти дети часто рождаются с тяжелым РДС и тяжелой гипоксемией [33–35]. Несмотря на «агрессивную» неонатальную терапию, включающую экстренное хирургическое вмешательство или неонатальную радиочастотную перфорацию межпредсердной перегородки с последующим ее стентированием, частота летальных исходов достигает 50%, в большинстве случаев из-за пренатального развития необратимых изменений в легочном сосудистом русле. Эти неутешительные исходы послужили толчком для разработки протокола внутривутробного стентирования межпредсердной перегородки у плода. Однако многие родители, столкнувшиеся с СГЛС у плода, при котором необходимо тяжелое пренатальное или неонатальное вмешательство (операции Норвуда и Фонтена), выбирают прерывание беременности.

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Влияние пренатальной диагностики на распространенность ВПС было предметом изучения Germanakis и Sifakis [36]. Авторы классифицировали факторы, учитываемые родителями при принятии решения и представленные в литературе, чтобы определить частоту, с которой выбирают прерывание беременности при различных пороках. Была предложена математическая модель для определения влияния пренатальной диагностики на распространенность ВПС. В этой модели учтена вероятность выполнения пренатального УЗИ сердца ($P_{\text{УЗИ}}$), выявления врожденного заболевания ($P_{\text{выявления}}$), принятия решения о прерывании беременности ($P_{\text{решения}}$), что позволяет оценить влияние пренатальной диагностики на распространенность ВПС (1,0). Эта модель, несомненно, верна, однако возможно влияние местных различий в зависимости от имеющегося хирургического опыта. Например, авторы предполагают, что $P_{\text{УЗИ}}$ приближается к 1,0, основываясь на европейских стандартах, по которым выполняют по крайней мере одно УЗИ в течение беременности и при всех УЗИ рекомендуется проводить осмотр сердца плода. В США стандарт ведения до сих пор не

предписывает рутинное УЗИ всех беременных женщин, хотя American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetrics and Gynecology и American College of Radiology установили четырехкамерные позиции и позиции выходного отдела желудочков сердца плода в качестве стандартных при выполнении общего УЗИ плода. В зависимости от рассмотренной выборки $P_{\text{общий}}$ в США колеблется от 0,5 до 0,8. Авторы предположили, что $P_{\text{выявления}}$ приближается к 0,47, основываясь на литературных данных. Однако опыт показывает, что показатель $P_{\text{выявления}}$ приближенный к 0,47, — это лучший вариант, который в большинстве стран значительно ниже по стандартам ведения беременности. Кроме того, авторы оценивают $P_{\text{решения}}$ как 0,35. Основанное на этих оценках общее влияние диагностики на распространенность ВПС снижается до 14%, с ожидаемым ростом до 21% при допущении, что в отношении ранней диагностики беременности можно использовать коэффициент 1,4. Опыт показал, что $P_{\text{решения}}$ может варьировать очень сильно. В Morgan Stanley Presbyterian Children's Hospital в Нью-Йорке этот показатель составил 0,10 в течение последних 3 лет. Отдел акушерско-педиатрической помощи принимал активное участие в исследованиях плода III уровня для предварительного отбора с помощью ЭхоКГ. Многие пациенты не приходили на повторную консультацию после получения информации о наличии ВПС у плода как части полиорганного порока развития или аномалий кариотипа (рис. 18–7). Действительно, социальные обычаи отдельного сообщества имеют огромное влияние на ведение наиболее сложных аномалий. Крайне высокую частоту прерываний беременности отмечает в своих докладах Lindsey Allen, когда сравнивает лондонский опыт с опытом диагностики тех же заболеваний в Нью-Йорке (рис. 18–8). Предложенную математическую модель можно использовать для



РИС. 18–7 Сердце плода с множественными крупными гомогенными образованиями в области верхушки ЛЖ (1–3), межжелудочковой перегородки и свободной стенки ПЖ. Это типичное проявление желудочковых рабдомиом, которые с высокой вероятностью (= 80%) сочетаются с туберозным склерозом. Необходим подробный анализ семейного анамнеза, включая генетический скрининг для выявления характерных для туберозного склероза генов.

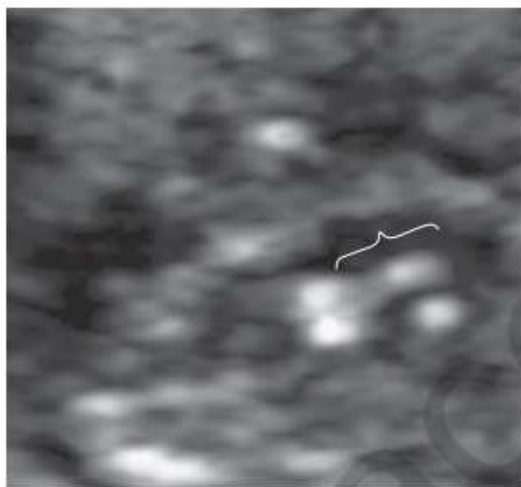


РИС. 18–8 Множественные очаги высокой эхогенности у плода на сроке гестации 20 нед. Эхографический сигнал практически той же интенсивности, что от окружающих костных структур. Видны множественные очаги в папиллярных мышцах митрального клапана (скобка) и единичный очаг в папиллярной мышце трехстворчатого клапана. Эти очаги не являются опухолями сердца, но их наличие увеличивает вероятность синдрома Дауна. О таких находках нужно сообщать семье и обсуждать с ней необходимость амниоцентеза.

оценки влияния пренатальной диагностики на распространенность ВПС, но результаты будут различными в зависимости от сообщества пациентов и врачей.

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

С момента первого пренатального диагноза поражений сердца (атрезии трехстворчатого клапана, ДМЖП, стеноза легочной артерии) знания о ВПС, особенно тех, которые приводят к постоянному легочному или системному сбросу крови при ОАП у новорожденных, углубились, и все указывает на повышение выживаемости. Действительно, прошло более 20 лет, прежде чем появилась возможность продемонстрировать статистически значимое увеличение выживаемости таких детей.

Первичная оценка влияния диагностики с помощью ЭхоКГ ВПС, которая позволит устранить порок и восстановить двухжелудочковую систему сердца, продемонстрировала увеличение выживаемости новорожденных, которым диагноз был установлен пренатально. Однако у детей, которым выполняли паллиативную операцию Фонтена при одножелудочковом пороке, увеличения выживаемости не отмечалось. Это сначала вызвало удивление, поскольку большинству таких детей было необходимо хирургическое вмешательство, связанное с проток-зависимыми пороками. После ретроспективного анализа стало ясно, что количество больных с СГАС было относительно мало, поэтому статистика не могла показать прироста выживаемости, связанного с антенатальной диагностикой. Другие исследователи, изучавшие этот

вопрос, пришли к похожим выводам, связанным также с тяжелыми последствиями хирургии СГАС или недостаточной статистической достоверностью для адекватной оценки гипотезы.

В более поздних исследованиях в крупных детских кардиохирургических центрах использовали в числе переменных влияние пренатальной диагностики на саму возможность лечения. Исследования показали относительно глубокое влияние пренатальной диагностики на выживаемость детей с СГАС, полной ТМА и коарктацией аорты [2–4]. Интересно, что в докладе Children's Hospital of Philadelphia не было указаний на значительное увеличение выживаемости за счет пренатальной диагностики висцеральной гетеротаксии. Это частично связано с однозначно плохим прогнозом у больных с синдромом гетеротаксии, который является практически неизлечимым у значительного количества плодов и новорожденных, невзирая на «агрессивную» стратегию лечения [37].

В литературе установлена значимость объема хирургических вмешательств для прогноза у новорожденных, перенесших паллиативное хирургическое вмешательство по поводу СГАС. Выживаемость прямо пропорциональна объему проводимых в клинике хирургических вмешательств и не зависит от опыта конкретного оперирующего хирурга [38]. Хотя этот феномен не рассматривали для других неонатальных хирургических вмешательств, можно предположить, что он будет таким же в отношении широкого спектра комплексных хирургических процедур. При рассмотрении потенциального влияния пренатальной диагностики на неонатальную выживаемость после хирургического вмешательства возникает вопрос: каков должен быть диагноз у пациента для того, чтобы его направили в специализированный детский кардиохирургический центр? С увеличением центров кардиальной диагностики плода было отмечено, что процесс направлений в кардиохирургический центр для проведения вмешательств высокого риска стал селективным.

Первое исследование влияния пренатальной диагностики ВПС на выживаемость показало значительное снижение частоты метаболических ацидозов у новорожденных с тяжелыми ВПС, которые были диагностированы антенатально [39]. Это открытие было подтверждено исследованием в Columbus Children's Hospital, в котором изучали плоды с обструкцией левых отделов сердца, хотя оно и не показало роста выживаемости после хирургических вмешательств [40]. В более поздних многоцентровых исследованиях с участием специалистов из Йеала, University of Maryland и University of Utrecht (Нидерланды) пренатальная диагностика практически устраняла риск развития дооперационного метаболического ацидоза при тяжелых ВПС [41], предположительно благодаря профилактике гипоксемии и ишемии после неонатального закрытия ОАП и/или проведения инотропной поддержки у плодов со сниженной насосной функцией сердца. Влияние предотвращения метаболического ацидоза на дальнейшее нервно-психическое развитие сначала было продемонстрировано у недоношенных детей. То, что этот же эффект есть и у доношенных детей с ВПС, пока не доказано [42].

В исследовании была предпринята попытка продемонстрировать экономические преимущества, которые принесет пренатальная кардиальная диагностика. Ожидалось, что пренатальная диагностика повлияет на развитие пренатальной хирургии, улучшит исходы хирургических вмешательств и уменьшит продолжительность госпитализации. Очевидно, что следует предвидеть отсутствие влияния

пренатальной диагностики на выживаемость пациентов, например, с одним желудочком. В группе пациентов с увеличенной выживаемостью затраты значительно возросли соответственно стоимости госпитализации. Однако наблюдается значительное снижение стоимости, если рассматривать экономию в родильном отделении, связанную с прерыванием беременности, отдельно и если доказать, что пренатальная диагностика пороков сердца влияет на улучшение прогноза нервно-психического развития. Солидные затраты на выживших после хирургического вмешательства могут быть относительно скомпенсированы затратами на ведение выживших с нетрудоспособностью. Разумеется, очень сложно определить ценность выживания ребенка с этической точки зрения.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ПЛОДА

Во времена первой публикации на тему пренатальной кардиальной диагностики для определения и анализа нарушений сердечного ритма у плода использовали ЭхоКГ в М-режиме. Среди аритмий, которые были описаны, отмечались изолированные экстрасистолы, 1 случай полной атриовентрикулярной блокады у плода (в анамнезе матери есть указание на системное сосудистое заболевание и высокий титр антинуклеарных антител), водянка плода с изомеризмом ЛП, общим атриовентрикулярным клапаном, трепетанием предсердий и полной атриовентрикулярной блокадой. В дальнейшем было установлено, что экстрасистолия у плода — частое и относительно доброкачественное нарушение ритма. Однако такие нарушения ритма могут инициировать реципрокную атриовентрикулярную тахикардию при наличии анатомического субстрата (дополнительных путей проведения, замедленного проведения в атриовентрикулярном узле). Риск совпадения экстрасистол и анатомического субстрата находится в диапазоне от 0,5 до 2% у новорожденных с наджелудочковыми эктопическими ритмами, примерно тот же процент — у плодов с наличием экстрасистол.

В начале 1980-х гг. основное внимание уделяли частоте, с которой идиопатическая неиммунная водянка плода ассоциируется с первичными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ВПС с регургитацией на атриовентрикулярном или полудунном клапане. У плодов с водянкой отек можно считать вторичным по отношению к ограниченному резерву мощности миокарда, при этом увеличивающаяся преднагрузка (конечное диастолическое давление) приводит к неизбежному росту системного венозного давления на фоне ограниченного прироста систолического выброса. Повышенное системное венозное давление вызывает повышение гидростатического давления на капиллярном уровне. Это приводит к острой задержке жидкости в интерстиции и третьем водном пространстве (развитию водянки) у плодов с низким онкотическим давлением, интерстициальным давлением в тканях и большей сосудистой проницаемостью, чем у доношенных. Здоровый плод продуцирует больше лимфатической жидкости на единицу массы тела, чем зрелый новорожденный. Повышение давления оттока из грудного лимфатического протока выше критического уровня приведет, соответственно, к резкому прекращению лимфодренажа, что станет причиной анасарки. В экспери-

ментах было установлено, что у взрослой овцы давление, при котором прекращается ток лимфы, составляет около 25 мм рт. ст., тогда как у плода овцы критическое давление находится на уровне от 12 до 15 мм рт. ст. Значительно возросшее системное венозное давление ведет к видимому приросту объема внутрисосудистой жидкости и резкому ухудшению лимфатического дренажа. Неудивительно, что водянка плода является итогом различных структурных и функциональных аномалий, которые ведут к повышению венозного давления и замедлению лимфатического дренажа у плода [46].

Romero [47] и Friedman [48], изучая сердца взрослых овец и их плодов, а также изолированные участки мышц, установили, что миокард плода менее эластичен и имеет меньшую силу сокращения при стимуляции преднагрузкой, чем зрелый миокард. Это отражается в форме доплеровской волны диастолического наполнения во входных отделах обоих желудочков и скорости сокращения продольных миокардиальных волокон в направлении от обоих латеральных атриовентрикулярных клапанных полуколец (индекс E/A (и E'/A') $< 1,0$). Таким образом, диастолическое наполнение желудочков зависит от скоординированной активности сокращения предсердий. Утрата скоординированного сокращения предсердий приводит к «выстрелу» а-волн, что отражается в ретроградной пульсации нижней полой вены, венозного протока и пупочной вены (в наиболее тяжелых случаях). Такие а-волны свидетельствуют о приросте капиллярного гидростатического давления, что может привести к водянке плода (рис. 18–9).

У плодов с предсердной тахикардией период диастолического наполнения укорочен, что часто приводит к неадекватному опорожнению предсердий. Кроме того, у плодов с атриовентрикулярной реципрокной тахикардией сокращение предсердий, зависящее от времени проведения ретроградного вентрикулоатриального импульса может быть неэффективным. При коротком времени вентрикулоатриального проведения эффективное сокращение предсердий после желудочковой деполяризации может произойти так быстро, что скорее помещает наполнению предсердия, чем облегчит наполнение желудочка. Это приводит к появлению ретроградных а-волн в нижней полой вене,

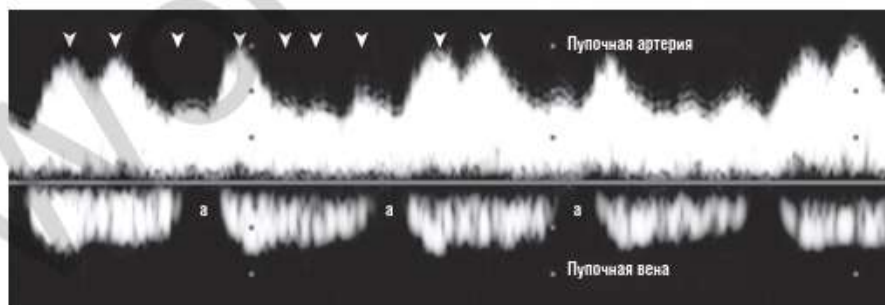


РИС. 18–9 Хаотический ритм пульсации от пупочных сосудов (острия стрелок) с крайне частым и нерегулярным желудочковым ритмом и выраженной регулярной и более медленной а-волной (а) у плода с водянкой и продолжительными эпизодами желудочковой тахикардии [Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Including the Fetus and Young Adult, 2 volume set, Lippincott Williams & Wilkins, Fedilion (October 1, 2007)].

венозном протоке и, возможно, пупочной вене. При трепетании предсердий наблюдается типичная множественная а-волновая пульсация в венозной системе плода, что ассоциируется с возросшими значениями венозного и капиллярного гидростатического давления. Эти симптомы говорят об остром развитии у плода с продолжительной предсердной тахикардией водянки. Kгарр и соавт. [49] предположили, что продолжительный ретроградный ток в венозном протоке после восстановления синусового ритма можно использовать для определения индуцированной тахикардией кардиомиопатии. Последняя скорее может приводить к компрометации предсердий, чем к нарушению сократительной способности желудочков, и может отсрочить разрешение водянки плода, несмотря на восстановление нормального синусового ритма [50].

Когда было установлено, что назначение β -адреномиметиков может увеличить частоту пульса у плода, появились свидетельства, что миметики способствуют развитию водянки плода. Последняя зависит от атриовентрикулярной синхронности и может влиять на формирование протоколов для пейсмекерной терапии плода. Опыт применения абсорбирующихся кортикостероидов у небольшой группы пациентов с полной атриовентрикулярной блокадой показал, что противовоспалительный эффект такой терапии улучшает гемодинамику у плода и может частично снизить иммунозависимое повреждение атриовентрикулярного узла [51].

Было проведено многоцентровое исследование эффекта кортикостероидов при лечении полной атриовентрикулярной блокады, связанной с высоким титром материнских антител анти-Ro и анти-La. Jaeggi и соавт. [52] предоставили данные о заметном улучшении прогноза у плодов с полной атриовентрикулярной блокадой на фоне рутинного назначения кортикостероидов.

После изучения 4838 последовательных ЭхоКГ плодов Copel и соавт. [53] обнаружили, что 595 (12,3%) ЭхоКГ регистрировали для оценки аритмий. Во время первичного осмотра у 330 (55,4%) плодов из 595 был нормальный синусовый ритм, у 225 (42,9%) — изолированные экстрасистолы, у 10 (1,7%) плодов — продолжительные тахикардии. Из 330 плодов с нормальным синусовым ритмом у 5 (1,5%) впоследствии развилась наджелудочковая тахикардия (в течение последующих периодов гестации или в неонатальном периоде). Из 10 плодов с продолжительными тахикардиями была зарегистрирована 1 гибель плода с ВПС и трепетанием предсердий.

Алгоритмы для оценки и лечения тахикардий у плода продолжают совершенствоваться, но очевидно, что детальный анализ соотношения риск–польза необходимо проводить до трансплацентарной терапии аритмий. Из-за трудностей лечения рекомендуется проведение консилиума врачей для назначения антиаритмической терапии. В консилиуме должны участвовать эксперты в области УЗИ сердца плода, электрофизиологии развития, а также неонатологи, перинатологи и кардиологи. Для принятия решения при ведении плода с пароксизмальной тахикардией нужны точная диагностика природы аритмии, данные о гестационном возрасте плода и зрелости легких, анализ гемодинамических последствий и потенциальных риска и пользы антиаритмической терапии. Есть твердая уверенность, что при наджелудочковой тахикардии, сочетающейся с водянкой плода на раннем сроке беременности, нужна трансплацентарная антиаритмическая терапия.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ПЛОДА

Возможность оперативного лечения плодов с аортальным стенозом привлекла внимание еще в начале 1990-х гг. После неутешительных результатов лечения новорожденных с клапанным аортальным стенозом в то время появились первые описания трансплацентарного введения баллонных катетеров для баллонной аортальной вальвулопластики. Однако низкий процент успеха операций и параллельное усовершенствование неонатальных хирургических и катетерных вмешательств при этих состояниях привели к мораторию на внутриутробные процедуры [54, 55]. В последнее время произошло возрождение интереса к этой технике как средству предотвращения прогрессирования гипоплазии ЛЖ у плодов с аортальным стенозом, фиброэластозом ЛЖ и ретроградной перфузией дуги аорты и восходящего отдела аорты. Пациенты с СГАС и преждевременным закрытием овального окна имели особенно неблагоприятное течение заболевания из-за дыхательной недостаточности и лимфангиэктазии [54–56]. Пациентам назначали катетерную терапию и выполняли имплантацию стента для снижения легочной венозной гипертензии. Кроме того, катетерную терапию использовали с паллиативной целью у плодов с мембранозной атрезией легочной артерии и интактной межжелудочковой перегородкой. В первом докладе об успехах баллонной вальвулопластики предполагали, что при изменении направления кровотока в венозном протоке в сторону предсердия водянка разовьется у каждого второго плода [57], однако последующий опыт показал, что такой ток крови является скорее правилом, чем исключением, у плодов с обструкцией ВОПЖ [58]. Состояние овального окна может быть хорошим индикатором водянки плода в этой подгруппе пациентов.

Влияние подобных вмешательств на развитие плодов с врожденными заболеваниями сердца еще следует оценить, однако опыт и знания, полученные и примененные для лечения, послужат большим шагом вперед в понимании фетального кровообращения и кровообращения в переходном периоде.

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время пренатальная диагностика позволяет обнаружить наиболее распространенные формы пороков сердца у плода уже на сроке гестации около 12 нед. От 45 до 55% новорожденных с врожденным заболеванием сердца, наблюдавшимся в ОИТН, диагноз был установлен пренатально, что составляет свыше 85% беременностей, которые вел акушерский факультет New York — Presbyterian Health Care System (среди других центров с той же направленностью это число значительно ниже).

Williams и соавт. [59] для оценки уровня понимания матерью проблемы использовали письменные анкеты. Беременные плодом с пренатально установленным диагнозом «врожденный порок сердца» продемонстрировали значительно возросший уровень понимания, сопоставимый с уровнем понимания проблемы матерями, детям которых был поставлен тот же диагноз, но уже после рождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 30 лет в детской кардиологии произошли значительные перемены. Одно из наиболее значимых — смена приоритета: в 1977 г. > 90% пациентов составляли новорожденные и дети дошкольного возраста, а в настоящее время более 50% больных составляют молодые люди и плоды с ВПС.

Как уже говорилось, пренатальная диагностика оказывает серьезное влияние на клиническое ведение новорожденных с ВПС. Задача, которая сейчас стоит перед врачами, — вывести фетальную кардиологию за пределы научных медицинских центров и продемонстрировать, что пренатальная диагностика заболеваний сердца имеет положительное влияние на функциональные последствия для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kleinman CS, et al.: Echocardiographic studies of the diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatrics*. 1980; 65:1059–1067.
2. Tworetzky W, et al.: Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2001; 103:1269–1273.
3. Franklin O, et al.: Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart*. 2002; 87:67–69.
4. Bonnet D, et al.: Detection of transposition of the great arteries reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*. 1999; 99:916–918.
5. Hoffman JL, Kaplan S and Libathson RR: Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2007; 147:425–439.
6. Wladimiroff JW, et al.: Prenatal diagnosis and management of congenital heart defect: significance of associated fetal anomalies and prenatal chromosome studies. *Am J Med Genet*. 1985; 21:285–290.
7. Copel JA, et al.: The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158:409–413.
8. Evans MI, Sobiecki MA and Krivchenia EL, et al.: Parental decisions to terminate/continue following abnormal cytogenetic prenatal diagnosis: “what” is still more important than “when”. *Am J Med Genet*. 1996; 61:353–355.
9. Germanakis I and Sifakis S: The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2006; 27:465–472.
10. Driscoll DJ: Long-term results of the Fontan operation. *Pediatr Cardiol*. 2007; 28:438–442.
11. Miatton M, De Wolf D, Francois K, Thiery E and Vingerhoets G: Neuropsychological performance in school-age children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr*. 2007; 151:73–78.
12. McGrath E, Wypji D, Rappaport LA, Newburger JW and Bellinger DC: Prediction of IQ and achievement at age 8 years from neurodevelopmental status at age 1 year in children with D-transposition of the great arteries. *Pediatrics*. 2004; 114:572–576.
13. Rosenthal GL: Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible hemodynamic effects. *Am J Epidemiol*. 1996; 143:505–513.
14. Donofrio MT, Bremer YA and Schieken RM, et al.: Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. *Pediatr Cardiol*. 2003; 24:436–443.
15. Leitner Y, Fattal-Valevski A and Geva R, et al.: Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol*. 2007; 22:580–587.
16. Fouron JC, Gosselin J and Raboisson MJ, et al.: The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192:497–503.
17. Fogel M, et al.: Congenital heart disease and fetal thoracoabdominal anomalies: associations in utero and the importance of cytogenetic analysis. *Am J Perinatol*. 1991; 8:411–416.
18. Copel JA, Pilu G and Kleinman CS: Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 154:1121–1132.

19. Paladini D, et al.: The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 15:104–108.
20. Fasnacht MS, Jaeggi ET. Fetal and genetic aspects of congenital heart disease. *Theor Umsch.* 2001; 58:70–75.
21. Moyano D, Huggon IC and Allan LD: Fetal echocardiography in trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90:F520–F522.
22. Nicolaides KH, Sebire NJ and Snijders RJ: Down's syndrome screening with nuchal translucency. *Lancet.* 1997; 349:438.
23. Hyett JA, et al.: Intrauterine lethality of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 7:101–103.
24. Cheng PJ, et al.: First-trimester nuchal translucency measurement and echocardiography at 16 to 18 weeks of gestation in prenatal detection for trisomy 18. *Prenat Diagn.* 2003; 23:248–251.
25. Kelly D, et al.: Confirmation that the velo-cardio-facial syndrome is associated with haplo-insufficiency of genes at chromosome 22q11. *Am J Med Genet.* 1993; 45:308–312.
26. Goldmuntz E, et al.: Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet.* 1993; 30:807–812.
27. Driscoll DA, et al.: Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993; 30:813–817.
28. Shprintzen RJ: Velocardiofacial syndrome and DiGeorge sequence. *J Med Genet.* 1994; 31:423–424.
29. Hedrick HL: Ex utero intrapartum therapy. *Semin Pediatr Surg.* 2003; 12:190–195.
30. Brown JW, Ruzmetov M and Vijay P, et al.: Surgical treatment of absent pulmonary valve syndrome associated with bronchial obstruction. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82:2221–2226.
31. Holcomb RG, Tyson RW and Ivy DD, et al.: Congenital pulmonary venous stenosis presenting as persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28:301–306.
32. Taketazu M, Lougheed J and Yoo SJ, et al.: Spectrum of cardiovascular disease, accuracy of diagnosis, and outcome in fetal heterotaxy syndrome. *Am J Cardiol.* 2006; 97:720–724.
33. Cohen MS, Schultz AM and Tian ZY, et al.: Heterotaxy syndrome with functional single ventricle: does prenatal diagnosis improve survival? *Ann Thorac Surg.* 2006; 82:1629–1636.
34. Taketazu M, Barrea C and Smallhorn JF, et al.: Intrauterine pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in fetal hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1902–1907.
35. Weidenbach M, Caffier P, Hamisch T and Dachnert I: Hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum — attempt of an interventional palliation by ductal and interatrial stent implantation. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95:110–114.
36. Germanakis I and Sifakis S: The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease? *Pediatr Cardiol.* 2006; 27:465–472.
37. Cohen MS, Schultz AH and Tian ZY, et al.: Heterotaxy syndrome with functional single ventricle: does prenatal diagnosis improve survival? *Ann Thorac Surg.* 2006; 85:1629–1636.
38. Bazzani LG and Mancini SP: Case volume and mortality in pediatric surgery patients in California 1978–2003. *Circulation.* 2007; 115:2652–2659.
39. Smythe JF, Copel JA and CS Kleinman: Outcome of prenatally detected cardiac malformations. *Am J Cardiol.* 1992; 69:1471–1474.
40. Eapea RS, Rowland DG and Franklin WH: Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatol.* 1998; 15:237–242.
41. Verheijen PM, et al.: Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121:798–803.
42. Lavrijsen SW, et al.: Severe umbilical cord acidemia and neurological outcome in preterm and fullterm neonates. *Biol Neonate.* 2005; 88:27–34.
43. Isaacs H Jr: Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25:287–298.
44. Sotiriadis A, Makrydimas G and Joannidis JP: Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2003; 101:1009–1016.
45. Bromley B, et al.: Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low-risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med.* 1998; 17:127–131.
46. Rudolph AM: Congenital Diseases of the Heart. 2nd edn. Armonk, NY Futura; 2001.

47. Friedman WF: The intrinsic physiologic properties of the developing heart. *Prog Cardiovasc Dis.* 1972; 15:87–111.
48. Friedman WF and Kirkpatrick SE: In situ physiological study of the developing heart. *Recent Adv Stud Card Struct Metab.* 1975; 5:497–504.
49. Krapp M, Gembruch U and Baumann P: Venous blood flow pattern suggesting tachycardia-induced “cardiomyopathy” in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:32–40.
50. Kleinman CS and Nehgme RA: Cardiac arrhythmias in the human fetus. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25:234–251.
51. Copel JA, Buyon JP and Kleinman CS: Successful in utero therapy of fetal heart block. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:1384–1390.
52. Jaeggi ET, et al.: Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation.* 2004; 110:1542–1548.
53. Copel JA, Liang RI and Demasio K, et al.: The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:813–817, discussion 817–819.
54. Allan LD, et al.: Survival after fetal aortic balloon valvuloplasty. *Ultrasound in Obstet Gynecol.* 1995; 5:90–91.
55. Kohl T, et al.: World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol.* 2000; 85:1230–1233.
56. Wilkins-Haug LE, et al.: In utero intervention for hypoplastic left heart syndrome — a perinatologist’s perspective. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:481–486.
57. Tulzer G, et al.: Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet* 2002;360:1567–1568.
58. Berg C, Kremer C and Geipel A, et al.: Ductus venosus blood flow alterations in fetuses with obstructive lesions of the right heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:137–142.
59. Williams IA, et al.: The impact of prenatal diagnosis on parental understanding of congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:408.

Глава 19

Эндоваскулярные вмешательства у новорожденных

Carl P. Garabedian • William E. Hellenbrand

Введение

Атриосептостомия

Атриосептопластика

Критический аортальный стеноз

Легочная вальвулопластика

Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой

Другие пороки со сниженным легочным кровотоком

Коарктация аорты

Спиральная эмболизация сосудов

Эндоваскулярные стенты у новорожденных

ВВЕДЕНИЕ

Исторически сложилось, что катетеризация сердца стала основным методом диагностики ВПС у новорожденных. Катетеризацию сердца проводили практически всем детям раннего и более старшего возраста, у которых подозревали порок сердца, чтобы получить информацию об анатомии сердца и состоянии гемодинамики с целью планирования дальнейшего лечения. Однако недавние достижения в ЭхоКГ значительно снизили необходимость диагностической катетеризации сердца [1]. Двухмерная ЭхоКГ была доведена до совершенства, и стало возможным получить изображение внутрисердечных и внесердечных анатомических структур неинвазивным методом. С внедрением доплерографии и компьютерного анализа данных рутинная ЭхоКГ предоставляет гемодинамическую информацию, которую в прошлом получали только при диагностической катетеризации сердца. Сегодня большинство кардиохирургических операций у новорожденных проводят без предварительной катетеризации сердца.

Магнитно-резонансная ангиография (МРА) представляет собой новый неинвазивный метод, точно отображающий внутрисердечные

и внесердечные анатомические структуры у новорожденных [2]. Проведение МРА особенно показано новорожденным со сложными пороками желудочков и дуги аорты (включая сосудистые кольца), чтобы выявить центральные и дистальные дефекты легочной артерии и надклапанный стеноз. Эти новые неинвазивные методы снизили необходимость катетеризации сердца и риски, связанные с рентгеновским излучением, введением контрастного вещества, применением седативных средств, переохлаждением, кровопотерей, возникновением нарушений сердечного ритма, а также появлением осложнений со стороны сосудов — всего того, что может быть при катетеризации сердца у новорожденных [3, 4].

Помимо того что революция в сфере неинвазивных методов исследования уменьшила потребность в рутинной диагностической катетеризации сердца, в самой процедуре катетеризации сердца также произошли кардинальные изменения.

После разработки в 1966 г. Rashkind и Miller [5] баллонной атриосептостомии операционные, где проводили катетеризацию сердца, стали успешно использовать и для выполнения эндоваскулярных вмешательств. Такие вмешательства могут быть как паллиативными, так и «излечивать» различные ВПС с равным и даже большим успехом, чем хирургические вмешательства, причем сопровождаться меньшим количеством осложнений и уровнем смертности [6]. В данной главе описаны разные эндоваскулярные вмешательства, которые в настоящее время применяют у новорожденных.

АТРИОСЕПТОСТОМИЯ

Транскатетерное создание межпредсердного сообщения было впервые выполнено в качестве паллиативной процедуры новорожденным с ТМА и выраженным цианозом, вызванным недостаточным смешиванием крови параллельных кругов кровообращения, со стойким метаболическим ацидозом [5]. Ранее в данной группе новорожденных, находившихся в критическом состоянии, хирургические вмешательства сопровождались чрезвычайно высоким уровнем смертности. Первыми атриосептостомию с помощью баллонного катетера Фогарти провели Rashkind и Miller [6] в 1966 г. Сразу после баллонной атриосептостомии (БАС) у детей с выраженным цианозом быстро улучшалась сатурация кислородом и исчез вызванный гипоксией метаболический ацидоз.

Успех БАС при ТМА привел к тому, что данный метод стали использовать и при других видах пороков развития сердца, когда было необходимо создание межпредсердного сообщения, например при СГАС, атрезии трехстворчатого клапана и тотальном anomальном дренаже легочных вен [7]. У детей с СГАС и рестриктивным межпредсердным сообщением перед проведением паллиативной кардиохирургической операции может возникнуть необходимость в срочном расширении дефекта перегородки. При этих типах аномалий БАС пока еще не вышла на тот уровень благоприятных исходов, какого она достигла при ТМА. Это объясняется отчасти тем, что межпредсердная перегородка при подобных патологиях обычно утолщена и неправильно расположена. Для создания дефекта межпредсердной перегородки у таких новорожденных детей были разработаны другие методы, например ножевая атриосептостомия и атриосептопластика [8, 9].

Баллонная атриосептостомия

При БАС создают новое или расширяют уже существующее межпредсердное сообщение путем продвижения специального баллонного катетера Фогарти из ПП в АП через ООО. Затем баллон на кончике катетера, расположенного в АП, раздувают и катетер быстро смещают в ПП, перфорируя интактную перегородку или расширяя имеющееся межпредсердное сообщение. БАС осуществляют под рентгенологическим контролем в отделении ангиографии или под контролем УЗИ в ОИТН. Проведение БАС под контролем УЗИ было впервые описано в 1982 г. Allan и соавт. [10].

ЭхоКГ позволяет выполнять эту манипуляцию у постели больного, обеспечивая прямую визуализацию того, как катетер проникает сквозь межпредсердную перегородку.

Процедуру можно провести через пупочную или бедренную вену. Доступ через пупочную вену предпочтителен у новорожденных старше 48 час жизни, т.к. доступ через бедренную вену часто приводит к остаточной окклюзии вены [11]. Пупочный венозный катетер проводят в ПП, а затем с помощью проволочного проводника на его место вводят баллонный катетер. Затем катетер для септостомии вводят внутрь проводника и продвигают по нему в ПП.

Asfaq и Houston [11] описали успешное катетеризирование пупочной вены под контролем УЗИ у 27 из 37 новорожденных старше 48 час жизни. Если доступ через пупочную вену выполнить невозможно, то баллонный катетер проводят через правую бедренную вену. Под контролем УЗИ катетер продвигают из ПП через ООО в АП и заполняют баллон физиологическим раствором (рис. 19–1А).

С помощью УЗИ убеждаются в том, что баллон расправлен и находится в АП, а не в легочной вене или на уровне митрального клапана. Если манипуляцию проводят в отделении ангиографии, баллон заполняют разбавленным контрастным веществом и под контролем двухпроекционной рентгеноскопии убеждаются в правильном расположении катетера в АП (см. рис. 19–1Б).

Величину отверстия и уровень предсердного шунтирования можно определить с помощью ЭхоКГ и по удочшению сатурации кислородом (см. рис. 19–1В, Г). Когда положение расправленного баллона в АП будет подтверждено, катетер резким и сильным рывком смещают в ПП. Силу натяжения немедленно уменьшают для предотвращения обструкции нижней полой вены и ее разрыва (рис. 19–2) и сдувают баллон. Процедуру можно повторить несколько раз, используя баллон большего размера.

В число осложнений, вызываемых БАС, входят повреждение аппарата митрального или трехстворчатого клапана, перфорация легочных вен, разрыв нижней полой вены, блокада сердца, инсульт, обструкция бедренной вены. Повреждения атриовентрикулярных клапанов и легочных вен почти всегда можно избежать, если контролировать процедуру с помощью ЭхоКГ.

После БАС у новорожденных детей с ТМА внутрисердечное смешивание крови улучшается и поддерживающие препараты, например РГЕ, могут быть отменены. При таком пороке повторная обструкция редко возникает остро. До внедрения операции предсердного переключения при ТМА этот порок не корригировали от 6 мес до 2 лет, пока не появлялась возможность выполнить операцию Мастарда или Сеннинга.

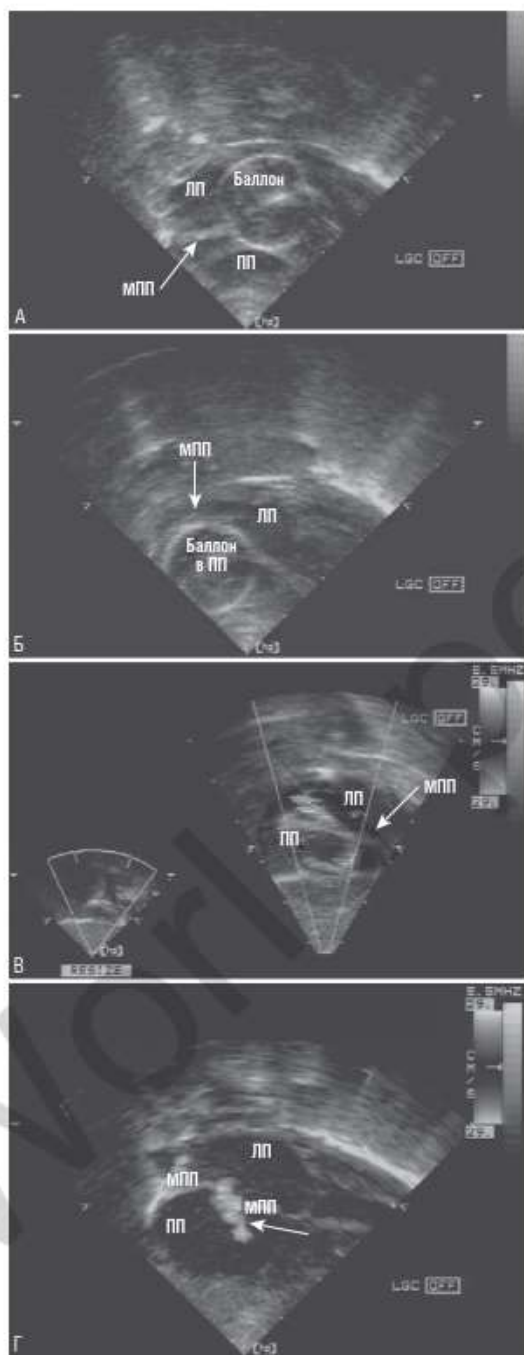


РИС. 19-1 (А) Катетер для БАС, проведенный через ООС и расправленный в левом предсердии (ЛП); вид по длинной оси из субкостальной позиции. (Б) Катетер смещен в правое предсердие (ПП). Межпредсердная перегородка (МПП) до селгостомии (В) и после селгостомии (Г). На (А, Б и В) стрелка указывает на МПП, на (Г) стрелкой показано увеличение двунаправленного потока крови через дефект.

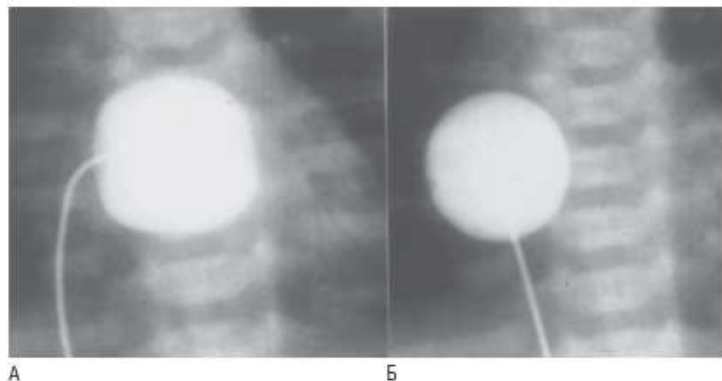


РИС. 19–2 (А) Вид расправленного баллона в левом предсердии. (Б) Вид катетера после того, как он был смещен в правое предсердие.

Ножевая атриосептостомия

Ножевую атриосептостомию используют для создания межпредсердного сообщения у новорожденных и детей более старшего возраста, у которых БАС оказалась неэффективна (такое возможно у детей старше 1 мес, у которых перегородка менее пластична или утолщена).

Катетер для ножевой атриосептостомии имеет специально сконструированный наконечник с выдвижным режущим элементом. Наконечник катетера из бедренной вены перемещают вверх по нижней полой вене и затем через межпредсердную перегородку — в ЛП. Когда катетер попадает в ЛП, режущий элемент выдвигают (рис. 19–3А). Для предотвращения разрыва ЛП во время выдвижения режущего элемента рекомендуется использовать синхронную ангиографию в двух проекциях. Под контролем двухпроекционной рентгеноскопии катетер медленно смещают в ПП (см. рис. 19–3Б). Обычно этого достаточно, чтобы создать адекватное межпредсердное сообщение, но в дальнейшем его можно увеличить с помощью БАС.

Многоцентровое исследование, проведенное Park и соавт. [8], установило частоту серьезных осложнений после ножевой атриосептостомии, включая рваные раны сердца, равную 10%. Усовершенствование конструкции ножевых катетеров позволило предупреждать некоторые из этих непреднамеренных разрывов.

В более позднем исследовании, проведенном Atz и соавт. [9], была предпринята попытка использовать этот метод при лечении новорожденных с СГАС и рестриктивной межпредсердной перегородкой до выполнения других оперативных вмешательств. Результаты данного исследования были неутешительны: перфорация сердца у 2 из 3 новорожденных, тампонада полости перикарда и летальный исход. Это произошло частично из-за того, что у каждого новорожденного из этой группы было очень маленькое ЛП; таким образом, такое вмешательство нельзя применять при данном пороке.

Ножевая атриосептостомия у таких новорожденных влечет за собой осложнения и неблагоприятные исходы независимо от диагноза, поэтому в настоящее время данный метод в этой возрастной группе не рекомендован.

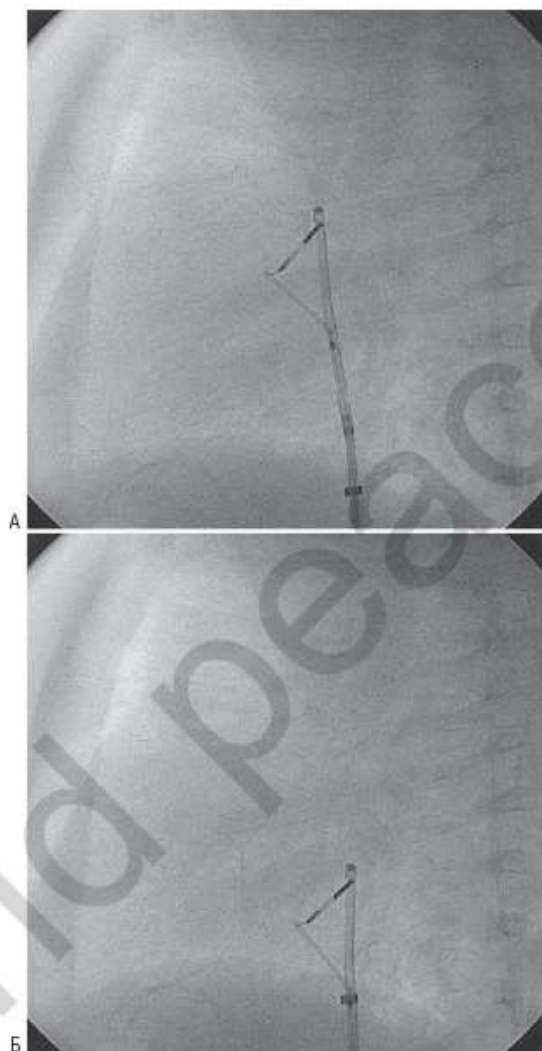


РИС. 19-3 (А) Вид в латеральной проекции катетера с выдвинутым режущим элементом, проведенного через отверстие в межпредсердной перегородке в левое предсердие. (Б) Катетер смещен в правое предсердие.

АТРИОСЕПТОПЛАСТИКА

Атриосептопластика позволяет увеличить межпредсердное сообщение малого размера путем размещения баллонного катетера в просвете дефекта и расширения его однократно или многократно. Если межпредсердного сообщения нет, сначала выполняют транссептальный прокол с последующей ангиопластикой. Для проведения атриосептопластики обеспечивают оперативный доступ через правую бе-

дренную вену и проводят антикоагулянтную терапию. При интактной межпредсердной перегородке выполняют ангиографию легочной артерии и определяют положение межпредсердной перегородки в фазу контрастирования ЛП. Трансептальный прокол в средней части перегородки осуществляют, продвигая проводник 6 Fg и иглу в направлении предполагаемого расположения межпредсердной перегородки, которое можно подтвердить ее контрастированием и/или с помощью ЭхоКГ. Затем проводник продвигают в ЛП, иглу извлекают и вводят в ЛП проволоочный проводник 0,018 дюйма (если есть межпредсердное сообщение, проводник продвигают через дефект с помощью катетера с отверстием на конце). Проводник опускают вниз до уровня нижней полой вены и перемещают по нему баллонный катетер, чтобы провести одну или несколько дилатаций баллонами подходящего размера. Во время раздувания баллона целесообразно проводить ЭхоКГ, чтобы видеть анатомию (рис. 19–4) и подтвердить результат (рис. 19–5).

Атриосептопластику использовали для создания у новорожденных межпредсердного сообщения, причем заболеваемость и смертность были значительно ниже, чем при проведении ножевой атриосептостомии. Atz и соавт. [9] применили атриосептопластику у 16 новорожденных с СГЛС и рестриктивной межпредсердной перегородкой. Состояние всех 16 детей, у которых была непроходимость легочных вен, значительно улучшилось, а связанных с этой процедурой летальных исходов не было (одному ребенку понадобилось стентирование межпредсердной перегородки). Атриосептопластика создает у этих больных временное нерестриктивное межпредсердное сообщение и

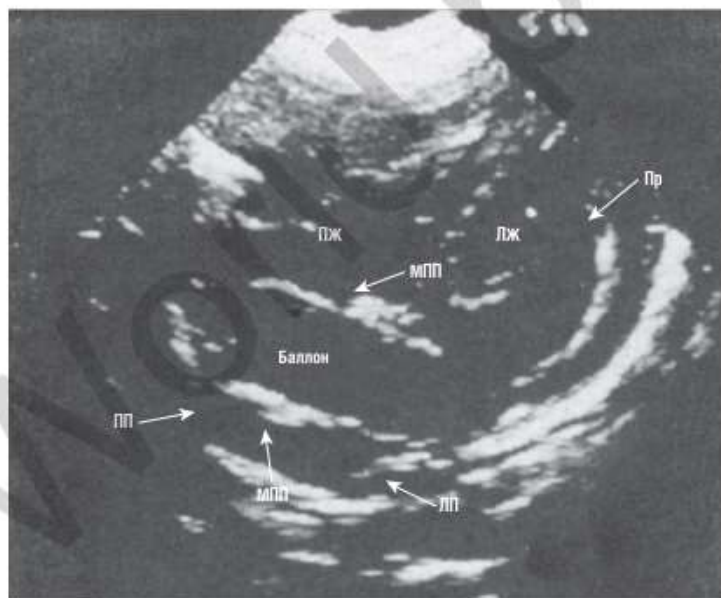


РИС. 19–4 ЭхоКГ расправленного баллона, проведенного через рестриктивное межпредсердное сообщение у ребенка с СГЛС. ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; МПП — межпредсердная перегородка; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; Пр — проводник.

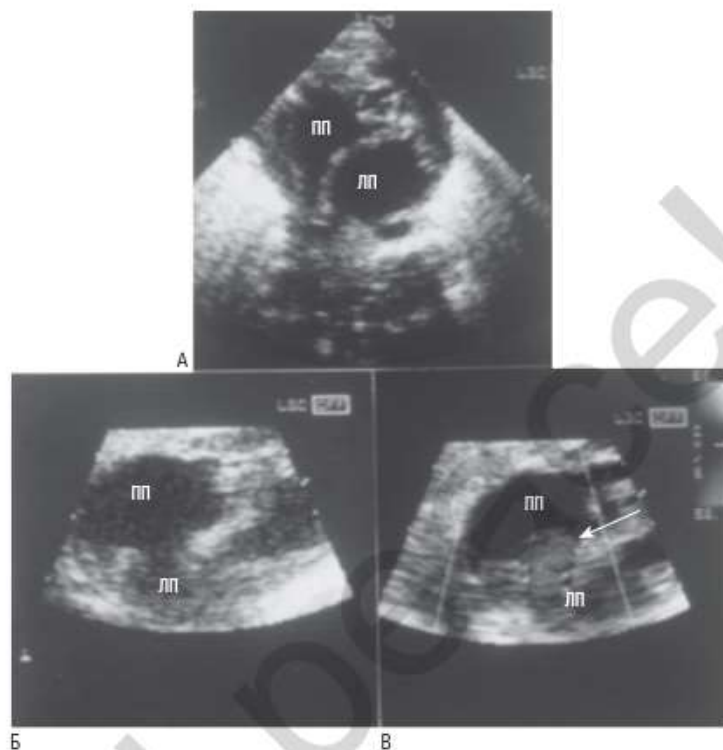


РИС. 19-5 (А) ЭхоКГ ребенка с СПС и суженным межпредсердным сообщением до септопластики. (Б, В) ЭхоКГ демонстрируют большее межпредсердное сообщение (стрелка указывает на увеличившийся поток после септопластики). ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие.

является операцией выбора у новорожденных с рестриктивным межпредсердным сообщением, которым невозможно выполнить БАС.

Открытая септостомия перегородки также может устранить предсердную обструкцию, но эта операция более инвазивна и влечет за собой повышение смертности у новорожденных в критическом состоянии. Несомненно, атриосептопластика обеспечивает безопасное устранение межпредсердной обструкции, временное облегчение состояния до выполнения паллиативного вмешательства. Имплантация стента в перегородку нужна только в том случае, если ангиопластика не имела успеха, но стенты для создания долговременного межпредсердного сообщения не рекомендуются. Открытую септостомию перегородки для создания долговременного межпредсердного сообщения следует выполнять в первые дни жизни. Независимо от избранного метода состояние перегородки необходимо тщательно мониторировать на предмет критической повторной обструкции.

КРИТИЧЕСКИЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Лечение новорожденных с критическим аортальным стенозом представляет собой нелегкую задачу для кардиологов и кардиохирургов

[12, 13]. Неоднородность данной популяции новорожденных сделала недостижимым создание единого алгоритма ведения пациентов. С течением времени стало очевидным, что независимо от выбранной тактики лечение всегда будет паллиативным и что катетеризации сердца и операции избежать не удастся. Доказано, что состояние АЖ — наиболее важная проблема долговременной терапии. У новорожденных с выраженной гипоплазией АЖ или значительным фиброзозом эндокарда либо тем и другим вместе следует провести одножелудочковую коррекцию или, если есть реальные шансы долговременного выживания, трансплантацию сердца в качестве первичной операции. «Спасительная» операция Норвуда, выполняемая в качестве паллиативного вмешательства после безуспешной баллонной дилатации, сопряжена с чрезвычайно высокой летальностью.

Первые попытки транскатетерной дилатации критического аортального стеноза были предприняты в условиях плохого хирургического исхода [12]. Zeevi и соавт. [14] сравнили две сопоставимые группы новорожденных с критическим аортальным стенозом и гипоплазией АЖ, которым были проведены хирургическая вальвулотомия и баллонная дилатация. Уровень смертности в обеих группах был высоким независимо от вмешательства (50% — при хирургической вальвулотомии и 43% — при баллонной дилатации). В обеих группах был также высок уровень остаточных поражений (аортальный стеноз и аортальная регургитация), при которых понадобились повторные вмешательства. Пациенты с изолированным аортальным стенозом, по всей видимости, имеют значительно лучший исход, чем новорожденные с комплексными пороками (например, с подклапанным стенозом, с малым размером АЖ и фиброзных колец аортального и митрального клапанов) [12]. С годами улучшился отбор пациентов, а также была усовершенствована техника как хирургических, так и эндоваскулярных вмешательств, что увеличило долгосрочную выживаемость до 90 и 88% соответственно [15, 16].

Таким образом, *начальным паллиативным вмешательством* при критическом аортальном стенозе является баллонная вальвулопластика. Несмотря на улучшившиеся результаты, почти всем этим новорожденным нужны повторные операции, возможно протезирование аортального клапана или операция Росса.

Состояние новорожденных с признаками шока или хронической сердечной недостаточности перед катетеризацией сердца должно быть стабилизировано с помощью ИВА, инотропной поддержки и PGE₁. PGE₁ открывает артериальный проток и обеспечивает адекватный системный кровоток. Доступ при чрескожной ретроградной дилатации аортального клапана может быть обеспечен через пупочную, бедренную или правую сонную артерию. Наиболее сложной частью процедуры является проведение катетера через стенозированный клапан.

В ранних публикациях сообщалось о высокой частоте сосудистых осложнений при использовании доступа через бедренную артерию [13, 17], поэтому в настоящее время рекомендуется сделать попытку обеспечить доступ через пупочную артерию (у новорожденных старше 72 час жизни), прежде чем применить доступ через бедренную артерию. Доступ через сонную артерию имеет теоретический риск развития инсульта и долговременных нарушений гемодинамики, поэтому этот доступ держат в резерве для особых ситуаций, когда провести проволочный проводник через стенозированный клапан из других

доступов не удается [18]. После полной гепаринизации выполняют катетеризацию правых и левых отделов сердца с одновременным измерением давления в ЛЖ (через овальное окно) и восходящем отделе аорты, чтобы определить градиент давления на клапане перед дилатацией. Для измерения диаметра кольца аортального клапана и оценки размеров и функции ЛЖ выполняют ангиографию ЛЖ в двух проекциях. Это позволяет документально зафиксировать наличие других пороков сердца (рис. 19–6А).

Дилатацию аортального клапана обычно проводят ретроградно. Проволочный проводник диаметром 0,018 дюйма с мягким наконечни-

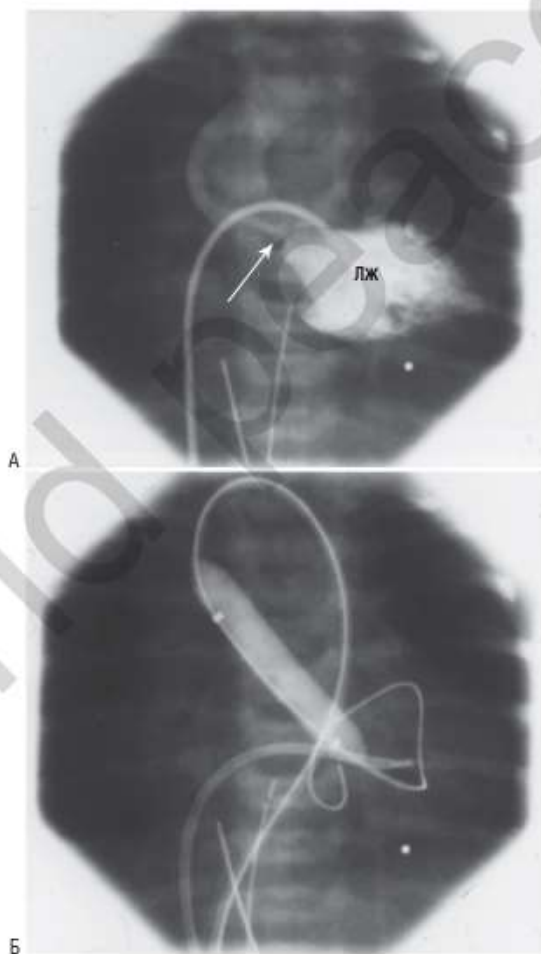


РИС. 19–6 (А) Антеградная левая вентрикулограмма, выполненная через открытое овальное окно, показывающая значительно стенозированный аортальный клапан с дискретной струей (стрелка) через суженное отверстие клапана. (Б) Раздувание баллона через стенозированный аортальный клапан с отсутствием на изображении сужения клапана. ЛЖ — левый желудочек.

ком проводят через клапан и продвигают катетер в желудочек. Затем проводник с мягким наконечником меняют на проводник диаметром 0,021 и 0,025 дюйма с заранее определенной глубиной установки, чтобы наконечник закручивался в верхушке ЛЖ. Затем через стенозированный клапан вводят баллонный катетер низкого давления. Баллон наполняют контрастным веществом на 1/3 тугого наполнения, чтобы обеспечить возможность быстрого раздувания и сдувания (в течение 5 сек) с целью минимизировать отрезок времени, когда ВОЛЖ будет окклюзирован. Накачивание проводят вручную до достижения давления 3–8 атм или до исчезновения «перетяжки» у баллона, затем баллон отводят назад в аорту (см. рис. 19–6Б).

Для устранения обструкции нет необходимости создавать в баллоне высокое давление: даже при использовании баллона размером меньше стандартного разрыв его чреват поперечными разрывами аортального клапана [19]. Дилатацию повторяют несколько раз, чтобы гарантировать адекватное устранение обструкции. По завершении дилатации измеряют давление в ЛЖ и восходящем отделе аорты и проводят контрастирование восходящей аорты для оценки степени аортальной регургитации.

Дилатацию аортального клапана также можно проводить антеградно. Для этого проводник Cook диаметром 5 Fr для биопсии вводят через ОО и митральный клапан в верхушку ЛЖ. При отсутствии гемодинамически значимой митральной регургитации катетер с отверстием на конце выдвигают из проводника в восходящий отдел аорты с помощью проволочного проводника с мягким наконечником. Затем его заменяют на предварительно сформированный J-образный проводник, чтобы по кривой войти в верхушку желудочка. Баллонный катетер направляют по проводнику через клапан аорты и раздувают, как было описано ранее. После дилатации измеряют давление в ЛЖ и восходящем отделе аорты и проводят контрастирование восходящего отдела аорты для оценки степени аортальной регургитации.

Морфология клапана является фактором, обуславливающим результат баллонной дилатации с точки зрения остаточной обструкции и регургитации [20]. Утолщенные и диспластичные клапаны чаще, чем тонкие, подвержены резидуальной обструкции. При клапанах с одиночной комиссурой по сравнению с клапанами, имеющими 2 или 3 комиссуры, чаще отмечается регургитация. Техника устранения клапанной обструкции заключается в разрыве комиссур по линиям сращения. Баллон размером от 80 до 90% диаметра аортального кольца обеспечивает устранение обструкции при минимальной остаточной регургитации. Независимо от первоначального результата почти всем новорожденным будет необходимы дальнейшие вмешательства. В исследованиях сообщается о выживаемости в 88% случаев и отсутствии необходимости в повторных вмешательствах в 64% случаев у детей в возрасте 8,3 года [16].

Осложнения, вызванные этой процедурой, включают потерю пульсации бедренной артерии, перфорацию или отрыв створки аортального клапана, переходящую блокаду левой ножки пучка Гиса, чрезмерную кровопотерю, жизнеугрожающие нарушения ритма, резидуальную патологию аортального клапана и смерть. Данные осложнения встречаются реже, поэтому баллонная дилатация критического аортального стеноза остается процедурой выбора у новорожденных с адекватным размером ЛЖ и минимальными сопутствующими аномалиями сердца.

ЛЕГОЧНАЯ ВАЛЬВУЛОПЛАСТИКА

Критический стеноз клапана легочной артерии

У большинства детей, появившихся на свет с критическим стенозом клапана легочной артерии, в неонатальном периоде наблюдается цианоз после закрытия артериального протока. При выраженном стенозе и минимальном антеградном легочном кровотоке систолический шум стеноза клапана легочной артерии может отсутствовать.

Начальный этап терапии заключается в назначении PGE₁ для поддержания функционирования артериального протока и увеличения легочного кровотока. ПЖ и трехстворчатый клапан могут быть гипоплазированы, а миокард — значительно гипертрофирован и неэластичен. После успешной дилатации пациенты имеют достаточный для отмены PGE₁ антеградный легочный кровоток и SaO₂ > 85%. Со временем сатурация увеличивается до нормы, а гипоплазированные желудочки вырастают почти до нормальных размеров [21].

Обычно после дилатации возникает недостаточность клапана легочной артерии, но пациент ее переносит хорошо, кроме того, она может стимулировать рост желудочка [22]. Если желудочек значительно гипертрофирован и неэластичен, в связи с шунтированием справа налево на уровне предсердий цианоз будет сохраняться даже после устранения обструкции клапана. Таким образом, новорожденным для улучшения сатурации кислородом может понадобиться более длительная (до 4 нед) терапия простагландинами. За это время гипертрофия уменьшается, увеличивается эластичность ПЖ, уменьшается шунтирование справа налево через предсердие и улучшается SaO₂. Если выраженный цианоз сохраняется 3–4 нед даже после устранения клапанной обструкции, для улучшения легочного кровотока хирургическим путем накладывают анастомоз Блэлока–Тауссиг. Его можно закрыть чрескожным доступом, когда ПЖ приобретет размер и эластичность, достаточные для поддержания адекватного СВ (это обычно происходит в возрасте от 6 мес до 1 года).

Расширение клапана легочной артерии осуществляют доступом через бедренную артерию с постоянным мониторингом АД. Новорожденному до начала и во время процедуры проводят постоянную инфузию простагландинов, что поддерживает стабильность гемодинамики. Для того чтобы оценить размеры ПЖ и измерить кольцо клапана легочной артерии, выполняют вентрикулографию в прямой латеральной проекции (рис. 19–7А).

Через клапан легочной артерии сначала проводят катетер с отверстием на конце. Катетер помещают ниже клапана и для продвижения через него используют мягкий проволочный проводник внутренним диаметром 0,018 дюйма. Затем катетер с отверстием на конце продвигают по проводнику в ствол легочной артерии, откуда проводник смещают в нисходящий отдел аорты или левую ветвь легочной артерии. Катетер, на конце которого прикреплен баллон диаметром 100–130% диаметра кольца клапана легочной артерии, продвигают по проводнику и располагают на уровне клапана. Баллон заполняют контрастным веществом на = 30%, чтобы избежать быстрого раздувания и сдувания. Накачивают баллон вручную до тех пор, пока не исчезнет «перетяжка» (см. рис. 19–7Б).

Время раздувания/сдувания не должно превышать 10 сек. Катетер с баллоном извлекают и измеряют трансвальвулярный градиент. При

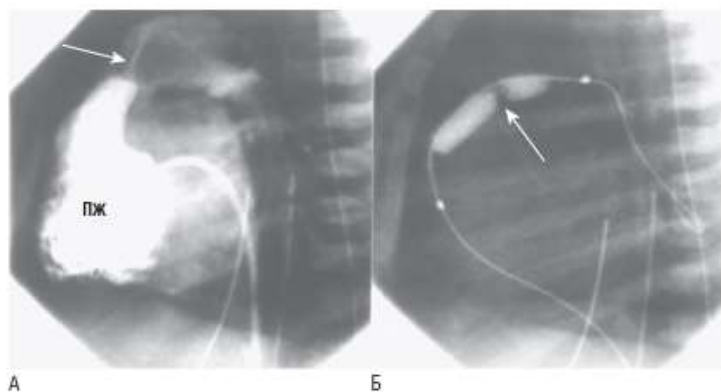


РИС. 19–7 (А) Ангиограмма правого желудочка (ПЖ) в прямой латеральной проекции, демонстрирующая нормальные размеры ПЖ и струю (стрелка) контрастного вещества через стенозированный клапан легочной артерии. (Б) Баллон, расправленный на уровне стенозированного клапана, с дискретной «перетяжкой» (стрелка) на уровне клапана.

наличии ОАП этот градиент нельзя использовать для количественной оценки резидуального стеноза клапана легочной артерии, но он может служить показанием к повторной дилатации клапана, если давление в желудочке остается выше системного. Наконец проводят ангиографию ПЖ, чтобы выявить наличие резидуальной обструкции или повреждения легочной артерии, ВОПЖ либо всего вместе.

Чрескожная баллонная дилатация — вмешательство выбора для детей со стенозом клапана легочной артерии. Как было показано, данная процедура безопасна и эффективна при устранении стеноза, не влечет за собой серьезных остаточных поражений, устраняет необходимость в хирургической вальвулотомии и редко приводит к повторным вмешательствам [23, 24]. Результаты легочной вальвулопластики у новорожденных и детей раннего возраста не столь впечатляющи, как у детей более старшего возраста, отчасти из-за того, что в этой группе пациенты могли иметь гипоплазию и ПЖ, и трехстворчатого клапана [25, 26]. Был проведен анализ результатов лечения 45 новорожденных, которым с июля 1989 г. по апрель 2000 г. последовательно была проведена легочная вальвулопластика в первые месяцы жизни. У 6 пациентов (из числа самых первых) провести катетер сквозь клапан легочной артерии не удалось, оставшимся 38 новорожденным дилатация была проведена успешно (в начале исследования 1 ребенок умер вследствие перфорации ВОПЖ). 5 пациентам из 38, которым была проведена успешная дилатация, понадобилось наложение анастомоза Блэлока–Тауссиг (у 2 оно сопутствовало хирургической вальвулотомии), а 2 — только вальвулотомии в неонатальном периоде. Впоследствии 5 пациентов нуждались в повторной баллонной вальвулопластике (2 из них до этого была проведена вальвулотомия). Таким образом, 74% детей после успешной вальвулопластики не нуждались в дальнейших вмешательствах. Дети, которым были необходимы хирургические вмешательства, имели малый размер трехстворчатого клапана и ПЖ значительно меньшего размера, чем те, кому была проведена успешная дилатация. При выписке средняя сатурация

гемоглобина кислородом у новорожденных без анастомоза Блэлока–Тауссиг была 89%. Исследования катамнеза этих детей показывают отличное развитие ПЖ со временем, и только в редких случаях может понадобиться полуторажелудочковая коррекция. Radtke и соавт. [27] исследовали похожую группу новорожденных детей и сообщили об аналогичных результатах. Эти исследователи также использовали транскатетерный метод для закрытия анастомоза Блэлока–Тауссиг и резидуальных межпредсердных сообщений, которые могут оставаться после создания межпредсердного сообщения с шунтированием справа налево [27].

В число осложнений, связанных с дилатацией клапана легочной артерии, входят перфорация ВОПЖ, переходящая аритмия, блокада правой ножки пучка Гиса, инфекция и окклюзия бедренной артерии и вены.

АТРЕЗИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ИНТАКТНОЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКОЙ

Лечение новорожденных с атрезией легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой в отсутствие синусоидов коронарной артерии заключается в классическом наложении заплаты на обструкцию ВОПЖ и наложении анастомоза Блэлока–Тауссиг. Эта процедура позволяет гипоплазированному желудочку расти, что в дальнейшем дает возможность провести двухжелудочковую коррекцию. Недавно была выполнена транскатетерная перфорация легочного клапана у новорожденного с мембранной формой его атрезии и гипоплазией ПЖ и трехстворчатого клапана. После перфорации и вальвулопластики такой желудочек увеличивается в размерах и становится способным поддерживать двухжелудочковую гемодинамику [28]. В случаях, когда кольцо клапана легочной артерии чрезвычайно гипоплазировано, предпочтительнее провести пластику выходного отдела, поскольку смертность и заболеваемость при этом вмешательстве имеют более низкий уровень.

Техника легочной вальвулотомии почти идентична той, которую используют при критическом стенозе клапана легочной артерии с дополнительной транскатетерной перфорацией клапана легочной артерии. Перфорацию осуществляют путем пункции клапана проводником с жестким наконечником, проводник продвигают через катетер с отверстием на конце по направлению к клапану легочной артерии. В качестве альтернативного варианта для перфорации используют радиочастотный проводник или проводник с лазером на конце [29–31]. После этой процедуры выполняют традиционную вальвулопластику. Осложнениями данной процедуры могут быть перфорация легочной артерии или ВОПЖ.

ДРУГИЕ ПОРОКИ СО СНИЖЕННЫМ ЛЕГОЧНЫМ КРОВОТОКОМ

Состояние детей с цианотическими ВПС и стенозом клапана легочной артерии, при котором нужно хирургическое вмешательство, можно временно улучшить, проведя чрескожную баллонную дилатацию. В число пороков, при которых успешно проводят такое паллиативное вмешательство, входят тетрада Фалло, ТМА с дефектом межжелудоч-

ковой перегородки и стенозом клапана легочной артерии и сложные пороки с единственным желудочком и стенозом клапана легочной артерии. При таких пороках фактором, ограничивающим применение паллиативных вмешательств на клапане легочной артерии, является отсутствие легочного кровотока и значительная обструкция дистального отдела. Обычно выбирают баллон с меньшим диаметром, чем диаметр кольца клапана, чтобы ограничить избыточный легочный кровоток после процедуры. У детей с тетрадой Фалло это может отсрочить хирургическое вмешательство на срок до 1 года. У новорожденных с единственным желудочком или сложной ТМА дилатация клапана поможет избежать шунтирования.

КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

Коарктация аорты у новорожденных обычно сочетается с такими пороками сердца, как ДМЖП, диффузная гипоплазия дуги аорты, гипоплазия ЛЖ, клапанный аортальный стеноз и двухстворчатый клапан аорты. Первые краткосрочные результаты баллонной ангиопластики при врожденной простой коарктации показали значительное снижение градиента в дуге аорты [32]. Изучение отдаленных результатов выявило неприемлемо высокую частоту рекоарктации (от 31 до 80%), образования аневризм и исчезновения пульсации [33, 34], поэтому данная процедура у новорожденных рекомендуется лишь в особых обстоятельствах, когда хирургическую коррекцию порока провести невозможно. Баллонная дилатация при рекоарктации после операции на дуге аорты безопасна и эффективна и влечет за собой меньший риск осложнений и летальных исходов, чем хирургическое вмешательство [35]. Баллонная дилатация особенно целесообразна в тех случаях, когда у детей вслед за паллиативной операцией Норвуда I или после других сложных реконструктивных вмешательств на дуге аорты развивалась обструкция (рис. 19–8). Maheshwari и соавт. [36] наблюдали 22 ребенка после баллонной дилатации по поводу рекоарктации (общая успешность вмешательств 95%). В 76% случаев последующих вмешательств при наблюдении в среднем 56 мес (от 0,6 года до 12 лет) не понадобилось.

СПИРАЛЬНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ СОСУДОВ

Аберрантные сосуды, отходящие от аорты, могут быть многочисленными и иметь диффузный характер распределения. Провести их перевязку хирургическим путем затруднительно, т.к. они обычно находятся далеко от операционного поля. Сосуды, которые отходят от аорты и не значимы для легочного кровотока или являются частью гемодинамически значимой артериовенозной фистулы, можно эмболизировать в отделении ангиографии [37–39]. Новорожденные с сцимитарным синдромом — прекрасный пример детей с сосудистыми структурами, которые нужно эмболизировать. У этих новорожденных наблюдается легочная секвестрация, которая кровоснабжается из нисходящего отдела аорты. Такая секвестрация имеет малое отношение к функционирующей легочной ткани (или не имеет его вообще), действует только как артериовенозная фистула и может сопровождаться легочной гипертензией. Удаление данной секвестрации может устранить у этих новорожденных легочную гипертензию

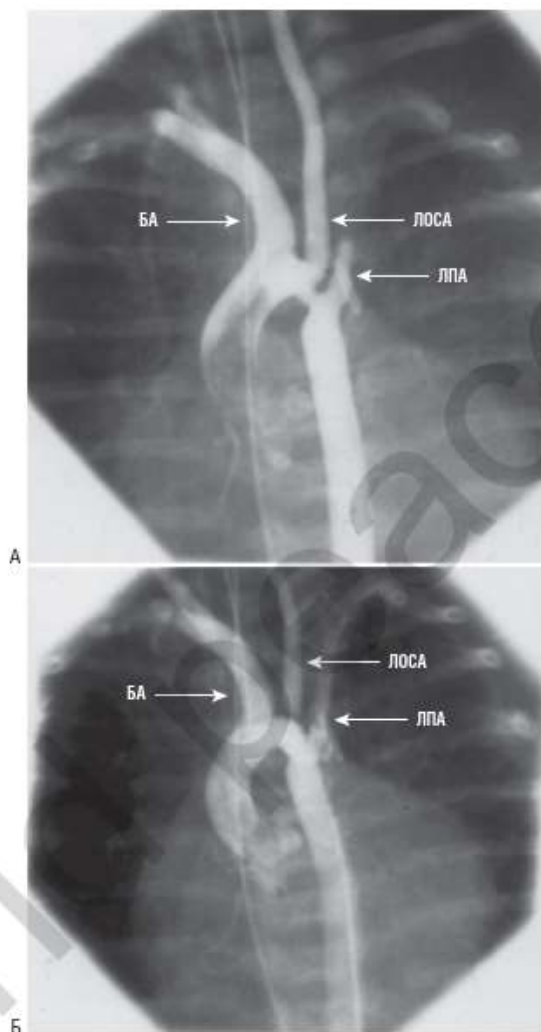


РИС. 19–8 (А) Ангиограмма рекоартации между левой подключичной артерией (ЛПА) и левой общей сонной артерией (ЛОСА) после хирургической коррекции критической коарктации в неонатальном периоде (до ангиопластики). (Б) Ангиограмма после ангиопластики в возрасте 8 нед. Виден увеличившийся диаметр зоны коарктации. БА — безымянная артерия.

(рис. 19–9). Во время кардиохирургической операции по коррекции сопутствующего порока сердца получить доступ к этой секвестрации затруднительно, поэтому предпочтительнее провести эмболизацию в условиях отделения ангиографии.

Для тромбирования сосуда используют спираль из нержавеющей стали, покрытую дакроном. В аномальный сосуд вводят катетер с отверстием на конце. Чтобы провести катетер в дистальные отделы

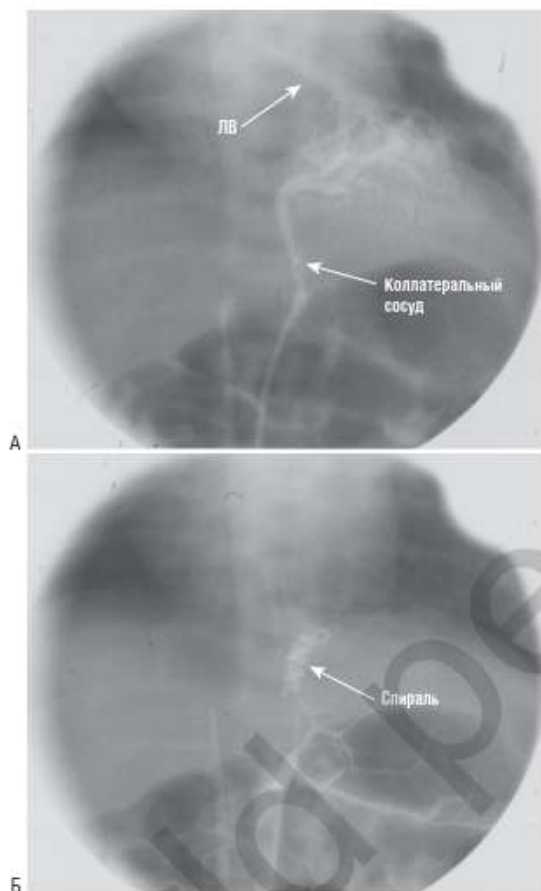


РИС. 19–9 (А) Заполняющее секвестрацию контрастирование изолированного субдиафрагмального коллатерального сосуда, дренирующегося в левое предсердие. (Б) После спиральной эмболизации в секвестрации потока не наблюдается. ЛВ — легочная вена.

сосуда и продвинуть дальше, может понадобиться проволочный проводник с мягким наконечником. Как только положение, удобное для эмболизации, будет найдено, спираль выталкивают из катетера, пользуясь проводником с мягким наконечником. Для полного тромбирования сосуда может понадобиться довольно много спиралей.

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ СТЕНТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Эндоваскулярные стенты у новорожденных используют очень редко. Максимальные диаметры существующих в настоящее время стентов, пригодных для использования у новорожденных, значительно меньше возможного диаметра сосуда, который нужно стентировать. В связи с этим стенты у новорожденных обычно не используют, за исключени-

ем особых обстоятельств. Несколько авторов описали стентирование ОАП на экспериментальных моделях и у новорожденных [40, 41]. В категорию новорожденных, состояние которых может улучшиться после данной процедуры, входят дети с СГАС, которые ожидают трансплантации сердца, и новорожденные с гипоплазией в системе легочной артерии, у которых перед хирургическим вмешательством нужно увеличить диаметр легочной артерии. Увеличение диаметра легочной артерии может предотвратить долговременные осложнения, обусловленные применением простагландинов. Таких новорожденных можно даже выписывать из больницы на время ожидания пересадки сердца или до окончательного кардиохирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rice MJ, Seward JB and Hagler DJ, et al.: Impact of 2-dimensional echocardiography on the management of distressed newborns in whom cardiac disease is suspected. *Am J Cardiol.* 51:1983; 288–292.
2. Bisset GS: Magnetic resonance imaging of congenital heart disease in the pediatric patient. *Radiol Clin North Am.* 29:1991; 279–291.
3. Cohn HE, Freed MD and Hellenbrand WE, et al.: Complications and mortality associated with cardiac catheterization in infants under one year: a prospective study. *Pediatr Cardiol.* 1:1985; 123–131.
4. Stanger P, Heymann MA and Tarnoff H, et al.: Complications of cardiac catheterization of neonates, infants, and children. A three-year study. *Circulation.* 50:1974; 595–608.
5. Rashkind WJ and Miller WM: Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to transposition of the great arteries. *JAMA.* 196:1966; 991–992.
6. Beekman RH and Rocchini AP: Transcatheter treatment of congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 32:1989; 1–30.
7. Neches WH, Mullins CE and McNamara DG: Balloon atrial septostomy in congenital heart disease in infancy. *Am J Dis Child.* 125:1973; 371–375.
8. Park SC, Neches WH and Mullins CE, et al.: Blade atrial septostomy: collaborative study. *Circulation.* 66:1982; 258–266.
9. Adz AM, Einstein JA and Jonas RA, et al.: Preoperative management of pulmonary venous hypertension in hypoplastic left heart syndrome with restrictive atrial septal defect. *Am J Cardiol.* 83:1999; 1224–1228.
10. Allan LD, Leanlage R and Wainwright R, et al.: Balloon atrial septostomy under two dimensional echocardiographic control. *Br Heart J.* 47:1982; 41–43.
11. Ashfaq M, Houston AB and Gnanapragasam SP, et al.: Balloon atrial septostomy under echocardiographic control: six years' experience and evaluation of the practicability of cannulation via the umbilical vein. *Br Heart J.* 65:1991; 148–151.
12. Karl TR, Sano S and Brawn WJ, et al.: Critical aortic stenosis in the first month of life: surgical results in 26 infants. *Ann Thorac Surg.* 50:1990; 105–150.
13. Rocchini AP, Beekman RH and Ben Shachar G, et al.: Balloon aortic valvuloplasty: results of the valvuloplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol.* 65:1990; 784–789.
14. Zeevi B, Keane JF and Castaneda AR, et al.: Neonatal critical valvar aortic stenosis: a comparison of surgical and balloon dilation therapy. *Circulation.* 80:1989; 831–839.
15. Turley K, Bove EL and Amato JJ, et al.: Neonatal aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 99:1990; 679–684.
16. Egito EST, Moore P and O'Sullivan J, et al.: Transvascular balloon dilation for neonatal critical aortic stenosis: early and midterm results. *J Am Coll Cardiol.* 29:1997; 442–447.
17. Vogel M, Benson LN and Burrows P, et al.: Balloon dilation of congenital aortic valve stenosis in infants and children: short term and intermediate results. *Br Heart J.* 62:1989; 148–153.
18. Fischer DR, Etedgui JA and Park SC, et al.: Carotid artery approach for balloon dilation of aortic valve stenosis in the neonate: a preliminary report. *J Am Coll Cardiol.* 15:1990; 1633–1636.
19. Waller BF, Giroed DA and Dillon JC: Transverse aortic wall tears in infants after balloon angioplasty for aortic valve stenosis: relation of aortic wall damage to diameter of inflated angioplasty balloon and aortic lumen in seven necropsy cases. *J Am Coll Cardiol.* 4:1984; 1235–1241.

20. Scholler GF, Keane JF and Stanton SB, et al.: Balloon dilation of congenital aortic valve stenosis: results and influence of technical and morphological features on outcome. *Circulation*. 78:1988; 351-360.
21. Velvis H, Raines KH and Bensky AS, et al.: Growth of the right heart after balloon valvuloplasty for critical pulmonary stenosis in the newborn. *Am J Cardiol*. 79:1997; 982-984.
22. Berman W, Fripp RR and Raisher BD, et al.: Significant pulmonary valve incompetence following oversize balloon pulmonary valveplasty in small infants: a long-term follow-up study. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 48:1999; 61-65.
23. McCrindle BW and Kan JS: Long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. *Circulation*. 83:1991; 1915-1922.
24. Stanger P, Cassidy SC and Girod DA, et al.: Balloon pulmonary valvuloplasty: results of the valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies. *Am J Cardiol*. 65:1990; 775-783.
25. Ladusans EJ, Quresji SA and Parsons JM, et al.: Balloon dilation of critical stenosis of the pulmonary valve in neonates. *Br Heart J*. 63:1990; 362-367.
26. Rey C, Marache P and Francart C, et al.: Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of congenital pulmonary valve stenosis, with a special report on infants and neonates. *J Am Coll Cardiol*. 11:1988; 815-820.
27. Radtke WAK, Balaguru D and Wiles HB, et al.: Improved efficacy and long-term outcome of balloon valvuloplasty for critical pulmonary stenosis in newborns. *J Am Coll Cardiol*. 35(2 Suppl.A):2000; 519A-520A.
28. Ovaert C, Qureshi SA and Rosenthal E, et al.: Growth of the right ventricle after successful transcatheter pulmonary valvotomy in neonates and infants with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 115:1998; 1055-1062.
29. Qureshi SA, Rosenthal E and Tynan M, et al.: Transcatheter laser-assisted balloon pulmonary valve dilation in pulmonic valve atresia. *Am J Cardiol*. 67:1990; 428-431.
30. Hijazi ZM, Patel H and Cao Q, et al.: Transcatheter retrograde radio-frequency perforation of the pulmonic valve in pulmonary atresia with intact ventricular septum, using a 2 French catheter. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 45:1998; 151-154.
31. Wang JK, Wu MH and Chang CI, et al.: Outcomes of transcatheter valvotomy in patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Am J Cardiol*. 84:1999; 1055-1060.
32. Tynan M, Finley JP and Fontes V, et al.: Balloon angioplasty for the treatment of native coarctation: results of valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol*. 65:1990; 790-792.
33. Fletcher SE, Nihill MR and Grifka RG, et al.: Balloon angioplasty of native coarctation of the aorta: midterm follow-up and prognostic factors. *J Am Coll Cardiol*. 25:1995; 730-734.
34. Shaddy RE, Boucek MM and Sturtevant JE, et al.: Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta. *Circulation*. 87:1993; 793-799.
35. Hellenbrand WE, Allen HD and Golinko RJ, et al.: Balloon angioplasty for aortic recoarctation: results of valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol*. 65:1990; 793-797.
36. Maheshwari S, Bruckheimer E and Fahey JT, et al.: Balloon angioplasty of postsurgical recoarctation in infants; the risk of restenosis and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 35:2000; 209-213.
37. Fletcher SE, Cheatham JP and Bolam DL: Primary transcatheter treatment of congenital pulmonary arteriovenous malformation causing cyanosis of the newborn. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 50:2000; 48-51.
38. Hosono S, Ohno T and Kimoto H, et al.: Successful transcatheter arterial embolization of a giant hemangioma associated with high-output cardiac failure and Kasabach-Merritt syndrome in a neonate: a case report. *Cath Cardiovasc Intervent*. 27:1999; 399-403.
39. Furman BP, Bass JL and Castaneda-Zuniga W, et al.: Coil embolization of congenital thoracic vascular anomalies in infants and children. *Circulation*. 70:1984; 285-289.
40. Coe JY and Olley PM: A novel method to maintain ductus arteriosus patency. *J Am Coll Cardiol*. 18:1991; 837-841.
41. Schneider M, Zartner P and Sidiropoulos A, et al.: Stent implantation of the arterial duct in newborns with duct-dependent circulation. *Eur Heart J*. 19:1998; 1401-1409.

World peace!

Глава 20

Кардиохирургические вмешательства у новорожденных с врожденными пороками сердца

Ryan R. Davies • Jonathan M. Chen •
Jan M. Quaegebeur • Ralph S. Mosca

Введение

Паллиативные операции

Отдельные врожденные пороки сердца

Методики механической поддержки кровообращения

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

В 1952 г. в США была выполнена первая операция под визуальным контролем на открытом сердце человека: пластика ДМПП у девочки 5 лет [1]. Операцию проводили с остановкой кровообращения в условиях умеренной общей гипотермии. В течение следующих 10 лет этот метод стали использовать и при более сложных пороках. Совершенствование хирургических техник, медицинских технологий, периоперационного ухода обеспечило значительное улучшение выживаемости детей с самыми сложными ВПС. Доступность и точность пренатальной диагностики с помощью ЭхоКГ плода позволила в большинстве случаев заранее планировать постнатальное ведение этой тяжелой категории новорожденных. Работа по анализу и улучшению как ранней, так и отдаленной заболеваемости оперированных детей, особенно функционального статуса, нервно-психического развития, необходимости дальнейшего наблюдения и повторных операций, будет продолжена.

Сначала большинство операций, выполняемых по поводу ВПС, были паллиативными внесердечными вмешательствами. Хотя имелся опыт успешных внутрисердечных операций в условиях перекрестного кровообращения (от родителя к ребенку. — Прим. *нефв.*), достигнуть таких же результатов с помощью АИК на ранних этапах не удавалось из-за несовершенства технологии и оборудования [2, 3]. В связи с этим выполняли паллиативные вмешательства без АИК либо как единственную операцию, либо с целью отсрочить радикальную операцию до более старшего возраста ребенка. Подобные операции про-

водят до сих пор, но с 1980-х гг. отмечается тенденция к выполнению радикальной коррекции в самом раннем возрасте. Это обусловлено, с одной стороны, лучшим пониманием неблагоприятного влияния паллиативных операций на физиологию дыхания и кровообращения, неврологическое развитие, анатомию легочных артерий; с другой стороны — совершенствованием АИК и периоперационного ведения таких детей. В данной главе рассмотрены наиболее распространенные ВПС и операции, проводимые по их поводу в неонатальном периоде. С появлением новых технологий — хирургических, катетеризационных и гибридных вмешательств — этот список будет увеличиваться, будут улучшаться и исходы таких заболеваний.

ПАЛЛИАТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ

Суживание легочной артерии

Исторически суживание легочной артерии широко применяли у пациентов с большим сбросом крови слева направо или с физиологически единственным желудочком для ограничения легочного кровотока и уменьшения легочной гипертензии с целью стабилизации состояния и создания условий для роста ребенка и подготовки его к следующим этапам лечения. В настоящее время при подобных состояниях операция выбора является первичная радикальная коррекция в неонатальном периоде, а суживание легочной артерии проводят все реже.

Изолированное суживание легочной артерии лучше всего выполнять через срединную стернотомию. Вокруг легочного ствола проводят манжету из нерассасывающегося материала (рис. 20–1). Концы манжеты сшивают, постепенно ограничивая легочный кровоток, чтобы давление в легочной артерии дистальнее манжеты составляло 30–50% системного АД. Необходим тщательный контроль во избежание десаaturации артериальной крови или нарушения СВ. Для расчета окружности манжеты в зависимости от массы тела ребенка и особенностей физиологии используют формулу Траслера [4]. Противопоказаниями к суживанию легочной артерии являются значительная регургитация на атриовентрикулярном клапане и значительная субаортальная обструкция при единственном желудочке. После достижения оптимального суживания манжету аккуратно подшивают к адвентиции легочной артерии для предотвращения смещения и предупреждения деформации легочных артерий и легочного клапана (если его функция сохранна).

Осложнения суживания легочной артерии в основном связаны с техническими проблемами: избыточным или недостаточным суживанием либо смещением манжеты. Слишком низкое наложение манжеты может повредить легочный клапан, нарушив движение его створок. С другой стороны, дистальное наложение манжеты может вызвать стеноз ветвей легочной артерии. При последующих операциях манжету удаляют либо выполняют реконструкцию суженного участка сосуда.

Системно-легочный анастомоз

Возрастающее количество первичных радикальных операций привело к тому, что все реже прибегают к созданию системно-легочного анастомоза (операция Блэлока–Тауссиг). С 1945 г. классический вариант этой операции (анастомоз между подключичной и легочной артерия-

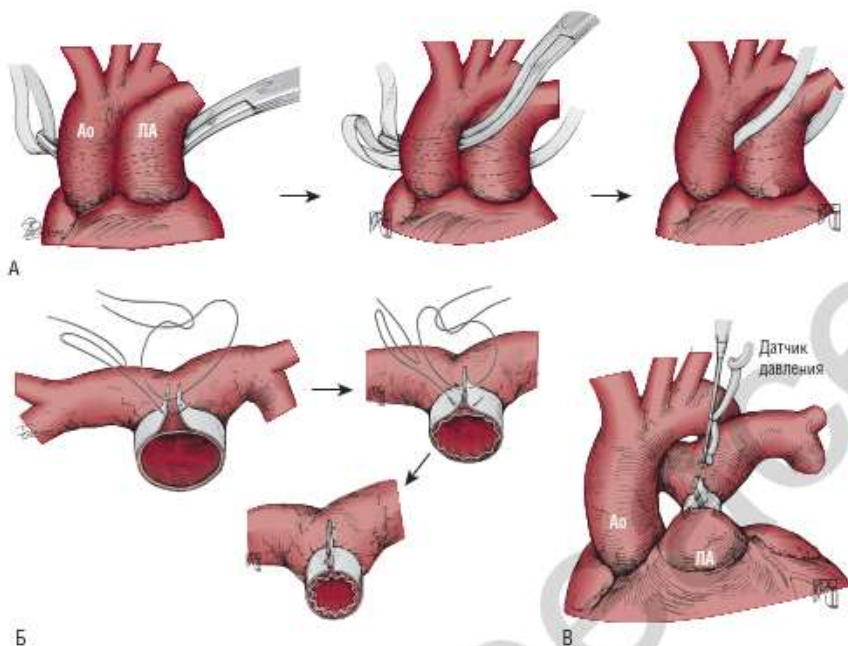


РИС. 20–1 Наложение манжеты на легочную артерию (ЛА). (А) Вокруг легочной артерии проводят манжету. (Б) Концы манжеты шьют и затягивают. (В) Измеряют давление в легочной артерии дистальнее места наложения манжеты для контроля адекватности ее затягивания [5]. Ao — аорта.

ми) применяли в качестве паллиативного вмешательства для увеличения легочного кровотока [6] при целом ряде ВПС, в частности при тетраде Фалло.

Более поздняя модификация заключается в создании анастомоза между нисходящим отделом аорты и левой легочной артерией (шунт Поттса), между восходящим отделом аорты и правой легочной артерией (шунт Ватерсона), между восходящим отделом аорты и легочным стволом («центральный» шунт), а также создании межсистемного анастомоза с помощью протеза из материала Goge-Tex® (модифицированная операция Блэлока–Тауссиг). Цель всех этих операций — увеличить легочной кровоток и обеспечить адекватную оксигенацию крови у детей с цианотическими ВПС. Кроме того, операцию Блэлока–Тауссиг в комбинации с перевязкой легочного ствола можно использовать в качестве альтернативы суживанию легочной артерии при физиологически единственном желудочке, одновременно решая проблемы улучшения оксигенации и снижения легочной гипертензии.

Модифицированную операцию Блэлока–Тауссиг (рис. 20–2) можно выполнить через торакотомию или стернотомию. Преимущества торакотомии: сохранение грудины нетронутой для будущих этапов; отсутствие необходимости использования АИК со всеми вытекающими последствиями. Преимущества стернотомии: доступ к основным сосудам в случае экстренной необходимости использования АИК; возможность перевязки артериального протока непосредственно во время операции; более проксимальный доступ к ветвям легочной артерии. Обычно шунтирование выполняют на стороне, противополо-

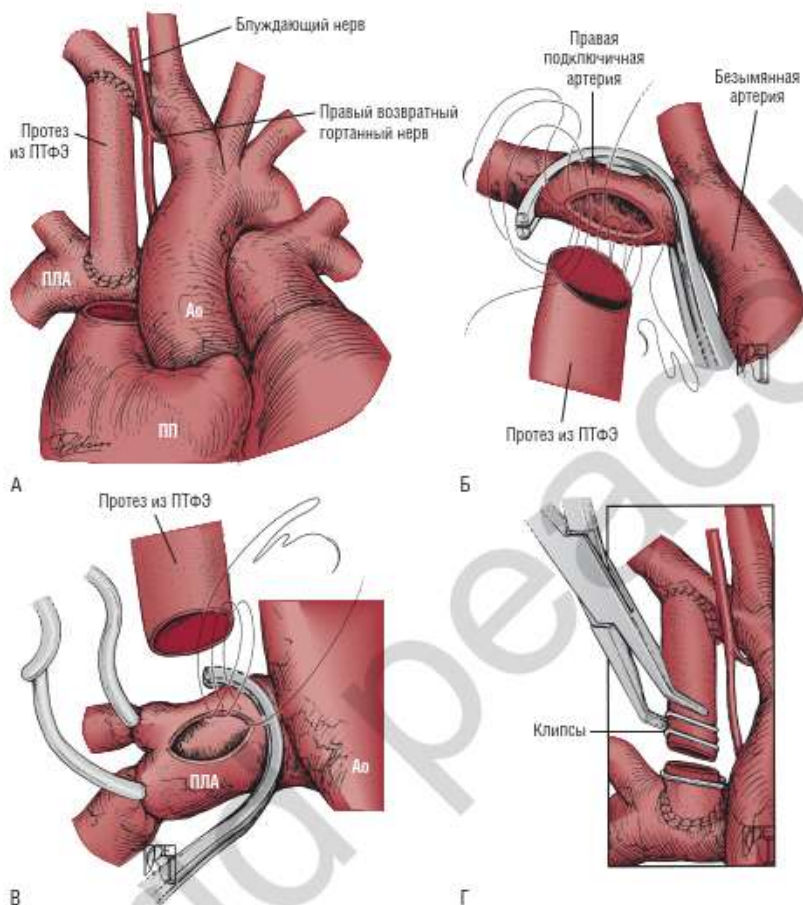


РИС. 20-2 (А) Модифицированная операция Блэлока–Тауссиг с использованием протеза из политетрафторэтилена (ПТФЭ). Наложение проксимального (Б) и дистального (В) анастомоза. (Г) Устранение анастомоза с клипированием и разобщением шунта [5]. Ao — аорта; ПЛА — правая легочная артерия; ПП — правое предсердие.

ложной месту впадения артериального протока в легочную артерию. В этом случае, когда хирург пережимает легочную артерию для создания шунта, сохраняется легочной кровотоком через артериальный проток. При правосторонней дуге аорты операцию можно выполнить через правостороннюю торакотомию. Анастомоз с восходящим отделом аорты функционально ближе к «центральному», чем анастомоз с подключичной артерией, т.к. необходим протез меньшего размера.

Осложнения операции могут быть обусловлены: (1) материалом, из которого выполнен анастомоз, и хирургической техникой (перекручивание анастомоза, его тромбоз); (2) анатомией (хилоторакс, повреждение блуждающего или диафрагмального нерва); (3) собственно хирургическим вмешательством (стеноз легочной артерии в месте анастомоза). При последующих этапах анастомоз редко пересекают полностью, чаще всего лишь выполняют его перевязку. Кроме того,

возможно чрескожное внутрисосудистое закрытие шунта спиралью в отделении ангиографии. Для профилактики тромбозов многие кардиохирурги назначают аспирин.

ОТДЕЛЬНЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Врожденные пороки сердца со сбросом крови слева направо

Дефект межжелудочковой перегородки

При больших ДМЖП с тяжелой хронической сердечной недостаточностью может понадобиться хирургическое закрытие дефекта в младенческом возрасте; в неонатальном периоде это выполняют крайне редко. В единичных случаях детям с ДМЖП типа «швейцарского сыра» (множественные мышечные ДМЖП с большим суммарным сбросом, плохо поддающиеся хирургической коррекции) при неэффективности лекарственной терапии необходимо суживание легочной артерии для ограничения легочного кровотока.

Открытый артериальный проток

Наличие ОАП можно заподозрить при развитии клинических симптомов значимого сброса крови слева направо: шума в сердце, усиленного пульса, тахикардии, усиленного сердечного толчка, высокого пульсового давления, дыхательной недостаточности [7]. Если проток не закрылся в первые недели жизни, ожидать спонтанного закрытия ОАП в дальнейшем не приходится, особенно у недоношенных младенцев. При наличии симптоматики проток следует закрыть сразу после постановки диагноза; при бессимптомном течении возможно плановое закрытие в возрасте 3 мес.

Наличие у недоношенных ОАП увеличивает летальность [8]. Обычно при отсутствии почечной недостаточности, НЭК или геморрагического синдрома сначала проводят курс (3 введения) индометацина или ибупрофена с целью фармакологического закрытия. При неэффективности или наличии противопоказаний к индометацину выполняют хирургическую перевязку. Сброс крови слева направо — одна из основных причин гипоперфузии органов брюшной полости, что само по себе нередко приводит к развитию почечной недостаточности и НЭК.

Перевязку артериального протока выполняют через торакотомия, чаще всего левостороннюю (рис. 20–3). В большинстве случаев новорожденному накладывают клипсу из нержавеющей стали, что делает процедуру менее инвазивной при меньшем разрезе и позволяет избежать манипуляции на ранимой дуктальной ткани. У более старших детей с большим диаметром ОАП могут понадобиться наложение двойной лигатуры, рассечение и ушивание. При дооперационном обследовании необходимо выполнение ЭхоКГ для оценки типа дуги аорты (от этого зависит, на какой стороне будут выполнять операцию), наличия сопутствующих пороков сердца и направления сброса крови по артериальному протоку. Сброс крови справа налево через ОАП говорит либо о высокой легочной гипертензии, либо о дуктус-зависимом кровообращении; оба эти состояния являются противопоказаниями к перевязке протока. После устранения ОАП часто наблюдается постепенное увеличение диастолического давления. Осложнения операции:

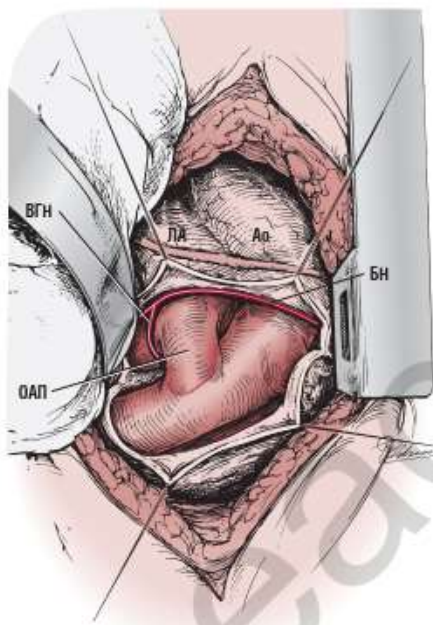


РИС. 20–3 Оперативный доступ к открытому артериальному протоку (ОАП) через левостороннюю торакотомия. Вскрыта медиастинальная плевра, края ее отведены кпереди и кзади. Видны блуждающий нерв (БН) и возвратный гортанный нерв (ВГН), которые для предотвращения повреждения смещены медиальнее [9]. Ао — аорта; ЛА — легочная артерия.

повреждение возвратного гортанного нерва, повреждение грудного протока, реканализация протока, кровотечение.

Общий артериальный ствол

При общем артериальном стволе патология заключается в наличии единственного артериального сосуда, отходящего от обоих желудочков и обеспечивающего и системный, и коронарный, и легочной кровотоки, и большого ДМЖП. Это приводит к большому шунтированию крови слева направо, прогрессирующему по мере снижения легочного сосудистого сопротивления в раннем неонатальном периоде. Кроме того, недостаточность трупального клапана может усугублять объемную перегрузку желудочков.

И хотя у некоторых детей может развиваться умеренная легочная гипертензия, которая позволит несколько сбалансировать легочный и системный кровотоки, для большинства детей при отсутствии хирургической коррекции прогноз плохой: летальность в течение 1 мес жизни 65%, летальность в течение 1 года жизни 75% [10]. Соответственно, для предотвращения сердечной недостаточности и ишемии миокарда, а также прогрессирующей легочной гипертензии показано раннее оперативное лечение. Оптимальный срок — 5–7-й день жизни, когда снизится легочное сосудистое сопротивление (появится одышка).

Операция состоит в разделении главных сосудов, закрытии ДМЖП и установлении сообщения между ПЖ и легочной артерией

с помощью клапан-содержащего гомотрансплантата, бесклапанного кондуита или прямого анастомоза между ПЖ и легочной артерией из различных материалов [11].

Ряд авторов сообщают о хороших результатах отдаленной выживаемости (> 90%) [11, 12]. Необходимо тщательное дальнейшее наблюдение с оценкой функции трупального клапана, недостаточности желудочков, влияния роста ребенка на функционирование кондуита и развитие легочных артерий с целью своевременного вмешательства (хирургического или эндоваскулярного) для поддержания их функции или замены кондуита.

Дефект аортолегочной перегородки

Этот редкий тип ВПС заключается в нарушении септации артериального ствола на аорту и легочную артерию. Оперативное лечение необходимо сразу после диагностики, за исключением очень редких случаев небольших по размеру и относительно компенсированных дефектов, которые можно прооперировать в плановом порядке в течение первого месяца жизни. Операция заключается в закрытии дефекта заплатой; при простом перевязывании дефекта отмечаются риск развития жизнеугрожающих послеоперационных кровотечений и нередкого реканализация дефекта.

Врожденные пороки сердца обструктивного типа

Стеноз и атрезия легочной артерии

Разнообразие пороков зависит от степени обструкции ВОПЖ. При атрезии легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой полностью отсутствует сообщение между ПЖ и легочными артериями. В результате и системный, и легочный кровотоки (через артериальный проток или другие аортолегочные коллатерали) зависят от функции ЛЖ. Соответственно, при закрытии артериального протока происходит стремительное обрушение гемодинамики. Без лекарственного и хирургического лечения уровень смертности очень высок: 50% в течение первых 2 нед жизни и до 85% в течение первых 6 мес [13].

Начальная лекарственная терапия направлена на поддержание функционирования артериального протока в период дооперационного обследования. Хирургическое лечение заключается в вальвулотомии или трансаннулярной пластике для декомпрессии ПЖ, либо выполняют системно-легочный анастомоз для увеличения легочного кровотока, либо комбинируют оба метода. В зависимости от морфологии порока, размеров и функционального статуса ПЖ (чаще всего определяют по размеру фиброзного кольца трехстворчатого клапана), наличия сообщения между коронарными артериями и синусоидами ПЖ хирургическая тактика может варьировать: от одножелудочковой коррекции или гибридного вмешательства (одно- и подуторжелудочковой коррекций) до сохранения двухжелудочковой гемодинамики.

В зависимости от степени поражения изолированный стеноз легочной артерии может манифестировать в любом возрасте. Если порок проявляется развитием цианоза еще в неонатальном периоде, обычно говорят о критическом стенозе [13]. В такой ситуации СВ поддерживается в основном за счет шунтирования крови справа налево на уровне предсердий. При закрытии артериального протока прогрессивно

нарастают цианоз и сердечная недостаточность. Как и при атрезии легочной артерии, при критическом стенозе начальная лекарственная терапия направлена на поддержание функционирования артериального протока. После диагностики стеноза легочной артерии выполняют чрескожную баллонную вальвулопластику для декомпрессии ПЖ. В исследовании большого количества пациентов выживаемость в течение 4 лет при такой тактике составила 80% [14]. Если обструкция носит смешанный характер (клапанный и подклапанный, так называемая мышечная или инфундибулярная обструкция), то необходимо дальнейшее оперативное лечение: трансаннулярная пластика ВОПЖ заплатой. И хотя операция неизбежно приводит к развитию недостаточности клапана легочной артерии, устранение обструкции ВОПЖ позволяет создать более благоприятные условия для роста ПЖ (рис. 20–4).

Аортальный стеноз

Аортальный стеноз — распространенный ВПС с широким диапазоном морфологических и клинических вариантов: от бессимптомного двухстворчатого аортального клапана (вплоть до взрослого возраста) до критического стеноза с необходимостью экстренной хирургической коррекции еще в неонатальном периоде. При критическом клапанном аортальном стенозе часто наблюдается выраженное нарушение структуры створок аортального клапана. Как и при обструкции ВОПЖ, новорожденные с тяжелым аортальным стенозом могут иметь

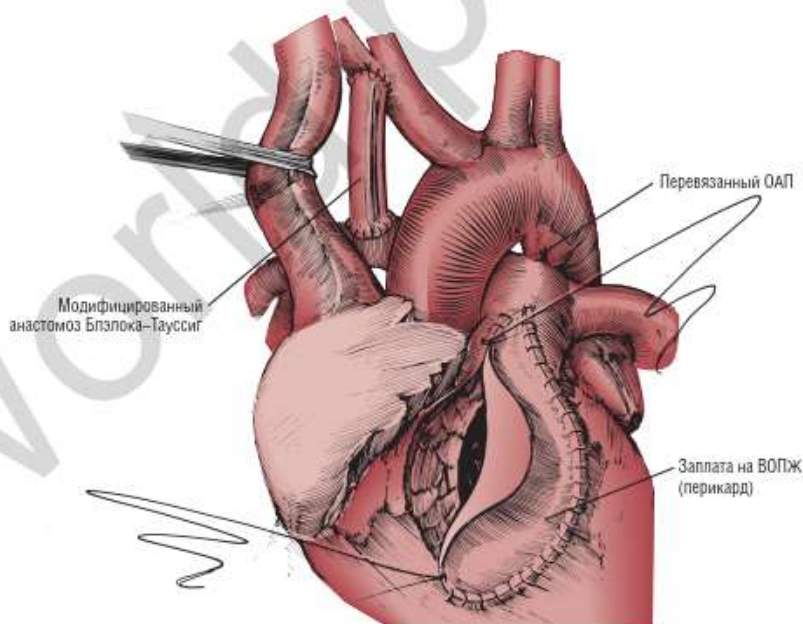


РИС. 20–4 Трансаннулярная пластика выходного отдела правого желудочка (ВОПЖ) с заплатой. Показан также модифицированный анастомоз Блэлока–Тауссиг [15]. ОАП — открытый артериальный проток.

дуктус-зависимый характер системного кровотока (сброс крови справа налево через ОАП обеспечивает низкую системную перфузию).

Падение показателей гемодинамики по мере закрытия артериального протока у новорожденных говорит о необходимости экстренного оперативного лечения. На время обследования и подготовки к операции необходима постоянная инфузия PGE₁ для поддержания функционирования артериального протока. Кроме этого, дооперационная подготовка заключается в обеспечении адекватной оксигенации и перфузии, включая интубацию трахеи и ИВЛ, инотропную терапию, поддержание водного и электролитного баланса.

Хирургическая тактика во многом зависит от морфологии ЛЖ и аортального клапана: при гипоплазии левых отделов может понадобиться операция Норвуда или трансплантация сердца, при сохранной способности ЛЖ обеспечивать системный кровоток может быть выполнена открытая или чрескожная вальвулопластика [16, 17].

И для хирургической, и для чрескожной вальвулопластики существует целый ряд способов (включая выполнение баллонной вальвулопластики внутриутробно для профилактики изменений ЛЖ у плода вследствие аортального стеноза) [18]. По последним данным, послеоперационная выживаемость у пациентов с критическим клапанным аортальным стенозом без гипоплазии левых отделов сердца выше 90% [17]. Однако необходимо иметь в виду, что вальвулопластика — лишь паллиативная мера и большинству пациентов в дальнейшем понадобятся повторные вмешательства по поводу недостаточности аортального клапана либо его стеноза [19, 20]. На сегодняшний день у новорожденных с грубыми неустраняемыми изменениями аортального клапана наиболее предпочтительна операция Росса, при которой в качестве аутоаортотрансплантата для аортального клапана используют собственный легочный клапан пациента, а на место легочного клапана для поддержания сообщения между ПЖ и легочными артериями имплантируют гомотрансплантат. Поскольку он имеет определенный размер и не способен расти, в течение жизни ребенку могут понадобиться несколько повторных операций по замене.

Коарктация аорты

Коарктацией аорты называют сужение в нисходящем отделе аорты рядом с местом впадения артериального протока (так называемое юкстадуктальное сужение), которое может быть результатом аномальной гемодинамики у плода или может быть связано с наличием эктопии дуктальной ткани в процессе аномального закрытия ОАП (рис. 20–5). Коарктация аорты часто сочетается с гипоплазией дуги аорты, что значительно усложняет хирургическое лечение.

Как и при других обструктивных пороках, клиническое течение коарктации аорты определяется степенью системной перфузии, зависящей от ОАП. У детей, хорошо перенесших закрытие артериального протока, клинические признаки коарктации аорты появляются достаточно поздно и связаны преимущественно с последствиями артериальной гипертензии. У таких пациентов высок риск различных осложнений, но дети могут прожить без хирургического лечения до взрослого возраста.

С другой стороны, критическая коарктация аорты может проявиться на 1-й неделе жизни серьезными гемодинамическими нарушениями по мере закрытия артериального протока. В такой ситуации недостаточный коллатеральный кровоток не способен обеспечить кровоснаб-

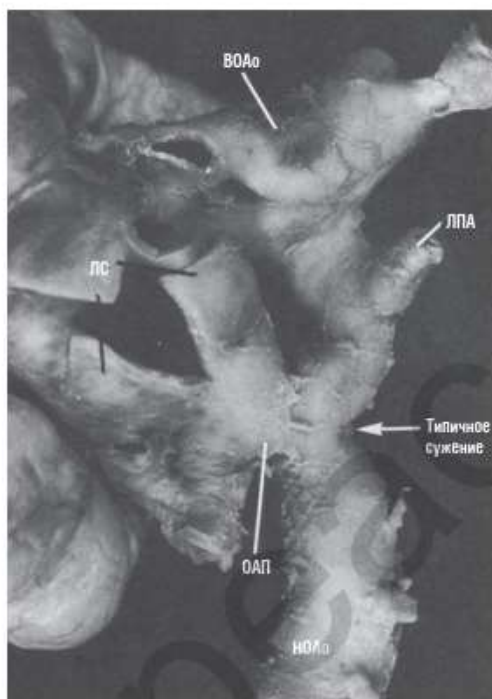


РИС. 20-5 Секционный препарат ребенка, умершего в возрасте 6 нед. Стрелкой показана юкстадуктальная коарктация с типичной внешней деформацией аорты в месте сужения [21]. ВОАо — восходящий отдел аорты; ЛПА — левая подключичная артерия; ЛС — легочный ствол; НОАо — нисходящий отдел аорты; ОАП — открытый артериальный проток.

жение органов брюшной полости и нижних конечностей, что приводит к их прогрессирующей ишемии и развитию метаболического ацидоза. Внутривенная инфузия РГЕ, восстанавливает перфузию нижней части тела через поддержание функционирования артериального протока. Иногда для восстановления перфузии и стабилизации гемодинамики перед операцией дополнительно нужна инотропная терапия.

Во время операции по поводу изолированной коарктации аорты выполняют левостороннюю заднебоковую торакотомию, мобилизуют нисходящий отдел аорты, резецируют суженный участок и выполняют анастомоз «конец в конец». Из-за проблем с рецидивами коарктации в настоящее время чаще всего выполняют так называемый расширенный анастомоз «конец в конец»: проксимальный сегмент нисходящего отдела аорты расширяют и затем анастомозируют со средней частью дуги аорты таким образом, чтобы максимально удалить дуктальную ткань, являющуюся основной причиной рецидивов (рис. 20-6).

Новорожденным, у которых коарктация аорты сочетается с выраженной гипоплазией дуги аорты, срединную стернотомию выполняют в условиях искусственного кровообращения. В некоторых случаях реконструкцию дуги аорты и устранение коарктации аорты проводят в условиях глубокой гипотермии (до 18 °С) и остановки кровообращения

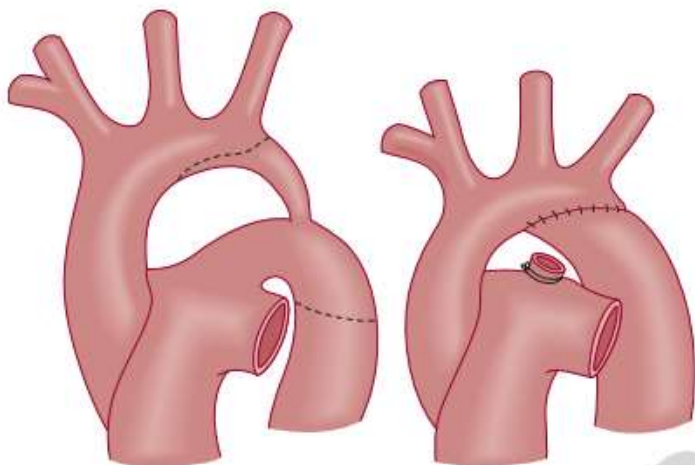


РИС. 20–6 Устранение коарктации аорты с наложением расширенного анастомоза «конец в конец». Основные особенности операции: (1) косой анастомоз выполняют к нижней поверхности среднего отдела дуги аорты; (2) анастомоз расширяют проксимально, чтобы устранить стеноз; (3) не нужен дополнительный материал для протезирования; (4) если гипоплазия распространяется проксимальнее левой общей сонной артерии и необходимо пережатие безымянной артерии, операцию проводят через срединную стернотомию в условиях глубокой гипотермии и остановки сердца; в противном случае операцию проводят через боковую торакотомию [49].

либо искусственного кровообращения с низкой объемной скоростью. В зависимости от степени и локализации гипоплазии для увеличения дуги аорты может также потребоваться использование ауто- или аллотрансплантата (чаще всего используется аутоперикард).

Возможные осложнения: инфицирование, кровотечения, летальный исход (1–3% в США), повреждение возвратного гортанного нерва, огибающего артериальный проток и аорту, паралич вследствие ишемии спинного мозга при пережатии аорты. Хирургические вмешательства в условиях глубокой гипотермии несут дополнительный риск, связанный как с гипотермией, так и с искусственным кровообращением. Риск в первую очередь ассоциируется с неврологическими осложнениями. В 5–10% случаев после хирургического лечения коарктации аорты нужна баллонная дилатация аорты.

Перерыв дуги аорты

Перерыв дуги аорты — это нарушение целостности дуги аорты на разных уровнях. Наиболее предпочтительная хирургическая тактика — реконструкция дуги аорты с прямым анастомозом, перевязка и рассечение артериального протока. Как ранняя, так и отдаленная летальность при таком типе порока невысока [22–24]. Учитывая частую связь перерыва дуги аорты с синдромом Ди Джорджи, в периоперационном периоде необходима особая осторожность в отношении гипокальциемии и инфекционных осложнений. В плане отдаленных последствий 20–30% пациентов понадобятся повторные оперативные вмешательства по поводу обструкции ВОЛЖ (от простой резекции подклапанного стеноза до обширных операций по расширению ВОЛЖ) [22, 25].

Синдром гипоплазии левых отделов сердца

СГАС — это целый комплекс врожденных аномалий ЛЖ, аорты и ее клапана, когда кровообращение зависит от функционально единственного ПЖ (рис. 20–7). Наиболее тяжелые формы сочетаются с критическим аортальным стенозом: выброс из ЛЖ минимальный или вовсе отсутствует, а коронарные сосуды кровоснабжаются ретроградно через артериальный проток.

Без хирургического лечения СГАС неизбежно приводит к летальному исходу, до 1980-х гг. большинство детей не доживало до 1 мес. На современном этапе при постановке диагноза «синдром гипоплазии левых отделов сердца» существует два варианта: этапная операция Норвуда либо трансплантация сердца. Трансплантация имеет несомненные преимущества в плане сохранения нормальной физиологии кровообращения, но, к сожалению, количество донорских органов ограничено. С другой стороны, операция Норвуда, выполняемая обычно в 3 этапа, позволяет последовательно соединить круги кровообращения (циркуляция по Фонтену). Выживаемость после операции Норвуда постоянно повышается, в настоящий момент после I этапа к 1 году жизни она составляет 85–90% [26, 27]. Ранняя послеоперационная выживаемость после трансплантации сердца достигает 90%, но данные об отдаленных исходах и осложнениях вариабельны [28, 29].

При операции Норвуда: (1) выполняют реконструкцию дуги аорты; (2) создают общий артериальный отток от сердца; (3) пересекают межпредсердную перегородку; (4) создают контролируемый легочный кровоток путем модифицированной операции Блэлока–Тауссиг либо операции Сано (установление прямого сообщения между ПЖ и легочной артерией с помощью синтетического протеза из материала Gore-Tex®) (рис. 20–8). Технические трудности возникают при рекон-

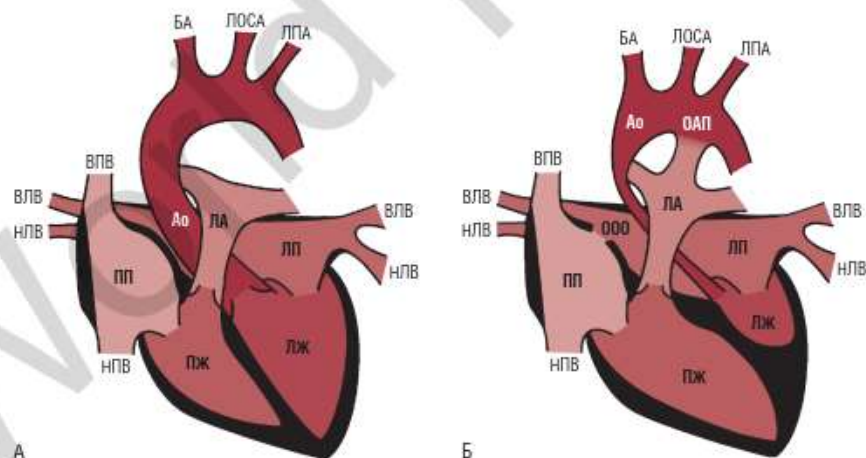


РИС. 20–7 (А) Нормальная анатомия сердца. (Б) Анатомия сердца при СГАС. Обратите внимание на атрезию аорты и гипоплазию левого желудочка (ЛЖ). Системный кровоток осуществляется из правого желудочка (ПЖ) через открытый артериальный проток (ОАП) в дугу аорты. Легочный венозный возврат — через левое предсердие (ЛП) в правое предсердие (ПП) через открытое овальное окно (ООО). Ао — аорта; БА — безымянная артерия; ВЛВ — верхняя легочная вена; ВПВ — верхняя полая вена; ЛА — легочная артерия; ЛОСА — левая общая сонная артерия; ЛПА — левая подключичная артерия; НЛВ — нижняя легочная вена; НПВ — нижняя полая вена.

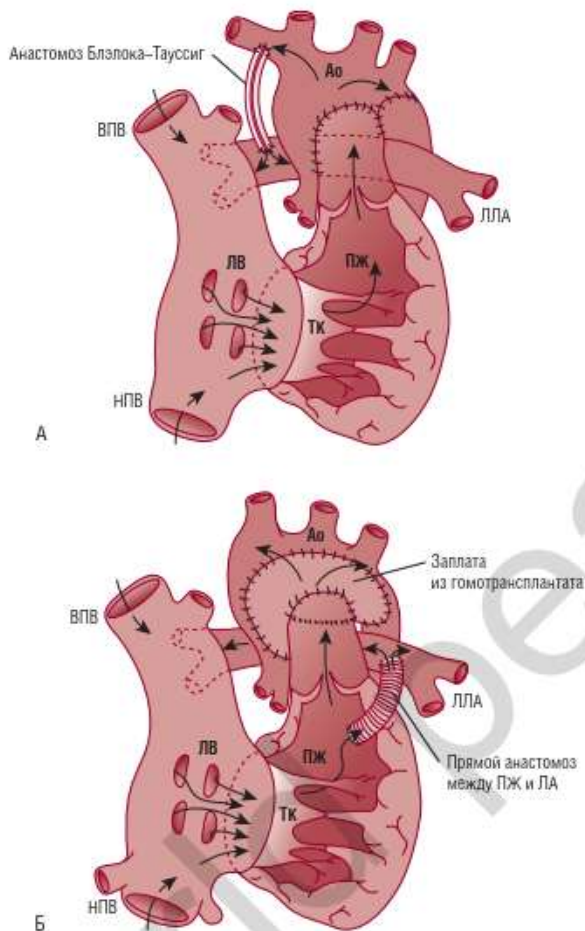


РИС. 20–8 Операция Норвуда с применением (А) модифицированного анастомоза Блэлока–Тауссиг и (Б) прямого анастомоза между правым желудочком (ПЖ) и легочной артерией (ЛА) (операция Сано) [30]. Ао — аорта; ВПВ — верхняя полая вена; ЛВ — легочная вена; ЛЛА — левая легочная артерия; НПВ — нижняя полая вена; ТК — трехстворчатый клапан.

струкции дуги аорты, когда нужно избежать ее скручивания или перегибов (диаметр аорты может быть изначально всего 1–2 мм). Другими проблемами являются обструкция остаточного дистального стеноза дуги аорты, осложнения, связанные с системно-легочным анастомозом, а в случае операции Сано — прогрессирующий стеноз анастомоза с легочными артериями, что приводит к более раннему наложению кавопальмонального анастомоза.

Поскольку СПАС — это целый спектр пороков, для улучшения результатов такой многоэтапной реконструкции особое внимание нужно уделять отбору и периоперационному ведению пациентов с учетом их анатомических и физиологических особенностей, позво-

ляющих предположить неблагоприятный прогноз. Исследователями выявлены факторы, ухудшающие прогноз после операции Норвуда: новорожденные, прооперированные после 1 мес жизни, имеют худший прогноз, чем те, кто был прооперирован в неонатальном периоде [27, 31]; пациенты с увеличенным легочным венозным возвратом имеют риск развития фатальных легочных сосудистых кризов [32]; другие факторы [16, 27, 28, 31, 33–38]. В настоящее время устранение технических проблем значительно повысило выживаемость новорожденных после I этапа операции [34], однако нужно добиться таких же результатов и после следующих этапов [27, 39].

Цианотические врожденные пороки развития

Транспозиция магистральных артерий

При ТМА наблюдается аномалия отхождения магистральных сосудов от сердца: аорта несет кровь от ПЖ, а легочная артерия — от ЛЖ. Это приводит к разделению системного и легочного кровотока, функционирующих параллельно так, что кровь может смешиваться лишь через ДМЖП, либо через ОАП, либо через ООС (чаще всего). Пациентов с критической оксигенацией и рестриктивным межпредсердным сообщением можно стабилизировать, выполнив у постели больного баллонную атриосептомию.

Степень цианоза при ТМА может существенно варьировать в зависимости от наличия межсистемных коммуникаций и сопутствующих аномалий. Как и при других пороках сердца, начальная терапия должна быть направлена на поддержание оксигенации, кислотно-основного и электролитного баланса. Раннее радикальное оперативное лечение позволяет за счет адекватной постнагрузки обеспечить условия для нормального роста и развития камер сердца: системное давление нагружает ЛЖ, а легочное давление — ПЖ. Длительное отсутствие адекватной нагрузки на ЛЖ приводит к неадекватному развитию миокарда ЛЖ, и в дальнейшем он не сможет обеспечить необходимое перфузионное давление в большом круге кровообращения (понадобятся дополнительные «тренировки» перед следующими этапами операции).

Методом выбора в настоящее время является операция артериального переключения с одновременным перемещением коронарных артерий, которые имплантируют в неоарту, создавая необходимые анатомические и физиологические условия (рис. 20–9). Совершенствование хирургической техники и периоперационного ведения привело к хорошим непосредственным и отдаленным исходам [40, 41]. В настоящее время после оперативного лечения ТМА выживаемость через 1 мес, 1 год и даже 5 лет превышает 95% [42]. Основные трудности при операции связаны с анатомическими вариантами отхождения коронарных сосудов, пространственным взаиморасположением магистральных сосудов и желудочков и целостностью легочного клапана, который после операции становится аортальным.

Тотальный аномальный дренаж легочных вен

Нарушение любого этапа сложного процесса формирования легочных вен приводит к серьезным анатомическим аномалиям. При тотальном аномальном дренаже легочных вен оксигенированная кровь из малого круга кровообращения возвращается не к ЛП, а к правым отделам. Выживание детей с таким пороком зависит от наличия ДМПП или

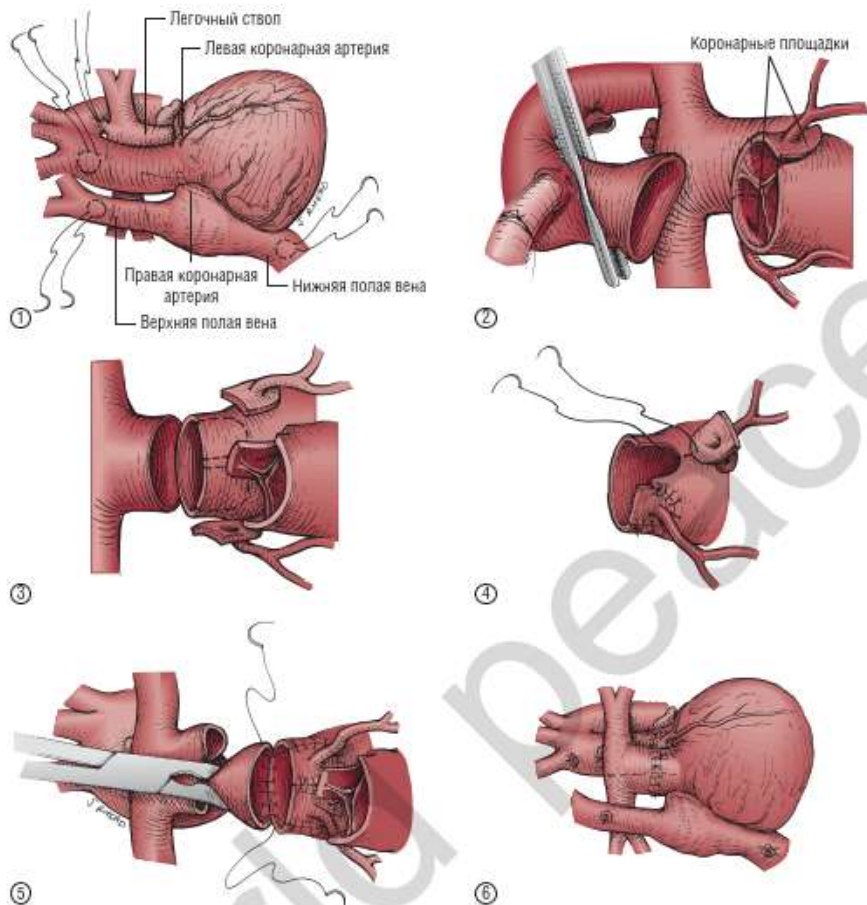


РИС. 20–9 Операция артериального переключения при ТМА. Аорта расположена спереди и справа, анатомия коронарных сосудов не изменена [21].

ООО. При тотальном anomальном дренаже легочные вены могут впадать на супракардиальном (в левую безымянную вену), кардиальном (в коронарный синус) или инфракардиальном уровне (через воротную вену печени). Клиническая картина у таких пациентов может варьировать, у многих отмечается цианоз, но тяжесть гемодинамических нарушений зависит не от аномалий кровотока, а от других пороков: тяжести обструкции легочных вен, величины межпредсердного сообщения [43]. У детей с широким межпредсердным сообщением и без обструкции легочного венозного возврата симптоматика развивается постепенно в неонатальном периоде или позже с прогрессирующей одышкой, цианозом, правожелудочковой недостаточностью, вызванной объемной перегрузкой.

У детей с тяжелой обструкцией легочного венозного возврата с первых дней жизни развивается высокая легочная гипертензия с повышенным или лабильным легочным сосудистым сопротивлени-

ем. Тяжелый отек легких с обеднением легочного кровотока приводит к прогрессирующей гипоксемии и нарушению гемодинамики. В большинстве подобных случаев необходимы экстренная ЭКМО и оперативное лечение. Дооперационная подготовка новорожденных с тотальным аномальным дренажом легочных вен и стенозом легочных вен направлена на поддержание основных жизненных функций и создание условий для скорейшего оперативного лечения. Для этого выполняют интубацию трахеи, проводят ИВА кислородом в концентрации 100% и инотропную терапию для коррекции правожелудочковой недостаточности. Оксид азота при этом пороке противопоказан, т.к. лишь увеличит легочный кровоток и усугубит отек легких. При неэффективности стандартной терапии и развитии тяжелых нарушений метаболизма перед хирургическим вмешательством проводят ЭКМО в течение 48–72 час.

Летальность при естественном течении тотального аномального дренажа легочных вен достигает 80% в течение 1 года жизни [44], поэтому операция должна быть проведена как можно раньше. При отсутствии выраженной обструкции операция может быть выполнена в срочном порядке, но при тяжелой обструкции хирургическое лечение должно быть неотложным либо начинают проведение ЭКМО для коррекции полиорганной недостаточности. Оперативная тактика зависит от анатомии порока, но в любом случае включает в себя создание какого-либо сообщения между легочными венами и АП и перевязку аномальных («вертикальных») сообщений с венами большого круга кровообращения. В большинстве случаев все четыре аномальные легочные вены дренируются через общий коллектор, который может быть анастомозирован с АП. Если легочные вены дренируются по парам, операция усложняется. При диффузной атрезии легочных вен ребенок чаще всего неоперабелен.

В настоящее время результаты хирургического лечения очень хорошие и послеоперационная летальность не превышает 5–9% [45]. При тяжелой легочной гипертензии в послеоперационном периоде может понадобиться назначение оксида азота или повторное проведение ЭКМО для поддержания системной оксигенации. 6–11% пациентов (обычно с инфракардиальным или смешанным типом тотального аномального дренажа легочных вен) могут понадобиться повторные вмешательства по поводу стеноза легочных вен. В отдаленном периоде большинство детей развиваются абсолютно нормально с постепенной нормализацией функции ПЖ, уменьшением его гипертрофии и разрешением легочной гипертензии [45].

МЕТОДИКИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Механическую поддержку кровообращения уже давно с успехом используют у взрослых с тяжелой сердечной и/или дыхательной недостаточностью. Добиться тех же результатов у новорожденных было сложнее. Два фактора затрудняют проведение вспомогательного кровообращения у новорожденных: (1) маленькие размеры пациентов; (2) особенности анатомии ВПС (например, одновременная недостаточность обоих желудочков с обогащением или обеднением легочного кровотока). Вспомогательное кровообращение показано пациентам с тяжелой сердечной и/или дыхательной недостаточностью, рефрак-

терным к максимальной лекарственной терапии, в следующих ситуациях [46]:

- для стабилизации состояния в качестве дооперационной подготовки;
- в послеоперационном периоде для создания условий для восстановления сердечной и дыхательной функций;
- в качестве временной меры у пациентов, у которых возможно восстановление гемодинамики и функции легких без операции;
- в качестве поддержки на время ожидания трансплантации сердца.

В настоящий момент существует два вида механической поддержки кровообращения у новорожденных: система ЭКМО и аппараты поддержки функции желудочков. Подобно искусственному кровообращению ЭКМО представляет собой вено-артериальную систему с мембранной оксигенацией (рис. 20–10). У новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью выживаемость после ЭКМО превышает 80% [47]. В настоящее время ЭКМО все шире используют у новорожденных с ВПС для поддержки и восстановления после операции. Однако в этой группе по данным многоцентрового исследования выживаемость составляет всего 32–44% (в гетерогенной группе пациентов с различными диагнозами и показаниями), хотя в некоторых центрах достигает 50% [46, 48]. Исход во многом зависит от анатомии порока и типа операции. Пациенты с обоими функционирующими желудочками имеют больше шансов на выживание после ЭКМО, чем новорожденные с единственным желудочком. Остается неизученным

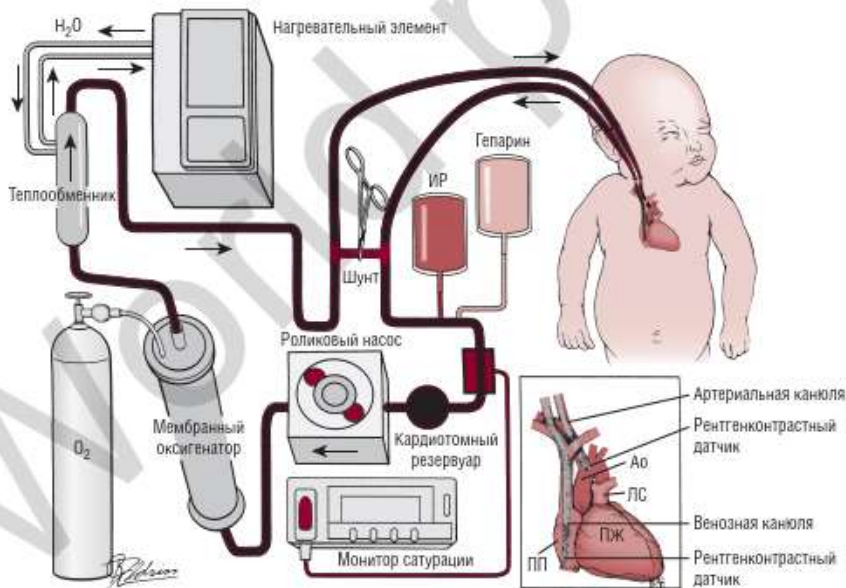


РИС. 20–10 ЭКМО представляет собой вено-артериальную систему с мембранной оксигенацией, замещающую функцию как дыхательной, так и сердечно-сосудистой систем. Система ЭКМО состоит из силиконового мембранного оксигенатора, теплообменника, камеры и роликового насоса [46]. Ао — аорта; ИР — инфузионный раствор; ЛС — легочный ствол; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие.

вопрос влияния ЭКМО на функционирование межсистемных анастомозов или артериального протока [46].

Из-за малых размеров пациентов лишь некоторые аппараты поддержки функции желудочков можно использовать у новорожденных. В Европе широко применяют аппараты MEDOS и Berlin Heart. Berlin Heart — аппарат, создающий пульсирующий кровоток и работающий как за один, так и за оба желудочка, с набором насосов различного размера (рис. 20–11). Для новорожденных чаще всего используют насос объемом 10 мл. Приток крови к насосу идет от предсердия (для

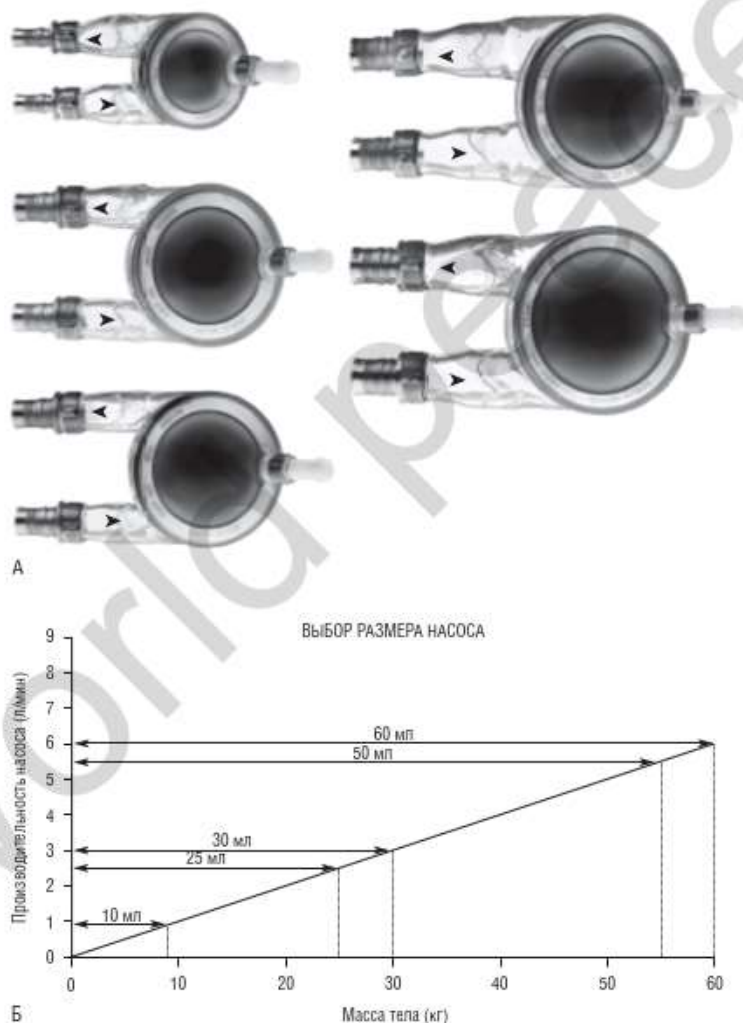


РИС. 20–11 (А) Набор насосов различного размера для аппарата поддержки функции желудочков Berlin Heart EXCOR. (Б) Корреляция между массой тела пациента и размером насоса, определяемым по сердечному выбросу [предоставлено Berlin Heart AG].

поддержки функции ПЖ) или от верхушки сердца (для поддержки ЛЖ), отток — в легочную артерию, аорту или в оба сосуда. Для имплантации оборудования необходимы искусственное кровообращение и зачастую полная остановка сердца. Канюли систем притока и оттока выводят на кожу передней брюшной стенки и присоединяют к внешним нагнетающим пневматическим механизмам, работающим от отдельных консолей. В процессе использования аппарата необходима антикоагулянтная терапия.

До 2003 г. аппарат Berlin Heart в США не применяли. В настоящее время применение разрешено FDA по жизненным показаниям. К 2005 г. в США было имплантировано 28 устройств. Теоретически продолжительность использования аппарата не ограничена по времени, однако из-за риска геморрагических осложнений (в т.ч. внутримозговых кровоизлияний) необходимо отлучать ребенка от механической поддержки, как только позволяет его состояние (при устранимой сердечной недостаточности), или как можно быстрее провести трансплантацию сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За 50 лет хирургического лечения ВПС произошли кардинальные изменения тактики и периоперационного ведения. Все раньше проводят радикальную коррекцию пороков, постоянно уменьшается количество паллиативных вмешательств. В ближайшие годы появятся новые достижения, в первую очередь в области механической поддержки кровообращения и дальнейшего совершенствования хирургических техник, которые, несомненно, повлияют на ближайшие и отдаленные исходы, продолжится развитие малоинвазивных катетеризационных технологий как самостоятельного вида терапии и в комбинации с открытой хирургией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lewis FJ and Taufic M: Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery*. 33:1953; 52–59.
2. Barrat-Boyes BG, Simpson M and Neutze JM: Intracardiac surgery in neonates and infants using deep hypothermia with surface cooling and limited cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 43:1971; 125–130.
3. Warden HE, Cohen M, Read RC and Lillehi CW: Controlled cross circulation for open intracardiac surgery: physiologic studies and results of creation and closure of ventricular septal defects. *J Thorac Surg*. 28:1954; 331–334, discussion 341–343.
4. Albus RA, Trusler GA, Izukawa T and Williams WG: Pulmonary artery banding. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 88:1984; 645–653.
5. Backer CL and Mavroudis C: Palliative Operations. In: Mavroudis D and Backer CL (eds). *Pediatric Cardiac Surgery*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Mosby; 2003: 160–170.
6. Blalock A and Taussig H: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA*. 251:1984; 2123–2138.
7. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R and Schmidt B: Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 149:1995; 1136–1141.
8. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS and Nadas AS: Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr*. 102:1983; 895–906.
9. Hillman ND, Mavroudis C and Backer CL: Patent Ductus Arteriosus. In: Mavroudis C and Backer CL (eds). *Pediatric Cardiac Surgery*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Mosby; 2003: 223–233.

10. Collett RW and Edwards JE: Persistent truncus arteriosus: a classification according to anatomic types. *Surg Clin N Am.* 29:1949; 1245–1270.
11. Chen JM, Glickstein JS, Davis RR, Mercado ML, Hellenbrand WE, Mosca RS and Quaegebeur JM: The effect of repair technique on postoperative right-sided obstruction in patients with truncus arteriosus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 129:2005; 559–568.
12. Mavroudis C and Backler CL: Truncus Arteriosus. In: Mavroudis C and Backler CL (eds), *Pediatric Cardiac Surgery*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Mosby; 2003: 339–352.
13. Mitchell MB and Clarke DR: Isolated Right Ventricular Outflow Tract Obstruction. In: Mavroudis C and Backler CL (eds). *Pediatric Cardiac Surgery*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Mosby; 2003: 361–382.
14. Hanley FL, Sade RM, Freedom RM, Blackstone EH and Kirklin JW: Outcomes in critically ill neonates with pulmonary stenosis and intact ventricular septum: a multiinstitutional study. *Congenital Heart Surgeons Society. J Am Coll Cardiol.* 22:1993; 183–192.
15. Castenada A, Jonas RA, Mayer JE and Hanley FL: Pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Cardiac Surgery of the Infant and Neonate*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994: 235–247.
16. Lofland GK, McCrindle BW, Williams WG, Blackstone EH, Tchervenkov CI, Sittiwangkul R and Jonas RA: Critical aortic stenosis in the neonate: a multi-institutional study of management outcomes, and risk factors. *Congenital Heart Surgeons Society. J Thorac Cardiovasc Surg.* 121:2001; 10–27.
17. Tchervenkov CI and Chu VFM-Shum-Tim D: Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. In: Mavroudis C and Backler CL (eds). *Pediatric Cardiac Surgery*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Mosby; 2003: 537–559.
18. Kohl T, Sharland G and Allan LD, et al.: World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol.* 85:2000; 1230–1233.
19. Ettetdgui JA, Tallman-Eddy T and Neches WH, et al.: Long-term results of survivors of surgical valvotomy for severe aortic stenosis in early infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 104:1992; 1714–1720.
20. Justo RN, McCrindle BW, Benson LN, Williams WG, Freedom RM and Smallhorn JF: Aortic valve regurgitation after surgical versus percutaneous balloon valvotomy for congenital aortic valve stenosis. *Am J Cardiol.* 77:1996; 1332–1338.
21. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL and Karp RB: *Cardiac Surgery*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Elsevier; 2003.
22. Jonas RA, Quaegebeur JM, Kirklin JW, Blackstone EH and Daicoff G: Outcomes in patients with interrupted aortic arch and ventricular septal defect. A multiinstitutional study. *Congenital Heart Surgeons Society. J Thorac Cardiovasc Surg.* 107:1994; 1099–1109, discussion 1109–1113.
23. Sell JE, Jonas RA, Mayer JE, Blackstone EH, Kirklin JW and Castanada AR: The results of a surgical program for interrupted aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 96:1988; 864–877.
24. Serraf A, Lacour-Gayet F, Robotin M, Bruniaux J, Sousa-Uva M, Roussin R and Planche C: Repair of interrupted aortic arch: a ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 112:1996; 1150–1160.
25. Jonas RA: Interrupted Aortic Arch. In: Mavroudis C and Backler CL (eds). *Pediatric Cardiac Surgery*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Mosby; 2003: 273–282.
26. Checcia PA, Larsen R, Sehra R, Daher N, Gundry SR, Razzouk AJ and Bailey LL: Effect of a selection and postoperative care protocol on survival of infants with hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 77:2004; 477–483, discussion 483.
27. Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G, Gaynor JW and Clark BJ: Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: a 15-year experience from a single institution. *Circulation.* 102:2000; 136–141.
28. Bando K, Turrentine MW and Sun K, et al.: Surgical management of hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 62:1996; 70–76.
29. Jenkins PC, Flanagan MF and Jenkins KJ, et al.: Survival analysis and risk factors for mortality in transplantation and staged surgery for hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 36:2000; 1178–1185.
30. Griselli M, McGuirk SP and Stumper O, et al.: Influence of surgical strategies on outcome after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 131:2006; 418–426.
31. Iannettoni MD, Bove EL and Mosca RS, et al.: Improving results with first-stage palliation for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 107:1994; 934–940.
32. Duncan BW, Rosenthal GL, Jones TK and Lupinetti FM: First-stage palliation of complex univentricular cardiac anomalies in older infants. *Ann Thorac Surg.* 72:2001; 2077–2080.

33. Andrews R, Tulloh R and Sharland G, et al.: Outcome of staged reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome following antenatal diagnosis. *Arch Dis Child.* 85:2001; 474–477.
34. Bartram U, Grunenfelder J and Van Praagh R: Causes of death after the modified Norwood procedure: a study of 122 postmortem cases. *Ann Thorac Surg.* 64:1997; 1795–1802.
35. Bove EL and Lloyd TR: Staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. Contemporary results. *Ann Surg.* 224:1996; 387–394, discussion 394–395.
36. Forbess JM, Cook N, Roth SJ, Serraf A, Mayer JE and Jonas RA: Ten-year institutional experience with palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. Risk factors related to stage I mortality. *Circulation.* 92:1995; 262–266.
37. Graziano JN, Heidelberger KP, Ensing GJ, Gomez CA and Ludomirsky A: The influence of a restrictive atrial septal defect on pulmonary vascular morphology in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol.* 23:2002; 146–151.
38. Jenkins PC, Flanagan MF and Sargent JD, et al.: A comparison of treatment strategies for hypoplastic left heart syndrome using decision analysis. *J Am Coll Cardiol.* 38:2001; 1181–1187.
39. Chang RK, Chen AY and Klitzner TS: Clinical management of infants with hypoplastic left heart syndrome in the United States, 1988–1997. *Pediatrics.* 110:2002; 292–298.
40. Backer CL, Ilbawi MN and Ohtake S, et al.: Transposition of the great arteries: a comparison of the results of the mustard procedure versus the arterial switch. *Ann Thorac Surg.* 48:1989; 10–14.
41. Laks H: The arterial switch procedure for the neonate: coming of age. *Ann Thorac Surg.* 48:1989; 3–4.
42. Kirklín JW, Blackstone EH, Tchervenkov CI and Castenada AR: Clinical outcomes after the arterial switch operation for transposition. Patient, support, procedure, and institutional risk factors. Congenital Heart Surgeons Society. *Circulation.* 86:1992; 1501–1515.
43. Yee ES, Turley K, Hsieh WR and Ebert PA: Infant total anomalous pulmonary venous connection: factors influencing timing of presentation and operative outcome. *Circulation.* 76:1987; 83–87.
44. Burroughs JT and Edwards JE: Total anomalous pulmonary venous connection. *Am Heart J.* 59:1960; 913–931.
45. Kirschholm PM, Jagers J and Ungerleider R: Total Anomalous Pulmonary Venous Connection. In: Mavroudis C and Backler CL (eds). *Pediatric Cardiac Surgery*, 3rd edn. Philadelphia, PA: Mosby; 2003: 612–624.
46. Jacobs JP: Pediatric Mechanical Circulatory Support. In: Mavroudis C and Backler CL (eds). *Pediatric Cardiac Surgery*, 3rd edn. Philadelphia, PA: Mosby; 2003: 778–792.
47. Ichiba S and Bartlett RH: Current status of extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure. *Artif Organs.* 20:1996; 120–123.
48. Walters HL, Hakimi M, Rice MD, Lyons JM, Whittlesey GC and Klein MD: Pediatric cardiac surgical ECMO: multivariate analysis of risk factors for hospital death. *Ann Thorac Surg.* 60:1994; 329–336, discussion 336–327.
49. Wright GE, Nowak CA and Goldberg CS, et al.: Extended resection and end-to-end anastomosis for aortic coarctation in infants: Results of a tailored surgical approach. *Am Thorac Surg.* 80:2005; 1453–1459.

World peace!

Глава 21

Магнитно-резонансная визуализация у новорожденных с врожденными пороками сердца

J. Beth Feller Printz

Введение**Возможности магнитно-резонансной визуализации****Достоверность данных магнитно-резонансной визуализации****Ограничения магнитно-резонансной визуализации у новорожденных****Перспективы****ВВЕДЕНИЕ**

На сегодняшний день трансторакальная ЭхоКГ является стандартным методом диагностики и оценки новорожденных с ВПС, но было время, когда ЭхоКГ не могла адекватно визуализировать анатомию сердца и сосудов. Часто это было обусловлено субоптимальными акустическими окнами или помехами от прилежащих структур. Диагностическая катетеризация сердца рассматривалась как процедура второго выбора, когда данных ЭхоКГ было недостаточно для оценки сердца или сосудов новорожденного. В последнее время МРТ сердца показала себя в качестве важного метода визуализации [1–6].

У МРТ есть 3 преимущества перед катетеризацией сердца: неинвазивность; отсутствие воздействия ионизирующей радиации, к которой новорожденные особенно чувствительны, и необходимости введения йодированного контрастного вещества [2]. МРА, при которой вводят гадолиний (парамагнитный контрастный субстрат, безопасный в краткосрочном периоде при использовании у новорожденных до 6 мес [7]), позволяет получить ангиографическое изображение сосудистой системы с высокой разрешающей способностью в течение нескольких минут. У МРТ сердца и МРА есть дополнительное преимущество — возможность создания трехмерного изображения сердца, сосудистой системы, легких и бронхов.

Выполнение МРТ сердца и МРА у новорожденных связано с рядом технических и практических проблем как неонатологов, так и других врачей (детских кардиологов, рентгенологов). Технически МРТ серд-

ца разработана и оптимизирована для взрослых пациентов с развитой структурой сердца и сосудов, небольшой ЧСС и способных задержать дыхание с целью подавления артефакта движения. В настоящее время для оценки состояния детей старшего возраста и взрослых с ВПС используются различные техники МРТ [3, 6, 8], но они до сих пор не оптимизированы для новорожденных. К счастью, для решения спорных вопросов обычно достаточно ЭхоКГ.

Изображение, полученное при МРА с введением гадолиния, не зависит от частоты сердечного ритма, а с адекватным подавлением движения можно создавать трехмерное изображение сосудистой системы с разрешением до миллиметра. После введения в периферическую вену гадолиний быстро распространяется по сосудам и значительно усиливает разрешающую способность отображения этих структур. С помощью МРА менее чем за 1 мин может быть получено полное трехмерное изображение сосудистой системы органов грудной клетки. Данные, полученные в таком формате, позволяют после обработки получать изображение в любом виде так же хорошо, как и создание трехмерных поверхностно-отраженных моделей, которые полезны в оценке пространственного взаиморасположения [9, 10].

Существует ряд трудностей, которые следует преодолеть, выполняя МРТ сердца или МРА у новорожденных. С целью оптимизации изображения очень мелких сосудистых структур грудной клетки у новорожденных артефакты движения, в т.ч. дыхательные, должны быть сведены к минимуму (в этом отличие от МРТ головного мозга новорожденного, при котором артефакт дыхательных движений обычно не снижает разрешающую способность).

В некоторых центрах МРТ сердца принято проводить у новорожденных и маленьких детей, находящихся в спокойном состоянии и без тахипноэ (спящих после кормления или на фоне легкой седации) [11]. Однако в центрах, где регулярно проводят МРТ сердца или МРА у новорожденных, выявили, что торможение дыхания дает изображения мелких сосудистых структур более высокого качества. Задержка дыхания в этом случае подразумевает интубацию с использованием седативного средства и миорелаксанта.

Периоды остановки дыхания (от 10 до 60 сек) используют непосредственно во время сканирования, их хорошо переносят даже нестабильные младенцы с комбинированными пороками сердца [12]. Во время исследования новорожденные должны находиться на ИВЛ под тщательным контролем с помощью кардиореспираторных устройств, совместимых с МРТ. Все остальные медицинские устройства и системы наблюдения также должны быть совместимы или находиться вне кабинета МРТ. Соответствующую по размерам приемную катушку размещают вокруг младенца, включают покрывала для терморегуляции и применяют ушные вкладыши для ослабления звука. Время на подготовку пациента часто превышает длительность самой процедуры. Для новорожденных разработаны специальные инкубаторы, совместимые с МРТ, но они пока не нашли широкого применения [13].

Клинические цели проведения МРТ сердца и МРА новорожденных быстро расширяются. Сейчас с помощью этих методов визуализации получают изображения сосудистой системы легких, дуги аорты и коллатеральных сосудов, оценивают патологию системного и легочного венозного возврата, сдавление дыхательных путей атипичными сосудистыми структурами, выявляют опухоли и определяют степень фиброза сердца.

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Оценка строения сосудистой системы легких

У новорожденных с ВПС обычно есть пороки развития легочных артерий, которые трудно оценить по данным трансторакальной ЭхоКГ. МРТ сердца или МРА позволяет более точно оценить изменения легочной сосудистой системы по сравнению с инвазивной катетеризацией сердца [14], например выявить у пациентов с тетрадой Фалло изолированное сужение легочной артерии или аномальное отхождение легочной артерии от других структур (аорты или коллатеральных сосудов, которые, в свою очередь, берут начало от аорты). На рис. 21–1 дан пример визуализации легочной артерии с помощью МРА, проведенной у новорожденного с тетрадой Фалло, атрезией легочной артерии и множеством коллатеральных сосудов, отходящих от аорты к легочной артерии.

Тетрада Фалло с синдромом отсутствия легочного клапана является довольно редкой патологией, при которой легочные артерии часто аневризматически расширены и вызывают пережатие бронхов; в таких случаях МРТ позволяет оценить как проходимость воздушных путей, так и состояние сосудистой системы легких [15, 16]. МРТ сердца также полезна для оценки состояния новорожденных после паллиативных или радикальных хирургических вмешательств, например после операции наложения системно-легочного анастомоза.

Аномалии развития дуги аорты

Многие аномалии развития дуги аорты, например критическую коарктацию аорты или перерыв дуги аорты, диагностируют в перинатальном или неонатальном периоде и проводят вмешательства в первые несколько дней жизни. Для диагностики может быть достаточно трансторакальной ЭхоКГ, но нередко либо сама дуга аорты,



РИС. 21–1 Новорожденный с тетрадой Фалло и атрезией легочной артерии. Трехмерная МРА; аксиальная косая проекция субмаксимальной интенсивности. Видны разветвления легочных артерий и аортолегочные коллатеральные артерии.

либо разветвленная конфигурация брахиоцефальных сосудов, либо строение артериального протока затрудняет визуализацию и не позволяет детально спланировать операцию. МРТ и МРА проявили себя как отличное дополнение к ЭхоКГ при оценке коарктации аорты [17] и перерыва дуги аорты [18]. На рис. 21–2 — пример реформатированного из трехмерной МРА изображения новорожденного с гипоплазией левосторонней дуги аорты и правосторонним ОАП.

Аномалии системных вен

Аномалии системных вен могут быть связаны с ВПС, особенно в сочетании с синдромом гетеротаксии. Аномалии системного венозного возврата: отсутствие печеночного сегмента нижней полой вены; наличие билатеральной ВПВ с соединяющей веной или без нее и нормальным дренированием в ПП; наличие билатеральной ВПВ с обескрышенным коронарным синусом и дренированием левосторонней ВПВ в АП; дренирование правой ВПВ в АП; ретроаортальное расположение безымянной вены. Хотя многие из этих патологий не имеют гемодинамических последствий, знание анатомии системных вен необходимо для планирования оперативного вмешательства и при выполнении катетеризации во время подключения АИК. Большинство этих аномалий может быть обнаружено при ЭхоКГ в неонатальном периоде. Тем не менее у небольшой части пациентов результаты ЭхоКГ могут быть малоинформативны. Трехмерная МРА с однократным внутривенным введением гадолиния обеспечивает отличную визуализацию всех системных вен (рис. 21–3) и является полезной альтернативой катетеризации сердца [9].



РИС. 21–2 Реформатированное из трехмерной МРА изображение новорожденного с гипоплазией левосторонней дуги аорты и правосторонним ОАП. Данная аномалия приводит к формированию сосудистого кольца (на рисунке не показано).

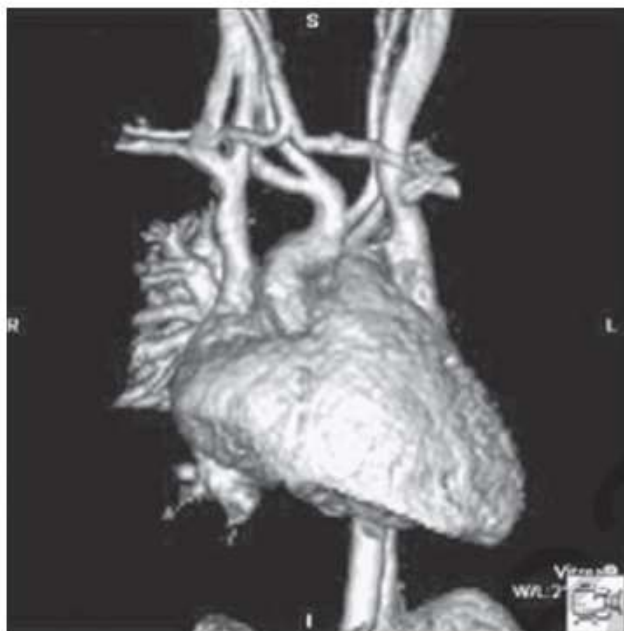


Рис. 21–3 Трехмерная модель, построенная на основе трехмерной МРА. Видны билатеральные верхние полые вены с небольшой соединяющей веной.

Аномалии развития легочных вен

Аномалии развития легочных вен могут быть изолированными или сочетаться с ВПС. Частичный или тотальный аномальный дренаж легочных вен в системную вену — наиболее частая аномалия развития легочных вен. Выполнение хирургической коррекции в неонатальном периоде необходимо в случае тотального аномального дренажа легочных вен с обструкцией или при более простых его вариантах, но в сочетании с аномалиями сердца. Цель дооперационной оценки — тщательное изучение аномального легочного венозного русла и его соединений с отдельными легочными венами, а также выявление возможной обструкции. У большинства младенцев для этого выполняют ЭхоКГ. Однако у новорожденных с недостаточными эхокардиографическими окнами или со смешанным типом аномального дренажа легочных вен ЭхоКГ может быть неинформативной для планирования операции. Для выявления таких аномалий идеально подходит трехмерная МРА, поскольку системные и легочные вены хорошо визуализируются после однократного внутривенного введения контрастного вещества (рис. 21–4).

МРА также полезна для оценки стеноза или обструкции легочных вен в месте анастомоза после хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен. С помощью МРА можно точно определить локализацию, степень и длину анатомического сужения, дилатацию или диффузное сужение легочных вен внутри легких, после чего необходимо рассмотреть возможность проведения повторной операции.



Рис. 21–4 Трехмерная МРА максимальной интенсивности (корональная проекция). Виден тотальный аномальный дренаж легочных вен: все легочные вены соединяются в коллектор (стрелка) и дренируются через вертикальную вену в верхнюю левую полую вену (на рисунке не показано).

У новорожденных со сцимитарным синдромом, который характеризуется частичным аномальным дренажом легочных вен в нижнюю полую вену, односторонней гипоплазией легкого (чаще правого) и коллатеральным системным его кровоснабжением, трехмерная МРА обеспечивает прекрасную визуализацию этой аномалии (рис. 21–5) и позволяет оценить степень гипоплазии легкого [19].

Синдром гетеротаксии

Многие новорожденные с комбинированными пороками сердца имеют синдром гетеротаксии (патология одностороннего расположения органов). Помимо оценки патологии внесердечной сосудистой системы грудной полости в оценке нарушений расположения желудка, печени, селезенки, кишечника и главных бронхов может быть полезна МРТ [20].

Сдавление дыхательных путей

Сдавление дыхательных путей может быть вызвано аномалией развития сосудов, например сосудистыми кольцами, левой aberrантной легочной артерией или расширенными ветвями легочной артерии при тетраде Фалло с отсутствием легочного клапана. МРТ позволяет не только выявить эту патологию, но и определить степень компрессии дыхательных путей (рис. 21–6, 21–7).



РИС. 21-5 Трехмерная МРА максимальной интенсивности новорожденного с сцимитарным синдромом (корональная проекция). Видно anomальное впадение вен правого легкого в нижнюю полую вену.



РИС. 21-6 Трехмерная МРА максимальной интенсивности у новорожденного со стридором (аксиальная проекция) выявила наличие двух аортальных дуг, охватывающих трахею, с формированием сосудистого кольца.

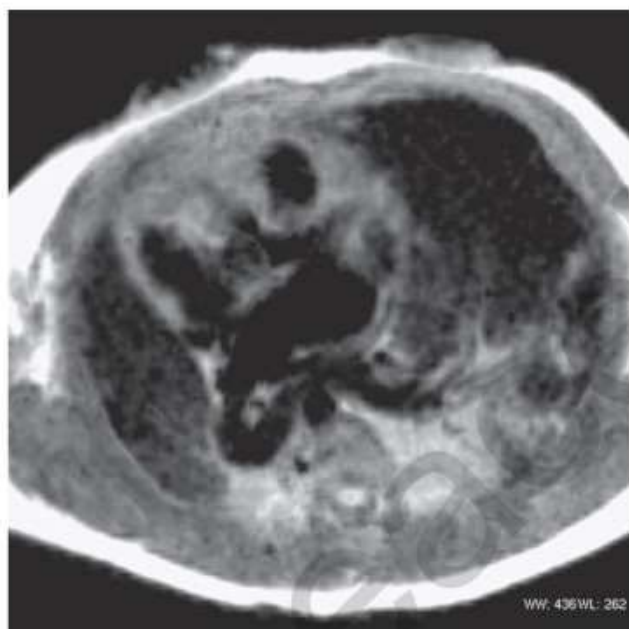


Рис. 21–7 МРА (аксиальная проекция) выявила наличие aberrантной левой легочной артерии, которая берет начало от правой легочной артерии и проходит слева и сзади от суженной трахеи. Также видна декстропозиция сердца вследствие сопутствующего сцимитарного синдрома.

Опухоли сердца

Редко в неонатальном периоде развиваются опухоли сердца. ЭхоКГ позволяет достоверно обнаружить опухоль с внутрисердечным ростом, но оценка ее распространения в средостение и взаиморасположения с другими структурами грудной клетки часто ограничена. МРТ может быть полезна для оценки объема и пространственного взаиморасположения опухоли и окружающих структур. Оценка эффекта первого прохождения контрастного вещества и отсроченной перфузии с помощью МРТ с применением T_1 - и T_2 -взвешенных режимов позволяет определить тип опухоли (рис. 21–8) [21].

Оценка перфузии миокарда

Изображение во время эффекта первого прохождения введенного внутривенно контрастного вещества используют для оценки перфузии миокарда, а последующее — для выявления фиброза миокарда [22]. Для применения этого метода у новорожденных есть ограничения, тем не менее метод полезен в оценке опухолей и выявлении эндомикардиального фиброза (рис. 21–9).

Оценка сердечной деятельности

МРТ — стандартный метод оценки объемов желудочков и систолической функции у детей старшего возраста и взрослых. Тем не менее



РИС. 21–8 Трехмерная МРА максимальной интенсивности новорожденного с опухолью правого предсердия (косая корональная проекция). Яркое контрастирование стенки опухоли предполагает наличие у нее сосудистой сети на периферии и отсутствие сосудов в центральной части. При гистологическом исследовании выявлена гемангиома.

ограничения в пространственном и временном разрешениях препятствуют широкому применению этого метода у новорожденных.

Измерение кровотока

Фазово-контрастная МРТ позволяет оценить кровоток в сердечно-сосудистой системе, может быть использована для точного измерения степени внутрисердечного шунтирования [23], кровотока в каждом легком и клапанной регургитации. К сожалению, малые размеры кровеносных сосудов у новорожденных ограничивают применение у них этой методики.

ДОСТОВЕРНОСТЬ ДАННЫХ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Достоверность и практическая значимость МРТ для оценки ВПС у детей старшего возраста и взрослых были продемонстрированы в нескольких исследованиях. Greil и соавт. [9] показали, что трехмерная МРА с гадолинием позволяет быстро и точно диагностировать широкий спектр легочных и системных венозных аномалий. По сравнению с катетеризацией сердца трехмерная МРА проявила себя как достаточно точный метод оценки всех источников кровоснабжения легких у пациентов с комбинированным стенозом и атрезией легоч-

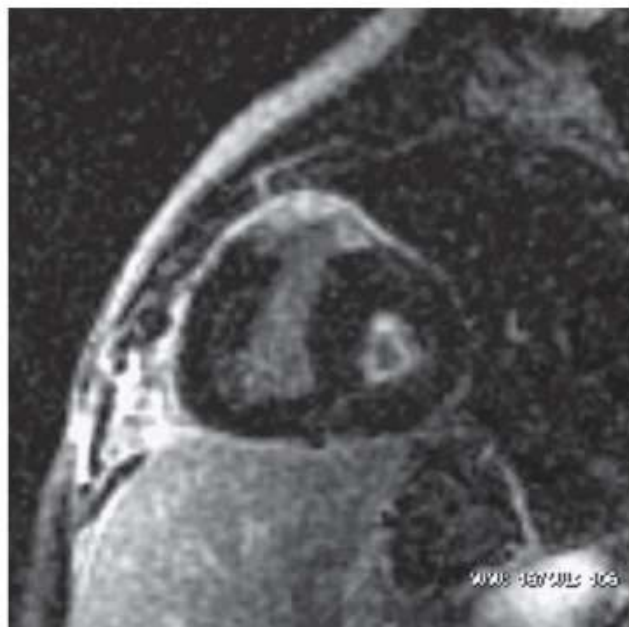


РИС. 21–9 МРТ с отсроченным контрастированием по короткой оси у новорожденного с гипоплазией левого желудочка. Отсроченное гиперконтрастирование эндокарда левого желудочка предположительно обусловлено эндомикардиальным фиброзом.

ной артерии [14]. МРТ — точный и безопасный метод оценки сосудистой системы у новорожденных, возможного сдавления дыхательных путей и определения типа опухолей сердца [2]. У новорожденных с сцимитарным синдромом данные МРА согласовывались с результатами рентгеновской ангиографии, но качество изображения МРА было превосходным для оценки главных и долевых легочных артерий и вен, аномальной нисходящей вены и системно-легочных коллатеральных артерий [19]. В другом исследовании МРА, проведенная у 28 новорожденных (средний возраст 6 дней) с комбинированными пороками сердца, дала изображения отличного качества, особенно при визуализации главных и долевых легочных артерий, грудного отдела аорты, аортолегочных коллатералей, полую вены, расположения внутренних органов.

ОГРАНИЧЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Проведение МРТ у младенцев по определению сложно в связи с ограничениями, обусловленными слабым отношением сигнал/шум в связи с маленьким размером тела, частым сердечным ритмом, артефактами дыхания и движения. Многие из этих ограничений можно успешно преодолеть оптимизацией восприимчивости параметров и задержкой дыхания во время исследования [2]. В настоящее время МРТ предпо-

чительнее для визуализации внесердечных сосудов грудной полости, а ЭхоКГ — для изучения внутрисердечных структур.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Есть надежда, что в ближайшее время появятся некоторые технические изменения. Уменьшение вибрации и увеличение количества датчиков позволят быстрее передавать звуковой и пространственный сигналы, улучшат разрешение изображения. Усовершенствование метода позволит выполнять МРТ при свободном дыхании и с минимальной седацией [5]. Возможность проводить оперативные вмешательства под контролем МРТ позволит снизить или даже исключить влияние ионизирующей радиации [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Chung T: Assessment of cardiovascular anatomy in patients with congenital heart disease by magnetic resonance imaging. *Ped Cardiol.* 21:2000; 18–26.
2. Tsai-Goodman B, Geva T, Odegard KC, Sena LM and Powell AJ: Clinical role, accuracy, and technical aspects of cardiovascular magnetic resonance imaging in infants. *Am J Cardiol.* 94:2004; 69–74.
3. Reddy GP and Higgins CB: Magnetic resonance imaging of congenital heart disease: evaluation of morphology and function. *Seminars in Roentgenology.* 38:2003; 342–351.
4. Razavi RS, Hill DL and Muthurangu V, et al.: Three-dimensional magnetic resonance imaging of congenital cardiac anomalies. *Cardiology in the Young.* 13:2003; 461–465.
5. Sahn DJ and Vick GW: Review of new techniques in echocardiography and magnetic resonance imaging as applied to patients with congenital heart disease. *Heart.* 86(Suppl. 2):2001; II41–II53.
6. Didier D, Ratib O, Beghetti M, Oberhaensli I and Friedli B: Morphologic and functional evaluation of congenital heart disease by magnetic resonance imaging. *J Mag Res Imag.* 10:1999; 639–655.
7. Marti-Bonmati L, Vega T and Benito C, et al.: Safety and efficacy of Omniscan (gadodiamide injection) at 0.1 mmol/kg for MRI in infants younger than 6 months of age: phase III open multicenter study. *Invest Radiol.* 35:2000; 141–147.
8. Fogel MA: Assessment of cardiac function by magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol.* 21:2000; 59–69.
9. Greil GF, Powell AJ, Gildejn HP and Geva T: Gadolinium-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of pulmonary and systemic venous anomalies. *J Am Coll Cardiol.* 39:2002; 335–341.
10. Sorensen TS, Pedersen EM, Hansen OK and Sorensen K: Visualization of morphological details in congenitally malformed hearts: virtual three-dimensional reconstruction from magnetic resonance imaging. *Cardiology in the Young.* 13:2003; 451–460.
11. Masui T, Katayama M and Kobayashi S, et al.: Gadolinium-enhanced MR angiography in the evaluation of congenital cardiovascular disease pre- and postoperative states in infants and children. *J Mag Res Imag.* 12:2000; 1034–1042.
12. Odegard KC, Dinaro JA, Tsai-Goodman B, Powell AJ, Geva T and Laussen PC: Anesthesia considerations for cardiac MRI in infants and small children. *Ped Anesthes.* 14:2004; 471–476.
13. Bluml S, Friedlich P and Erberich S, et al.: MR imaging of newborns by using an MR-compatible incubator with integrated radiofrequency coils: initial experience. *Radiology.* 231:2004; 594–601.
14. Geva T, Greil GF, Marshall AC, Landzberg M and Powell AJ: Gadolinium-enhanced 3D-dimensional magnetic resonance angiography of pulmonary blood supply in patients with complex pulmonary stenosis or atresia: comparison with x-ray angiography. *Circulation.* 106:2002; 473–478.
15. Frank H, Salzer U, Popow C, Stiglbauer R, Wolleneck G and Imhof H: Magnetic resonance imaging of absent pulmonary valve syndrome. *Pediatr Cardiol.* 17:1996; 35–39.
16. Taragin BH, Berdon WE and Printz BF: MRI in assessment of persistent bronchomalacia in absent pulmonary valve syndrome — with a review of the syndrome. *Pediatr Radiol.* 36:2006; 71–75.

17. Prince MR, Narasimham DL and Jacoby WT, et al.: Three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of the thoracic aorta. *Am J Radiol.* 166:1996; 1387-1397.
18. Roche KJ, Krinsky G, Lee VS, Rofsky N and Genieser NB: Interrupted aortic arch: diagnosis with gadolinium-enhanced 3D MRA. *J Comp Ass Tomog.* 23:1999; 197-202.
19. Khan MA, Torres AJ, Printz BF and Prakash A: Usefulness of magnetic resonance angiography for diagnosis of Scimitar syndrome in early infancy. *Am J Cardiol.* 96:2005; 1313-1316.
20. Geva T, Vick GW, Wendt RE and Rokey R: Role of spin echo and cine magnetic resonance imaging in presurgical planning of heterotaxy syndrome. Comparison with echocardiography and catheterization. *Circulation.* 90:1994; 348-356.
21. Kiaffas MG, Powell AJ and Geva T: Magnetic resonance imaging evaluation of cardiac tumor characteristics in infants and children. *Am J Cardiol.* 89:2002; 1229-1233.
22. Prakash A, Powell AJ, Krishnamurthy R and Geva T: Magnetic resonance imaging evaluation of myocardial perfusion and viability in congenital and acquired pediatric heart disease. *Am J Cardiol.* 93:2004; 657-661.
23. Powell AJ, Tsai-Goodman B, Prakash A, Greil GF and Geva T: Comparison between phase-velocity cine magnetic resonance imaging and invasive oximetry for quantification of atrial shunts. *Am J Cardiol.* 91:2003; 1523-1525.
24. Razavi R, Hill DL and Keevil SF, et al.: Cardiac catheterisation guided by MRI in children and adults with congenital heart disease. *Lancet.* 362:2003; 1877-1882.

Глава 22

Синдром фето-фетальной трансфузии

Jack Rychik

Введение

Характерные признаки и диагностика

Механизм и патофизиология

Нарушения сердечно-сосудистой системы

Определение тяжести сердечно-сосудистых нарушений

Тактика лечения

Направления дальнейших исследований

ВВЕДЕНИЕ

СФФТ — осложнение, которое встречается в 15–20% случаев монохориальной многоплодной беременности [1, 2]. Этот синдром все чаще считают важным фактором, определяющим заболеваемость и смертность плодов при многоплодной беременности. При естественном течении синдрома летальный исход (по крайней мере у одного из близнецов) наступает в 90–100% случаев. Современное понимание патофизиологии СФФТ является неполным, и разработка эффективной тактики лечения еще продолжается. СФФТ является прежде всего гемодинамическим расстройством, обусловленным нарушением взаимоотношений между сосудистыми регионами каждого из плодов в плаценте. Дисбаланс кровотока приводит к сердечно-сосудистым нарушениям, которые, если их не устранить, будут фатальными или неблагоприятно повлияют на сердечно-сосудистую систему выживших плодов.

В этой главе будут обсуждены современное понимание СФФТ, шкала степени тяжести сердечно-сосудистых расстройств при этой патологии, некоторые вопросы, которые продолжают возникать у исследователей и практикующих врачей, имеющих дело с этим синдромом.

ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ И ДИАГНОСТИКА

СФФТ подозревают при монохориальной диамниотической беременности, когда размер плодов отличается более чем на 10% и у меньшего

отмечается маловодие, а у большего — многоводие. Часто степень маловодия настолько тяжела, что меньший близнец как бы «плотно упакован» в собственном амниотическом мешке и амниотическая мембрана прилегает к плоду. Большой близнец с многоводием отодвигает меньшего близнеца в угол матки, что ограничивает подвижность меньшего плода (так называемый «сжатый близнец»). Зачастую происходят преждевременные роды как следствие многоводия и чрезмерного увеличения объема живота матери. СФФТ следует отличать от других случаев несоответствия внутриутробных размеров плодов, например ЗВУР плода или наличия врожденных, генетических либо хромосомных аномалий, а также инфекции у меньшего плода.

Влияние СФФТ на близнецов может быть весьма значительным. Первое в истории упоминание СФФТ датируется XVII в., когда были описаны мертворожденные близнецы, сыновья мэра Амстердама Jacob Dierkszon De Graeff, один из которых отличался выраженной «краснотой кожных покровов», тогда как второй был весьма «бледен» [3]. Синдром может привести к гибели одного из близнецов [4], серьезному неврологическому повреждению [5] и сердечно-сосудистым нарушениям [6–9]. Гибель одного плода в монохориальной системе влечет за собой скорую гибель другого. Так, умерший близнец может играть роль сосудистого резервуара для крови, стремящейся туда через соустья внутриплацентарных связей из-за низкого сосудистого сопротивления, что приводит к гипотонии выжившего плода. Такая кровопотеря в сосудистой системе мертвого плода может вызывать либо гибель, либо неврологическое повреждение другого близнеца. При СФФТ нервная система плода повреждается различными путями: вследствие первичного патологического процесса (т.е. СФФТ), гибели однояйцевого близнеца, приводящей к гипотонии другого, в результате преждевременных родов. Среди выживших близнецов отмечаются высокая частота морфологических нарушений при нейровизуализации и увеличение количества нейрокогнитивных нарушений. Сердечно-сосудистые проявления при СФФТ с возможными отдаленными последствиями общеизвестны (см. далее).

Чтобы рационально определять тактику лечения и прогноз, Quintero и соавт. [10] разработали систему классификации СФФТ, которая опирается на ряд переменных: многоводие (максимальный вертикальный размер свободного участка околоплодных вод > 8 см) у большего близнеца и маловодие (максимальный вертикальный размер свободного участка околоплодных вод < 2 см) у меньшего близнеца; наличие или отсутствие мочевого пузыря у меньшего близнеца; наличие или отсутствие патологических данных доплеровского исследования (отсутствие или обратный диастолический кровоток в пупочной артерии, обратный кровоток в венозном протоке, пульсация пупочной вены); наличие или отсутствие водянки у одного или у обоих близнецов (табл. 22–1).

Несмотря на то что количество критических замечаний в отношении классификации Quintero [10] растет, она остается стандартным методом оценки тяжести заболевания, широко применяемым в клинике. Один из недостатков классификации Quintero — неспособность отличать различные степени сердечно-сосудистых расстройств без рассмотрения степени кардиомиопатии, полученной близнецом-реципиентом, ее наличия или отсутствия. Это привело к созданию балльной системы, основанной на сердечно-сосудистых показателях (см. далее).

ТАБЛИЦА 22–1 Классификация синдрома фето-фетальной трансфузии по Quintero [10]

Стадия	Показатели
I	Многоводие или маловодие, но с видимым мочевым пузырем у меньшего близнеца
II	Отсутствие визуализации мочевого пузыря у меньшего близнеца
III	Атипичные данные доплерографии
IV	Водянка плодов
V	Гибель одного или обоих близнецов

МЕХАНИЗМ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Термин «синдром фето-фетальной трансфузии» появился после наблюдения новорожденных, имеющих данное заболевание. Близнецов с заметной разницей в размерах часто воспринимали как имеющих разные уровни гемоглобина, у большего близнеца обычно обнаруживают полицитемию, у меньшего близнеца — анемию. Появилась гипотеза, что причина данного синдрома — простое перераспределение между близнецами крови в матке. Данные последних исследований показывают, что патофизиология данного заболевания более сложная. Анализы крови эмбрионов не показали значимого различия в концентрации гемоглобина между плодами с клиническими проявлениями СФФТ, поэтому простая «трансфузия» крови между близнецами не является единственной причиной этого состояния.

Главный механизм СФФТ заключается в сосудистой патологии плаценты. У монохориальных близнецов существуют плацентарные сосудистые соединения между кровеносными системами каждого из плодов (рис. 22–1): артериоартериальные (А–А), веновенозные (В–В) или артериовенозные (А–В) [11].

Через соединения А–А и В–В происходит двунаправленный обмен кровью между системами кровообращения плодов, а через соединения А–В — однонаправленный по градиенту давления. В случаях сбалансированного кровотока дисбаланс, обусловленный соединением А–В, компенсируется за счет соединения А–А и реже В–В. Предпосылки для развития СФФТ возникают, когда соединений А–А недостаточно для обеспечения баланса между близнецами, а в плацентарном кровотоке от одного плода к другому преобладают соединения А–В [12]. Тогда один близнец становится «донором», а другой — «реципиентом» трансплацентарного кровотока. В результате у близнеца-донора на-

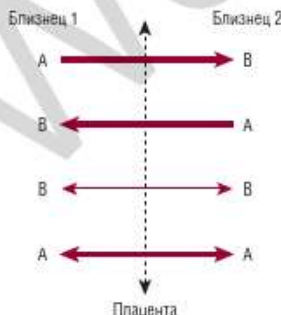


РИС. 22–1 Возможные сосудистые соединения между близнецами в монохориальной системе. Однонаправленный кровоток — по артериовенозному (А–В) соединению, двунаправленный кровоток — по веновенозному (В–В) и артериоартериальному (А–А) соединениям. Пунктирная линия изображает сосудистый экватор между системами кровообращения плодов.

блюдаются гиповолемия и олигурия, приводящие к маловодию, тогда как у близнеца-реципиента развиваются гиперволемия и многоводие. Это и служит триггером для сложного каскада последующих физиологических осложнений.

Исследования, в которых изучали реноваскулярные системы близнецов при СФФТ, пролили свет на этот сложный процесс [13]. После иммуногистохимических исследований было установлено, что у близнеца-донора активирована ренин-ангиотензиновая система как естественная реакция на гиповолемию. Ангиотензин II, высвобожденный ренин-ангиотензиновой системой близнеца-донора, повышает вазоконстрикцию и увеличивает задержку воды, поддерживая таким образом перфузионное давление. У близнеца-реципиента при СФФТ происходит снижение активации ренин-ангиотензиновой системы, скорее всего из-за гиперволемии. Тем не менее уровни гормонов ренин-ангиотензиновой системы в сыворотке (например, ренина) сходны с теми, что обнаруживают у близнеца-донора. Предполагают, что гормоны ренин-ангиотензиновой системы у близнеца-реципиента продуцируются не в его организме, а образуются у близнеца-донора и доставляются близнецу-реципиенту через сосудистые связи. В связи с этим у близнеца-реципиента увеличивается не только ОЦК, но и гормональные модуляторы, которые высвобождаются в ответ на снижение объема. Эти модуляторы действуют как вазоконстрикторы внутри организма близнеца-реципиента, приводя к повышению сосудистого сопротивления. Кроме того, в амниотической жидкости близнеца-реципиента на фоне развития водянки повышаются уровни регуляторных пептидов, например МНУП [14] и эндотелина [15], которые высвобождаются при сердечной недостаточности. У близнеца-реципиента наблюдаются рост *преднагрузки* и парадоксальный рост *постнагрузки*, что отрицательно влияет на его сердечно-сосудистую систему и вызывает на фоне СФФТ кардиомиопатию.

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

При СФФТ возникают серьезные изменения в сердечно-сосудистой системе плода с широким спектром проявлений [6–9]. При ЭхоКГ сердца близнеца-донора редко обнаруживают выраженную сердечную патологию, т.к. миокард неплохо справляется со снижением преднагрузки и ростом постнагрузки. Систолическая функция сердца близнеца-донора сохранна, влияние на функцию клапанов отсутствует. Полости желудочков и общий размер сердца часто меньше нормы. По мере роста периферического сосудистого сопротивления у близнеца-донора при доплеровском исследовании кровотока в пупочной артерии отмечается увеличение ИП (характеристика сосудистого сопротивления), низкая диастолическая скорость кровотока (или его отсутствие), а также обратный кровоток в конце диастолы при спектральной оценке пупочной артерии (рис. 22–2). Такие данные указывают на высокое плацентарное сосудистое сопротивление.

Сердце близнеца-реципиента при СФФТ принимает на себя основной удар: даже на ранней стадии можно определить дилатацию полости желудочка и умеренную гипертрофию миокарда. Кроме того, возможна небольшая атриовентрикулярная регургитация, вероятно вследствие дилатации полости. Показатели кровотока в пупочной артерии и вене в норме, систолическая и диастолическая функции

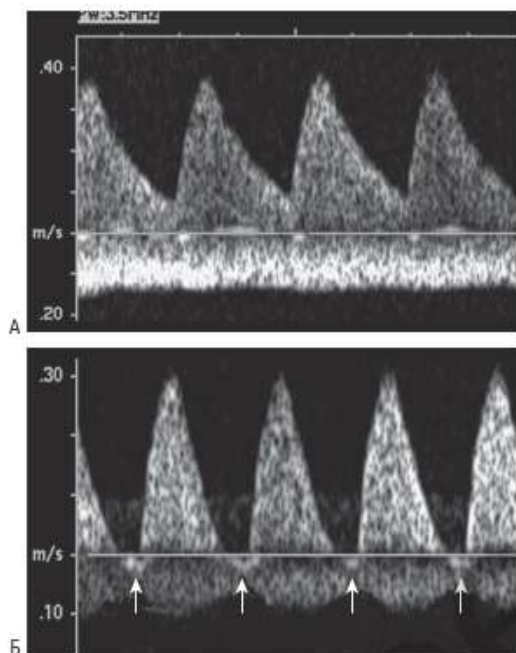


РИС. 22–2 Допплеровское исследование пупочных сосудов близнеца-реципиента (А) и близнеца-донора (Б). Кровоток в пупочной артерии (пульсирующий) — выше изолинии, кровотока в пупочной вене — ниже изолинии. Наблюдается снижение диастолической скорости кровотока в пупочной артерии близнеца-донора в сравнении с близнецом-реципиентом. Стрелки указывают на изменение кровотока в пупочной артерии близнеца-донора (ниже изолинии). Это означает, что в ответ на сокращение сердца во время систолы и поступление крови в плаценту во время диастолы направление кровотока изменяется из-за увеличения плацентарного сосудистого сопротивления.

желудочков сохранны. Когда заболевание начинает прогрессировать, наблюдается утолщение стенки желудочков с последующей негативным влиянием на его эластичность и диастолическую функцию. Стоит отметить, что при СФФТ ПЖ обычно больше изменен, чем АЖ. Когда желудочек гипертрофируется, он становится менее эластичным и показатели наполнения желудочка начинают изменяться. Нормальные пики потока крови, связанные с пассивным наполнением желудочка (волна Е) и активным наполнением предсердия (волна А), сливаются в один пик (рис. 22–3).

Кровоток в венозном протоке во время сокращения предсердий может снижаться, отсутствовать или меняться при выраженом ригидном, неэластичном ПЖ (рис. 22–4). Атипичная пульсация пупочной вены отражает серьезную помеху наполнению желудочка. На фоне прогрессирования диастолической дисфункции систолическая функция желудочка остается в норме. Систолическая дисфункция проявляется снижением фракции укорочения и усугублением атрио-вентрикулярной регургитации (сначала на правой половине сердца, затем распространяется на левую половину) (рис. 22–5).

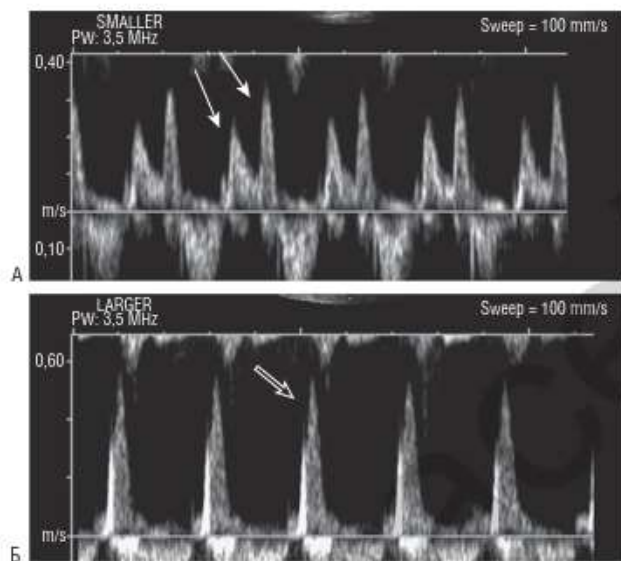


РИС. 22-3 Доплеровское исследование кровотока через трехстворчатый клапан близнеца-донора (А) и близнеца-реципиента (Б). У близнеца-донора нормальная «двугорбая» конфигурация потока (белые стрелки) во время пассивного диастолического наполнения (первый пик) и во время сокращения предсердий (второй пик). У близнеца-реципиента «одногорбая» конфигурация потока (слияние диастолических пиков в один) (прозрачная стрелка). Это свидетельствует о ригидности и недостаточной эластичности желудочка. Часто причиной слияния двух пиков в один может быть тахикардия, однако в данном случае ЧСС близнеца-реципиента примерно такая же, как у близнеца-донора, т.е. слияние волн предполагает диастолическую дисфункцию и недостаточное расслабление желудочков.

В конечном счете тяжелая дисфункция желудочков и атриоventрикулярная недостаточность приводят к снижению СВ, развитию водянки и гибели плода. Ваггеа и соавт. [9] наблюдали 28 пар близнецов с СФФТ и обнаружили кардиомегалию, вызванную гипертрофией ПЖ либо ЛЖ, у 58% близнецов-реципиентов. Диастолическую дисфункцию ПЖ и ЛЖ имели = 70% близнецов, правожелудочковую систолическую дисфункцию со значительной трикуспидальной регургитацией — = 30% близнецов. Прогрессирование дисфункции ассоциировалось с более высокой перинатальной смертностью.

При оценке давления в ПЖ по пику скорости струи трикуспидальной регургитации у близнеца-реципиента с СФФТ типичны очень высокие показатели давления внутри полостей (рис. 22-6).

Итак, сердце близнеца-реципиента подвергается воздействию возросших сосудистого сопротивления, постнагрузки и преднагрузки. Истинное АД и давление в полости желудочка у плода человека неизвестны. Пиковое систолическое давление у недоношенного, рожденного на 24-й неделе гестации, составляет = 30–40 мм рт. ст. При нормально сформированном сердце плода в случае низкого плацентарного сосудистого сопротивления АД, возможно, будет ниже, но точно не выше, чем у недоношенного младенца. Есть сообщение о повышении давления в ПЖ до 80–90 мм рт. ст. при отсутствии обструкции ВОПЖ. Этот факт подтверждает гипотезу, что рост сосудистого

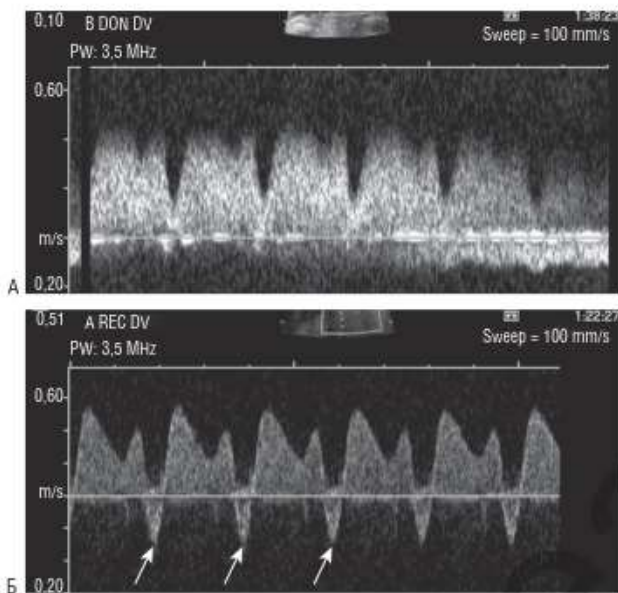


РИС. 22–4 Допплеровское исследование кровотока в венозном протоке близнеца-донора (А) и близнеца-реципиента (Б). У близнеца-донора нормальный сигнал с прямым, но фазовым кровотоком в венозном протоке. Сигнал близнеца-реципиента показывает обратный кровоток при сокращении предсердий (стрелки), свидетельствуя о ригидности и плохой эластичности правого желудочка.

сопротивления — это часть патофизиологического процесса, приводящего при СФФТ к кардиомиопатии у близнеца-реципиента.

У некоторых близнецов-реципиентов при СФФТ наблюдают интересный феномен — прогрессирующую обструкцию ВОПЖ [8]. Эта обструкция по морфологии такая же, как при ВПС — атрезии легочной артерии или стенозе легочной артерии с гипоплазированным, гипертрофированным ПЖ. Такая избирательная обструкция ВОПЖ на фоне в остальном нормально сформированного сердца ставит перед исследователями вопрос, одинаковы ли механизмы, приводящие к некоторым формам врожденных пороков сердца. Возможно, механизмы патологических гормональных состояний и гемодинамических нарушений на ранних сроках гестации могут стать причиной развития у плода обструкции правых отделов сердца при одноплодной беременности [16]. Это соответствует фундаментальным аспектам формирования ВПС. Изменения кровотока и другие внешние причины потенциально могут привести к развитию «приобретенно-врожденного» порока сердца в период формирования органов у эмбриона человека.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ

Оценка тяжести сердечно-сосудистых нарушений при СФФТ — важная составляющая понимания сути заболевания. Для оценки функции сердечно-сосудистой системы плода применяют различные



РИС. 22-5 Апикальная четырехкамерная проекция сердца близнеца-реципиента демонстрирует выраженную трикуспидальную и митральную регургитацию. Ж — желудочек.

неинвазивные методы. Для определения выраженности дисфункции желудочка при различных врожденных и приобретенных пороках сердца используют индекс Tei [17]. Индекс Tei — это независимая от геометрии характеристика функционального состояния желудочка, объединяющая его систолическую и диастолическую функции. С помощью доплеровского исследования кровотока через входной и выходной отделы желудочка можно измерить временные интервалы, определяющие соотношение между изоволюмическим сокращением, изоволюмическим расслаблением и фазой изгнания (рис. 22-7).

Индекс Tei — отношение времени изоволюмического сокращения и расслабления ко времени изгнания. Когда систолическая и диастолическая дисфункции ухудшаются, индекс Tei повышается. Raboisson и соавт. [18] использовали индекс Tei для оценки статуса производительности желудочков близнецов-реципиентов и близнецов-доноров с СФФТ. У близнецов-реципиентов были более высокий индекс Tei относительно близнецов-доноров. Авторы также обнаружили, что дисфункция желудочков у близнецов-реципиентов типична для СФФТ и что индекс Tei можно достоверно использовать, чтобы отличать СФФТ от других причин несоответствия внутриутробных размеров плодов, например ЗВУР.

Была изучена роль различных показателей производительности желудочка при доплерографии для понимания патофизиологии СФФТ, а также стратификации больных по тяжести заболевания. Szwasz и соавт. [19] применяли индекс Tei и считали силу изгнания и СВ у 22 пар близнецов с СФФТ. Сила изгнания описывает макси-

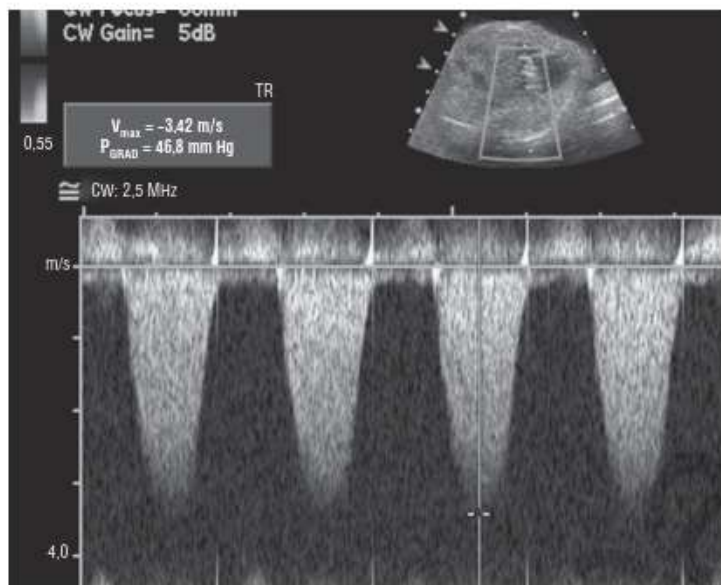


РИС. 22–6 Спектральная доплерография показывает скорость струи трикуспидальной регургитации (TR) близнеца-реципиента с кардиомиопатией. Давление в правом желудочке при оценке по пику скорости трикуспидальной регургитации составляет = 50 мм рт. ст. P_{GRAD} — градиент давления; V_{max} — максимальная скорость потока.

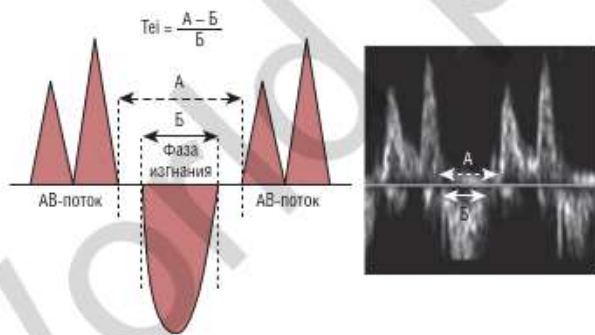


РИС. 22–7 Расчет индекса Tei. Временные интервалы измеряют от прекращения кровотока через атриовентрикулярный (АВ) клапан до начала кровотока через него (интервал А) и от начала систолического потока через полулунный клапан до прекращения тока (интервал В). Это позволяет оценить эффективность и производительность желудочка. Меньшие значения, характерные для меньшей продолжительности изоволюмических периодов для обеспечения изгнания, свидетельствуют о лучшей функции миокарда.

мальную скорость через легочный или аортальный клапан в течение определенного интервала времени и является отражением систолической производительности желудочка согласно законам Ньютона (рис. 22–8). Более высокое значение силы изгнания соответствует

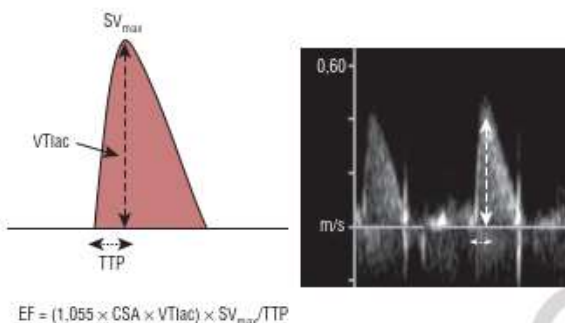


РИС. 22-8 Расчет силы изгнания (EF). Сила изгнания отражает систолическую производительность желудочка, ускорение крови и является очень чувствительной к преднагрузке. Более высокое значение соответствует большей силе, приложенной к изгнанию объема крови из желудочка во время систолы. CSA — площадь клапана; SV_{max} — максимальная скорость систолического потока; TTP — время максимальной скорости; VT_{Iac} — временной интеграл скорости кровотока за период времени его ускорения.

большой силе, прикладываемой желудочком для изгнания крови во время систолы. Совокупный желудочковый выброс — это мера общего кровотока через сердце плода, соотносимая с массой плода. Пары близнецов сравнивали с 36 близкими по возрасту плодами от одноплодных беременностей в качестве контрольной группы (табл. 22-2).

У близнецов-доноров индекс Tei для обоих желудочков был меньше, чем у близнецов-реципиентов, и еще меньше, чем у плодов из группы контроля. У близнецов-доноров также была ниже сила изгнания обоих желудочков по сравнению с близнецами-реципиентами, причем силы изгнания ПЖ и ЛЖ были ниже, чем у плодов из группы контроля. У близнецов-доноров совокупный желудочковый выброс был меньше по сравнению с таковым у близнецов-реципиентов и плодами из группы контроля. Эти данные соотносятся с гипотезой, что близнецы-доноры имеют гиповолемию, но у них функция миокарда сохранна.

ТАБЛИЦА 22-2 Сравнение близнецов-доноров с близнецами-реципиентами*

Показатели	Близнец-донор (n = 22)	Близнец-реципиент (n = 22)	Группа контроля (n = 36)	p1	p2	p3
Гестационный возраст (нед)	22,3 ± 2,3	22,3 ± 2,3	22,9 ± 2,0	1,00	0,42	0,42
Масса плода (кг)	0,42 ± 0,22	0,56 ± 0,21	0,64 ± 0,27	< 0,001	< 0,05	0,23
Индекс Tei ПЖ	0,38 ± 0,07	0,56 ± 0,09	0,24 ± 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,001
Индекс Tei ЛЖ	0,35 ± 0,07	0,54 ± 0,12	0,41 ± 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,001
Сила изгнания ПЖ (мН)	2,5 ± 1,5	6,1 ± 4,0	5,4 ± 3,3	< 0,001	< 0,001	0,53
Сила изгнания ЛЖ (мН)	2,0 ± 1,7	5,7 ± 3,2	4,6 ± 2,0	< 0,001	< 0,001	0,19
СЖВ (мл/кг/мин)	416 ± 74	568 ± 109	506 ± 86	< 0,001	< 0,001	< 0,05

* Для статистического анализа была использована контрольная группа здоровых плодов аналогичного гестационного возраста.

p1 — близнец-донор в сравнении с близнецом-реципиентом; p2 — близнец-донор в сравнении с контролем; p3 — близнец-реципиент в сравнении с контролем; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; СЖВ — совокупный желудочковый выброс.

[Szwast A, Tian Z, McCann M, et al. Impact of altered loading conditions on ventricular performance in fetuses with congenital cystic adenomatoid malformation and twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:40-46.]

У близнецов-реципиентов патологически повышен индекс Tei обоих желудочков по сравнению с плодами из группы контроля, хотя значимой разницы между силой изгнания ПЖ и ЛЖ у близнецов-реципиентов и плодов из группы контроля нет. У близнецов-реципиентов совокупный желудочковый выброс выше, чем у близнецов-доноров и плодов из группы контроля. Это указывает на то, что в наблюдаемой группе близнецов-реципиентов систолическая функция была еще сохранна и отмечалось увеличение силы изгнания при наличии диастолической дисфункции. Применение этих параметров доплерографии поможет определить плоды с диастолической дисфункцией до снижения у них СВ и развития водянки и контролировать прогрессирование процесса.

Важно определить тяжесть сердечно-сосудистых нарушений при СФФТ, для этого признаки сердечно-сосудистых нарушений были установлены и классифицированы [20]. В табл. 22–3 перечислены эти признаки и значения шкалы СНОР при СФФТ. Эта шкала разработана

ТАБЛИЦА 22–3 Шкала СНОР для оценки тяжести сердечно-сосудистых нарушений при синдроме фето-фетальной трансфузии

Параметр	Значения	Баллы	
Близнец-донор	Пулочная артерия	Норма	0
		Сниженный диастолический поток	1
		Отсутствует / обратный диастолический поток	2
Близнец-реципиент	Гипертрофия желудочков	Отсутствует	0
		Есть	1
	Дилатация сердца	Отсутствует	0
		Умеренная	1
		Более чем умеренная	2
	Дисфункция желудочков	Отсутствует	0
		Умеренная	1
		Более чем умеренная	2
	Трикуспидальная регургитация	Отсутствует	0
		Умеренная	1
		Более чем умеренная	2
	Митральная регургитация	Отсутствует	0
		Умеренная	1
		Более чем умеренная	2
	Поток через трехстворчатый клапан	Два пика	0
		Один пик	1
	Поток через митральный клапан	Два пика	0
		Один пик	1
	Венозный проток	Полностью антеградный	0
		Отсутствует диастолический поток	1
		Обратный диастолический поток	2
Пулочная вена	Пульсации нет	0	
	Пульсация есть	1	
ВОПЖ	Диаметр ЛА > диаметра Ао	0	
	Диаметр ЛА = диаметру Ао	1	
	Диаметр ЛА < диаметра Ао	2	
	Обструкция	3	
Недостаточность клапана легочной артерии	Отсутствует	0	
	Есть	1	
Общий максимальный балл		20	

Ао — аорта; ВОПЖ — выходной отдел правого желудочка; ЛА — легочная артерия.

[Rychik J, Tian Z, Bebbington M, et al. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:392.e1–8.]

по данным серии ЭхоКГ 150 пар близнецов с подозрением на СФФТ. При сравнении шкалы СНОР с классификацией Quintero видно значительное различие в качестве оценки сердечно-сосудистых нарушений, которое отражает недостаточную проработку классификации Quintero относительно градации слабовыраженных сердечно-сосудистых нарушений (рис. 22–9).

Хотя обструкция ВОПЖ в некоторых случаях является конечным результатом кардиомиопатии у близнецов-реципиентов при СФФТ, возникали обратные ситуации, при которых наблюдалось несоответствие размеров аорты и легочной артерии. В норме диаметр легочной артерии больше диаметра аорты на = 25%, но у некоторых близнецов-реципиентов диаметры легочной артерии и аорты были равны или диаметр легочной артерии был меньше диаметра аорты. Это разнообразие обуславливает широкий спектр заболеваний вплоть до тяжелой обструкции ВОПЖ и атрезии легочной артерии. Изменение эластичности ПЖ может привести к увеличению шунта через овальное окно в ЛЖ. В таких условиях (ослабленный поток справа, но возросший поток слева) рост легочной артерии замедляется, в то время как рост аорты усиливается, поэтому в шкалу СНОР была включена обратная разница между диаметрами легочной артерии и аорты.

Наиболее тяжелая степень сердечно-сосудистых повреждений соответствует 20 баллам из 20 по шкале СНОР. Эта шкала была использована в проспективном мониторинге всех плодов с СФФТ. В исходных сериях исследований был представлен широкий спектр находок, включая наиболее частые: дилатацию, дисфункцию, гипертрофию желудочков и нарушения их диастолического наполнения (рис. 22–10).

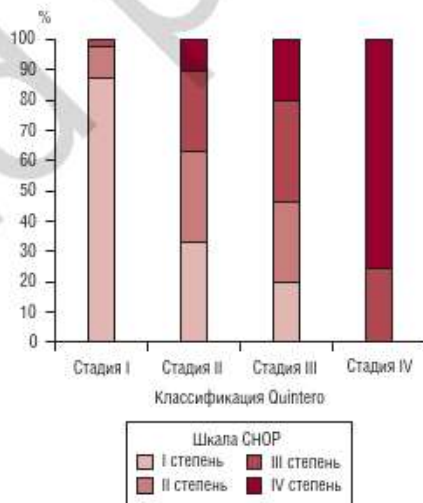


РИС. 22–9 Диаграмма, демонстрирующая соотношение шкалы СНОР и классификации Quintero. Плоды-близнецы были разделены по сердечно-сосудистым симптомам на четыре группы и соотнесены со значениями шкалы СНОР: I степень — 0–5 баллов; II степень — 6–10 баллов; III степень — 11–15 баллов; IV степень — 16–20 баллов. Следует обратить внимание, что есть большое несоответствие между степенями по шкале СНОР и стадиями по классификации Quintero.

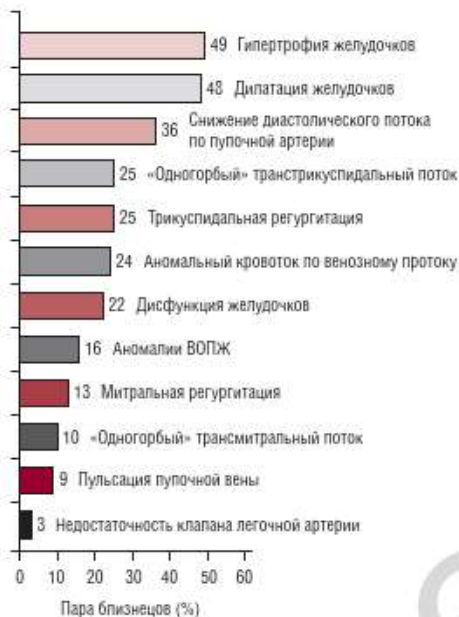


РИС. 22–10 Наиболее частые сердечно-сосудистые нарушения по результатам исследования 150 пар плодов-близнецов. ВОПЖ — выходной отдел правого желудочка.

Помимо применения шкалы ШНОР рутинно определяли значение индекса Te_i у близнецов-реципиентов и близнецов-доноров для оценки миокардиальной функции. В табл. 22–4 представлены данные 150 пар близнецов с СФФТ, полученные методом доплерографии: ИП пупочной артерии, ИП средней церебральной артерии, скорость потока в венозном протоке, индексы Te_i ПЖ и ЛЖ и параметры, используемые для подсчета значений производительности миокарда. Только такая детальная информация позволяет спрогнозировать исход этого заболевания и возможный ответ сердечно-сосудистой системы на различную тактику лечения. Определение степени тяжести сердечно-сосудистой патологии у плодов с СФФТ полезно для прогнозирования остаточных сердечно-сосудистых нарушений после рождения. Шкала ШНОР также является методом оценки эффективности лечения, т.к. после лазерной фотокоагуляции отмечено снижение числа баллов [21].

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Существуют разнообразные методы лечения СФФТ. Серийная амниоредукция (удаление больших объемов амниотической жидкости у близнеца-реципиента) снизила смертность и заболеваемость [22]. Амниоредукция, изначально используемая как способ создания комфорта для матери, оказывает положительное влияние на исход беременности за счет улучшения кровообращения в плаценте после устранения компрессии ее сосудов и предотвращает преждевремен-

ТАБЛИЦА 22-4 Количественные параметры сердечно-сосудистой функции близнеца-донора и близнеца-реципиента с синдромом фето-фетальной трансфузии ($n = 150$)

Параметры	Близнец-донор	Близнец-реципиент	<i>p</i>
Масса плода (г)	399 (235)	527 (285)	< 0,0001
Максимальная скорость S-волны в пупочной артерии (см/сек)	29,2 (8,7)	41,7 (12,9)	< 0,0001
Максимальная скорость D-волны в пупочной артерии (см/сек)	4,7 (4,3)	9,78 (4,5)	< 0,0001
Индекс пульсации пупочной артерии	1,81 (0,8)	1,46 (0,4)	< 0,0001
Максимальная скорость S-волны в средней церебральной артерии (см/сек)	27,3 (8,1)	26,2 (8)	Незначимо
Максимальная скорость D-волны в средней церебральной артерии (см/сек)	5,1 (2,6)	5,1 (2,1)	Незначимо
Индекс пульсации средней церебральной артерии	1,79 (0,4)	1,70 (0,4)	Незначимо
Максимальная скорость A-волны венозного протока (см/сек)	18,5 (6,8)	13,3 (16,7)	< 0,01
Максимальная скорость S-волны венозного протока (см/сек)	51,1 (13)	53,3 (13,6)	Незначимо
A : S отношение венозного протока	0,38 (0,12)	0,24 (0,31)	< 0,001
Время от закрытия до открытия створок трехстворчатого клапана (мсек)	232 (18)	275 (32)	< 0,0001
Время изгнания через легочную артерию (мсек)	169 (13)	169 (21)	Незначимо
Индекс Tei правого желудочка	0,38 (0,11)	0,69 (0,47)	< 0,0001
Время от закрытия до открытия створок митрального клапана (мсек)	222 (19)	263 (29)	< 0,0001
Время изгнания через аорту (мсек)	166 (15)	170 (17)	0,07
Индекс Tei левого желудочка	0,34 (0,12)	0,59 (0,28)	< 0,0001

[Rychik J, Tian Z, Bebbington M, et al. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. Am J Obstet Gynecol 2007;197:392.e1-8.]

ные роды за счет уменьшения размеров брюшной полости и матки. Улучшает исходы создание посредством микросептостомы соустья между амниотическими мешками близнеца-донора и близнеца-реципиента, которое позволяет установить равновесие между амниотическими объемами и давлением. Однако это соустье часто спонтанно закрывается, т.е. эффект вмешательства является временным.

В настоящее время метод прямого прерывания сосудистых анастомозов в плаценте посредством чрескожной лапароскопической лазерной технологии считается наиболее эффективным в лечении СФТ [22–26]. В большом рандомизированном исследовании Euro Foetus Consortium Trial [26] сравнивали эндоскопическую лазерную фотокоагуляцию и серийную амниоредукцию. Было установлено, что лазерное лечение лучше при любой степени тяжести заболевания. В группе лазерного лечения вероятность выживания по крайней мере одного близнеца была выше, чем в группе амниоредукции (76% vs 56%), а частота ПВД — ниже (6% vs 14%). Кроме того, выжившие новорожденные имели меньше неврологических осложнений в 6 мес (52% vs 31%). Лазерная терапия в настоящее время является наиболее эффективной тактикой, однако сохраняются высокие заболеваемость и смертность, несмотря на лечение.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Многие вопросы, касающиеся СФФТ и связанных с ним сердечно-сосудистых нарушений остаются пока без ответов. В исследованиях эффективности лечения основное внимание уделяют перинатальной выживаемости и неврологическим исходам, а не сердечно-сосудистым нарушениям.

Какие терапевтические воздействия положительно повлияют на сердечно-сосудистую систему? Ваггера и соавт. [9] продемонстрировали, что, несмотря на амниоредукцию, сердечно-сосудистые нарушения могут сохраняться и даже прогрессировать. Влияние лазерной терапии на сердечно-сосудистую систему и возможность предотвращения прогрессирования обструкции ВОПЖ, сердечной недостаточности и водянки плода еще не изучено.

Множество вопросов, касающихся патофизиологии СФФТ, остается пока без ответа. Почему некоторые близнецы имеют тяжелую дисфункцию желудочков и сердечную недостаточность, в то время как у других развивается гипертрофия стенки ПЖ и обструкция ВОПЖ. Скорее всего, определенную роль играют не только тяжесть заболевания, определяющая фенотип, но и врожденные генетические факторы. Хорошо известно, что ответная реакция миокарда доношенного новорожденного на стресс-факторы в значительной степени обусловлена генетикой [27]. Следовательно, можно допустить, что ответ миокарда у близнеца-реципиента на значительное увеличение преднагрузки (изменение объема) и постнагрузки (гормональные преобразования) может подобным образом зависеть от генетики.

У некоторых близнецов-реципиентов это будет гипертрофия сердца, декомпенсация и сердечная недостаточность, в то время как у других — гипертрофия ПЖ и обструкция ВОПЖ. Последний вариант может быть положительной адаптивной реакцией, т.к. погибает лишь небольшое количество плодов с обструкцией ВОПЖ в отличие от тех, у которых развиваются декомпенсация сердца и водянка. Такие факторы, как генотип ангиотензинпревращающего фермента и другие генотипы миокарда, могут влиять на фенотип близнеца-реципиента.

Ангиотензин II может быть сильным стимулятором гипертрофии миокарда в сформировавшемся сердце, однако прямое влияние ангиотензина II на миокард находится под сложной генетической регуляцией, обуславливающей тип рецептора, плотность и т.д. [27–30]. Может ли изменчивость фенотипа, наблюдаемая у близнецов-реципиентов с СФФТ, быть результатом наследственно-генетически регулируемого ответа на увеличение уровня ангиотензина II? Генетические факторы гипертрофии миокарда у плода пока не изучены, но, вероятно, этот феномен будет объяснен.

Долгосрочный прогноз сердечно-сосудистого заболевания у плода с СФФТ очень существенен. Согласно гипотезе Barker, зарождение будущего сердечно-сосудистого заболевания происходит уже внутриутробно, определяя развитие таких заболеваний, как артериальная гипертензия и атеросклероз [31].

Cheung и соавт. [32] продемонстрировали воздействие СФФТ на сосудистую дисфункцию в грудном возрасте. У близнецов-доноров с СФФТ в возрасте 10 мес было отмечено уменьшение эластичности артерий, измеренной по атипичной скорости распространения пульсовой волны. Gardiner и соавт. [33] исследовали 27 пар близнецов с СФФТ в

возрасте 11 мес и обнаружили, что лазерная терапия улучшала состояние сосудистой системы, но не устраняла нарушения эластичности артерий. Есть ли риск серьезных сердечно-сосудистых заболеваний у выживших плодов с СФФТ, когда они перейдут в детский, а затем во взрослый возраст? Каковы отдаленные сердечно-сосудистые исходы СФФТ? На эти вопросы до сих пор нет ответов.

Итак, СФФТ — сложное заболевание, воздействующее на развитие монохориальных моно- и диамниотических близнецов. Это заболевание в первую очередь обусловлено плацентарной васкулопатией и последующим перераспределением ОЦК и регуляторных пептидов. Заблеваемость и смертность остаются высокими, но снижаются с помощью таких методов лечения, как эндоскопическая лазерная коагуляция. Для определения подходящих кандидатов на лазерную терапию и расчета оптимального времени необходимы дальнейшие исследования. Влияние СФФТ на постнатальную и сформировавшуюся взрослую сердечно-сосудистую систему до сих пор полностью не изучены.

Благодарности

Хотелось бы выразить благодарность Zhiyun Tian за ее вклад в улучшение понимания сердечно-сосудистых проявлений СФФТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W and Nicolaides KH: The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 104:1997; 1203–1207.
2. Harkness UF and Crombleholme TM: Twin-twin transfusion syndrome: where do we go from here? *Semin Perinatol.* 29:2005; 296–304.
3. Berger HM, de Waard F and Molenaar Y: A case of twin-to-twin transfusion in 1617. *Lancet.* 356:2000; 847–848.
4. Gonsoulin W, Moise KJ, Kirshon B, Colton DB, Wheeler JM and Carpenter RJ: Outcome of twin-twin transfusion diagnosed before 28 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 75:1990; 214–216.
5. Haverkamp F, Lex C, Hanisch C, Fahnenstich H and Zerres K: Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings. *Eur J Paediatr Neurol.* 5:2001; 21–27.
6. Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J and Fisk NM: Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J.* 72:1994; 74–79.
7. Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA and D'Alton ME: Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective, longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 92:1998; 557–562.
8. Loughheed J, Sinclair BG and Fung Kee Fung K, et al.: Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 38:2001; 1533–1538.
9. Barrea C, Alkazaleh F and Ryan G, et al.: Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol.* 192:2005; 892–902.
10. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK and Kruger M: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 19:1999; 550–555.
11. Bajoria R, Wigglesworth J and Fisk NM: Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 172:1995; 856–863.
12. Galea P, Jain V and Fisk NM: Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diag.* 25:2005; 777–785.
13. Mahieu-Caputo D, Meulemans A and Martinovic J, et al.: Paradoxical activation of the renin-angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome: an explanation for cardiovascular disturbances in the recipient. *Pediatr Res.* 58:2005; 685–688.

14. Bajoria R, Ward S and Chatterjee R: Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient fetus of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 186:2002; 121-127.
15. Bajoria R, Sullivan M and Fisk NM: Endothelin concentrations in monozygotic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod.* 14:1999; 1614-1618.
16. Clark EB, Hu N, Frommelt P, Vandekieft GK, Dummett JL and Tomanek RJ: Effect of increased pressure on growth in stage 21 chick embryos. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 257:19889; H55-H61.
17. Eidem BW, Edwards JM and Cetta F: Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography.* 18:2001; 9-13.
18. Raboisson MJ, Fouron JC and Lamoureux J, et al.: Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation.* 110:2004; 3043-3048.
19. Szwaat A, Tian Z and McCann M, et al.: Impact of altered loading conditions on ventricular performance in fetuses with congenital cystic adenomatoid malformation and twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 30:2007; 40-46.
20. Rychik J, Tian Z and Bebbington M, et al.: The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol.* 197:2007; 392, e1-e8.
21. Bebbington MW, Rychik J and Tian ZY, et al.: The CHOP cardiovascular score for twin-twin transfusion: the effect of treatment with selective laser ablation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 30(4):2007; 489 (abstract).
22. Mari G, Roberts A and Detti L, et al.: Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol.* 185:2001; 708-715.
23. Ville Y, Hyett J, Hecher K and Nicolaides K: Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 332:1995; 224-227.
24. De Lia JE, Kuhlmann RS and Lopez KP: Treating previable twin-twin transfusion syndrome with fetoscopic laser surgery: outcomes following the learning curve. *J Perinat Med.* 27:1999; 61-67.
25. Hecher K, Diehl W, Zikulinig L, Vetter M and Hackloer BJ: Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 92:2000; 135-139.
26. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N and Ville Y: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 351:2004; 136-144.
27. Lips DJ, deWindt LJ, van Kraaij DJ and Doevendans PA: Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J.* 24:2003; 883-896.
28. Yamazaki T, Komuro I and Yazaki Y: Role of the renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol.* 83:1999; 53H-57H.
29. Sadoshima J and Izumo S: Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res.* 73:1993; 413-423.
30. Sadoshima J, Xu Y and Slayter HS, et al.: Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell.* 75:1993; 977-984.
31. Barker DJ: Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med.* 31(Suppl. 1):1999; 3-6.
32. Cheung YF, Taylor MJ, Fisk NM, Redington AN and Gardiner HM: Fetal origins of reduced arterial distensibility in the donor twin in twin-twin transfusion syndrome. *Lancet.* 355:2000; 1157-1158.
33. Gardiner HM, Taylor MJ and Karatza A, et al.: Twin-twin transfusion syndrome: the influence of intrauterine laser photocoagulation on arterial distensibility in childhood. *Circulation.* 107:2003; 1906-1911.

World peace!

Предметный указатель

IQ, 341, 349, 350, 352

K⁺-каналы

АТФ-чувствительные, 11, 28–30, 249–251
кальций-зависимые, 28, 29

А

Аденозин, 11, 28–30, 37, 250

Адреналин

влияние на сердечно-сосудистую систему, 186, 193, 294

гипотония, 194

побочные эффекты, 194

у недоношенных детей, 187, 193

Адренергические рецепторы *см.* Рецепторы адренергические

Адренортикотропный гормон, 14, 73, 231–233, 236–293

Акушерская тактика
варианты ведения беременности, 365
патология сердца у плода, 361

Альбумин, инфузия, 294

Аминофиллин, 37

Анастомоз Блэлока–Тауссиг, 323, 418–420, 428, 430, 434, 439 *см. также*

Шунтирование/анастомоз

Анаэробный метаболизм, 25, 181

Ангиография магнитно-резонансная, 407, 449, 451, 453–456

аномалии системных вен, 452, 453

Ангиотензин II, 10, 14, 17, 32, 39, 239, 464, 475 *см. также* Ренин-ангиотензиновая система

Анемия, 146, 237, 264–266, 290, 311, 463

Аорта

измерение диаметра, 117

коарктация *см.* Коарктация аорты

нисходящий отдел, 26, 40, 111, 126, 418, 421, 429, 435, 437

Аргинин-вазопрессин, 32, 73

Аритмия, 10, 360, 400–402, 417, 420

Артериальная гипертензия

как побочное действие допамина, 190

синдром системного воспалительного ответа, 251 *см. также* Артериальное

давление; Гипотония; Легочная

гипертензия, новорожденных

персистирующая; Синдром,

системного воспалительного ответа

у матери, 77

Артериальная гипотония, резистентная к вазопрессорам, 17, 229, 230, 234, 240

Артериальная спин-маркировка, 160, 162, 163

Артериальное давление

анноз, 74

возраст матери, 73

измерение у новорожденных, 52–61, 57, 58, 60, 181

индекс пульсации, 91, 92 *см. также*

Артериальное давление, пульсовое

исходы у новорожденных, 278

кокаин, 77

критическое значение, 279

нарушение гемодинамики, 183

нормальные показатели

у новорожденных, 61–68, 76, 177

объем крови, 6, 7

определяющие факторы, 176, 177

открытый артериальный проток, 74, 214

переход от внутриутробной

к внеутробной жизни, 68

периферический кровоток, 146

порог ишемии, 172

постнатальные изменения, 67

пульсовое, 54, 55, 74, 211, 214–216

респираторный дистресс-синдром, 75 *см. также* Гипертензия; Гипотония

рождение, 73

функциональный порог, 172

Артериальный проток открытый

см. Открытый артериальный проток

- Артерия(и)
 ауторегуляция *см.* Ауторегуляция
 коммуникантные, 26, 27, 30, 36
 коронарная, 297, 343, 441
 легочная *см.* Легочная артерия
 магистральные, транспозиция, 326, 332,
 333, 336, 350, 352, 364, 390, 392, 399,
 408, 420, 440
 нервно-психическое развитие, 350
 хирургическое вмешательство, 440, 441
 тонус *см.* Сосудистый тонус;
 специфические артерии
 пупочная, 92, 335–337, 376, 379, 401, 415,
 462, 464, 465, 471, 474
 церебральная, 26, 44, 99, 216, 334, 336,
 337, 339, 346, 474
 чревная, 217
- Артериола, 26
- Асфиксия перинатальная, 9, 136, 171, 200,
 296, 308, 312
- Ателектаз, 178
- Атрезия легочной артерии, 325, 343, 347,
 363, 372, 376, 403, 420, 433, 434, 467–470
- Атриосептостомия
 баллонная, 409–411, 440
 ножевая, 411, 412
- АТФ-чувствительные K^+ -каналы, 11, 28–30,
 249–251
- Ауторегуляция
 гипоксическая вазодилатация, 28
 метаболические потребности, 30
 механизм, 27
 мозгового кровотока, 33, 34, 334, 340, 344
 парциальное давление углекислого газа,
 28, 29
- Ацидоз
 метаболический
 гипоксемия, 9
 нарушения гемодинамики, 70
 неадекватный кровоток, 181
 низкий сердечный выброс как причина,
 10
 пороговое значение сатурации
 кислородом, 9
 у новорожденных с очень низкой
 массой тела, 181 *см. также* Ацидоз,
 с нормальной анионной разницей;
 Лактат-ацидоз;
 с нормальной анионной разницей, 70
см. также Лактат-ацидоз
- Б**
- Баллонная атриосептостомия, 409–411,
 440
- Белое вещество
 некроз, 163, 283
 перивентрикулярное, 34, 38, 158, 184, 274
 повреждение, 163, 173, 274, 280
- Беременность, прерывание
 врожденный порок сердца у плода, 390,
 396, 397
 гестационный возраст, 391
- Бетаметазон, 71, 77, 276
- Близкая к инфракрасной спектроскопия
см. Спектроскопия, близкая
 к инфракрасной
- Болезнь Аддисона, 230
- Брадикардия, 42, 75
- Бронхолегочная дисплазия, 15, 178, 211,
 236, 292, 307
- В**
- Вазодилатация
 гиперкапния, 29
 гипоксическая, 28
 индуцированная эндотоксином, 250
 механизм, 7, 10, 13, 31
 опосредованная кровотоком, 26, 30
 периферических сосудов, 183, 190, 192,
 193, 197
 у новорожденных с очень низкой массой
 тела, 199
 церебральных сосудов, 334, 339, 347
- Вазоинтестинальный пептид, 32
- Вазоконстрикция периферическая, 42,
 191–193, 297
- Вазопрессин, 251
- Вазопрессоры/инотропы, 179, 189, 194, 294
- Вальвулопластика легочная, 374, 393, 394,
 418–420
- Вальвулотомия, 433
- Венозная окклюзия, 34, 103, 138
- Вентрикуломегалия, 279, 307
- Вмешательство кардиохирургическое
см. Кардиохирургия
- Внутрижелудочковое кровоизлияние, 75,
 211, 279
- Внутриклеточный кальций, 10, 28, 240, 250
- Водянка плода, 264, 265, 335, 361, 363, 366,
 400–402
- Воспаление
 АТФ-чувствительные K^+ -каналы, 249
 в перинатальном периоде, 248
 гемодинамический ответ, 43, 248
 плаценты, 248
 системное *см.* Синдром, системного
 воспалительного ответа
- Воспалительные медиаторы, 234, 241

- Воспалительные цитокины, 239
 Врожденная гиперплазия коры надпочечников, 13
 Врожденная диафрагмальная грыжа, 16, 261
 Врожденная неврологическая патология, 341, 392
 Врожденная сердечно-сосудистая мальформация
 аномалии кариотипа, 393
 встречаемость, 323, 325
 генетические, 328
 пренатальная диагностика, 327
 синдром
 CHARGE, 393
 VACTERL, 393 *см. также* Врожденный порок сердца; Кардиохирургия; специфические пороки и синдромы
 хирургическое вмешательство *см.* Кардиохирургия
 Врожденный порок сердца
 IQ, 341, 350, 352
 визуализация, 390, 393–398, 401
 вмешательство у плода, 403 *см. также* Кардиохирургия, у плода
 внутриутробный рост плода, 332
 генетические синдромы, 341
 диагностика, 124, 398
 пренатальная, 358
 катетеризация *см.* Катетеризация, сердца
 классификация, 363
 кровоток, 43, 99, 114, 162
 магнитно-резонансная томография *см.* Томография, магнитно-резонансная
 неврологическая патология, 341, 392
 распространенность, 331, 357, 359, 390, 396
 сердечно-легочное взаимодействие, 393
 структурные аномалии
 внесердечные, 364
 головного мозга, 341
 тактика
 акушерская, 357
 во время родов, 366
 дородовая, 365
 функциональные неврологические нарушения, 342
 хромосомные аномалии, 364
 Выброс из правого желудочка, 93, 112, 118, 209, 213, 275, 291, 332, 333 *см. также* Левый желудочек, выброс
Г
 Гастрошизис, 266
 Гексаметил-пропилен-оксим, 100, 102
 Гематома, 100, 178, 188
 печени, 264, 265
 Гематозцефалический барьер, 35
 Гемоглобин
 коэффициент затухания, 134
 коэффициент поглощения, 135
 периферическая фракционная экстракция кислорода, 144
 см. также Кислород, доставка
 поглощающие свойства, 132
 Гемотрансфузия, 144, 148, 179, 186, 294, 311
 Гепатомегалия, 264, 265
 Гидрокортизон
 влияние на артериальное давление, 196
 зависимость от вазопрессоров, 195
 побочные эффекты, 196
 проницаемость капилляров, 253
 септический шок, 253
 терапия, 235, 239, 240
 у недоношенных детей, 187
 Гипербилирубинемия, 276
 Гиперкалиемия, 70, 230, 237
 Гиперплазия коры надпочечников, 13
 Гипертензия
 артериальная
 как побочное действие допамина, 190
 синдром системного воспалительного ответа, 251 *см. также* Артериальное давление; Гипотония; Легочная гипертензия, новорожденных
 персистирующая; Синдром, системного воспалительного ответа у матери, 77
 легочная, 113–115, 125, 185, 187, 209, 237, 251, 261, 297, 308, 394
 новорожденных персистирующая, 113, 121, 125, 127, 309
 Гиперэхогенное повреждение паренхимы, 279
 Гиповолемия, 6, 31, 121, 151, 181, 185–189, 201, 202, 252, 292, 308, 376, 464
 Гипогликемия, 35, 230
 Гипокапния, 75, 150, 276, 278
 Гипоксемия плода, 9, 367
 Гипоксически-ишемический инсульт, 200, 237, **цветная вкладка (рис. 7–5)**
 Гипоксия
 мембранный потенциал гладкомышечных клеток, 28, 29
 тканевая, 11, 28, 70, 151, 152, 181, 210, 250
 Гипонатриемия, 230, 235
 Гипоплазия легких, 261, 262, 394
 Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, 14, 231

- Гипотония**
 артериальная, резистентная
 к вазопрессорам, 17, 229, 230, 234, 240
 гиповолемия, 6
 лечение, 189, 300, 305
 неврологическая патология, 279–286
 нервно-психические исходы, 185
 определение, 172
 острая гипокания, 75
 открытый артериальный проток, 214
 патогенез, 6
 перивентрикулярная лейкомаляция, 276
 синдром
 системного воспалительного ответа, 252
 фето-фетальной трансфузии, 462
 системный кровоток, 172
 смертность, 279–286
 у новорожденных с очень низкой
 массой тела, 172 *см. также*
 Артериальное давление
 уровни, 173
- Глюкокортикостероиды**
 геномный механизм, 239
 рецепторы, 239
 терапия, 178, 240
 экспрессия адренергических рецепторов,
 195, 196
 эффекты, 13
- Головной мозг**
 врожденные структурные аномалии, 341
 компенсаторная защита, 333, 340, 392
 кровотока *см. Мозговой кровотока*
 масса, 40
 периваскулярное пространство, 35
 повреждение в неонатальном периоде,
 33, 158, 160, 343
 развитие, 68, 273, 335, 339, 340
 у недоношенных детей, поражение, 274,
 341
 электрическая активность коры, 4
- Гормон кортикотропин-рилизинг**, 14, 232,
 235, 239
- Гормональная заместительная терапия**, 15,
 196
- Грыжа диафрагмальная врожденная**, 16, 261
- Д**
 Движение стенок желудочка, 123
 Двухнаправленное шунтирование, 113, 114,
 174, 179, 211 *см. также* Шунтирование/
 анастомоз
 Дексаметазон, 78, 187, 231, 235, 276
 Дети недоношенные *см. Недоношенные*
 дети
- Дефект**
 аортолегочной перегородки, 433
 межжелудочковой перегородки, 325, 327,
 431
 межпредсердной перегородки
 атриосептостомия, 408, 410
см. также Врожденная сердечно-
 сосудистая мальформация;
 Врожденный порок сердца
 влияние на сердечно-сосудистую
 систему, 212, 363
 неврологические нарушения, 343
 распространенность, 325, 327
- Дефицит минералокортикостероидов**, 13
- Дисплазия бронхолегочная**, 15, 178, 211,
 236, 292, 307
- Дистопия сердца**, 261 *см. также*
 Врожденная сердечно-сосудистая
 мальформация
- Дистресс плода**, 42
- Дистресс-синдром респираторный**, 51, 75,
 179, 181, 210, 264, 283, 287, 296, 304, 308
- Диурез**
 как способ оценки кровотока, 4, 69, 90, 260
 сердечно-сосудистые нарушения, 181
- Диффузно-тензорная магнитно-
 резонансная томография**, 157, 158,
 цветная вкладка (рис. 7–2)
- Добутамин**
 артериальная гипотония
 у новорожденных с очень низкой
 массой тела, 187, 191
 дисфункция миокарда у новорожденных
 с очень низкой массой тела, 199
 влияние на сердечно-сосудистую
 систему, 191, 296
 механизм действия, 297
 применение у недоношенных детей, 301
 сердечно-сосудистые эффекты
 у новорожденных, 192
- Дофамин**, 5
 артериальная гипотония
 у новорожденных с очень низкой
 массой тела, 187, 190
 влияние на сердечно-сосудистую
 систему, 190, 295
 механизм действия, 191, 295
 недоношенные дети, 179, 190, 293, 298,
 302, 303
 побочные эффекты, 190
 тахифилаксия, 191
 у детей с нарушениями работы сердца, 186
- Доплерография ультразвуковая**
см. Ультразвуковая доплерография

- Доставка кислорода к головному мозгу, 144, 145 *см. также* Экстракция кислорода, фракционная церебральная
- Дренаж легочных вен тотальный аномальный, 440–442, 453, 454
- Дуга аорты, перерыв, 325, 327, 328, 341, 343, 365, 393, 437
- Ж**
- Желудочек единственный, 327, 338, 351, 352, 363, 373, 398, 415, 421, 428, 443
- Желудочно-кишечный тракт, заболевания, 266
- З**
- Заболевания желудочно-кишечного тракта, 266
- Закон
- Бэра–Ламберта, 134
- Старлинга, 75, 221
- Заместительная гормональная терапия, 15, 196
- И**
- Ибупрофен, 29, 37, 39, 188, 290, 292
- Изопротеренол, 294, 297
- Иммунный ответ, 239
- Ингибиторы циклооксигеназы, 290
- Индекс
- оксигенации, 95, 97
- тканей, 97, 98, 136, 152
- пульсации, 91, 92, 216, 333, 334, 339, 340
- резистентности, 91, 92, 333–335
- Индометацин
- для закрытия артериального протока, 188, 290, 431
- индуцибельная синтаза оксида азота, 250
- кровоток
- в кишечнике, 218
- в чревной артерии, 217–221
- мозговой, 29, 36, 217
- Индоцианин зеленый, 96
- Индукцибельная синтаза оксида азота, 12, 17, 250
- Инотропы, 189
- Инсульт гипоксически-ишемический, 200, 237, *цветная вкладка (рис. 7–5)*
- Интерлейкин, 199, 234, 239, 247, 249, 252
- Инфузионная терапия, 292, 293
- Инфузия альбумина, 294
- Искусственная вентиляция легких
- высоочастотная, 75
- Ишемия
- вызванная гипоксией, 35
- миокарда, 213, 432
- порог, 25, 172, 184
- церебральная, 37, 98, 145, 343
- К**
- Кальмодулин, 10, 32
- Кальциевые каналы L-типа, 8
- Кальций внутриклеточный, 10, 28, 240, 250
- Кальций-зависимые K^+ -каналы, 28, 29
- Капилляр
- время наполнения, 4, 52, 71, 72, 78, 90, 107, 180, 199, 261, 290
- градиент парциального давления кислорода, 24
- проницаемость, 253
- сеть, 24
- шок, 4
- Кардиомиопатия, 10, 306
- Кардиохирургия
- влияние пренатальной диагностики, 403
- гемодилюция во время искусственного кровообращения, 348
- дефект
- аортолегочной перегородки, 433
- межжелудочковой перегородки, 431
- история, 427, 428
- коарктация аорты, 435
- кровообращение
- механическая поддержка, 442–445
- остановка, 348
- нервно-психические исходы, 350–352
- мониторинг, 344–346
- общий артериальный ствол, 432
- открытый артериальный проток, 431, 432
- перерыв дуги аорты, 437
- синдром гипоплазии левых отделов сердца, 438, 441
- системно-легочный анастомоз, 428–431
- стеноз легочной артерии, 433
- стратегия коррекции кислотно-основного баланса, 346
- суживание легочной артерии, 428
- тотальный аномальный дренаж легочных вен, 440
- транспозиция магистральных артерий, 440
- у плода, 373, 374
- Катетеризация
- пупочной артерии, 7, 53, 57, 62, 181, 281
- сердца
- атриосептопластика, 410, 412, 413
- баллонная септостомия, 408
- дефект межпредсердной перегородки, 408, 412
- история, 407, 408

- ножевая атриосептостомия, 411
 спиральная эмболизация сосудов, 421
 эндоваскулярные стенты, 423
- Катехоламин
 метаболизм, 195, 239
 продукция, 31
- Кислород
 взаимосвязь доставки и потребления, 151
 доставка, 143, 146, 147, 151
 недостаточное поступление, 25
 потребление, 146, 151
 сатурация, 147, 182 *см. также* Гемоглобин
 экстракция, 24, 25
- Кислота мефенаминовая, 220
- Кислотно-основное буферирование,
 метод α -STAT, 346
- Кислотно-основной баланс, нарушение, 238
- Клетки эндотелиальные, 12, 30
 синтез оксида азота, 12, 252
- Коарктация аорты, 325, 327, 341, 363, 366,
 399, 421, 422, 435–437, 451
- Коммуникантные артерии, 26, 30, 36
- Компьютерная томография
см. Томография, компьютерная
- Кортизол
 влияние на гемодинамику, 76
 надпочечниковая недостаточность, 15
 продукция, 231, 236, 238
- Кортикостероиды
 влияние на сердечно-сосудистую
 систему, 239, 380
 иммунный ответ, 239
 ингибирование продукции
 простаглицлина, 195
 негеномный механизм, 239
 недоношенные дети с артериальной
 гипотонией, 304, 305
 регуляция адренергических рецепторов,
 31
 стрессорный эффект, 239
 терапия, 239
- Кортикотропин-рилизинг-гормон, 14, 232,
 235, 239
- Креатинфосфат, 23
- Крестцово-копчиковая тератома, 265, 266
- Кривая Старлинга, 121, 213
- Кровоизлияние
 внутрижелудочковое, 75, 211, 218, 279
 родовое, 178
 легочное, 301, 306
 открытый артериальный проток, 211
 перивентрикулярное
 и интравентрикулярное, 184, 198,
 273–276, 288, 289, 293
- подапоневротическое, 178
 у новорожденных с очень низкой массой
 тела, 178
 фето-материнская трансфузия, 178
- Кровообращение маточное, 9, 42
- Кровоток
 в верхней мезентериальной артерии, 217
 в верхней полой вене, 8, 93, 119, 120, 173,
 180, 212, **цветная вкладка (рис. 5–18)**
 в желудке и тонком кишечнике, 39
 в органах, 23, 42, 216–221, 287
см. также специфические органы
 верхняя часть тела, 40, 41 *см. также*
 Артериальное давление; Сердечный
 выброс; Шунтирование/анастомоз
 измерение *см.* Мозговой кровоток,
 оценка клиренса ^{133}Xe ; Томография,
 магнитно-резонансная; Ультразвуковая
 доплерография
 мозговой *см.* Мозговой кровоток
 нижняя часть тела, 40
 периферический, 73, 138, 141–143, 145
 ретроградный диастолический, 112, 217,
 219, **цветная вкладка (рис. 5–9)**
 системный *см.* Системный кровоток
 фетальный, 332–335 *см. также*
 Врожденная сердечно-сосудистая
 мальформация; Врожденный порок
 сердца
- Л**
- Лактат в сыворотке крови, 44, 70, 180, 181,
 200
- Лактат-ацидоз
 адреналин, 194
 гипоксия, 28
 гипотония, 224
 дифференциальная диагностика, 70
 как показатель кровотока, 90
 перфузия органов, 4
 шок, 4, 260, 261
см. также Ацидоз, метаболический;
 Ацидоз, с нормальной анионной
 разницей
- Левый желудочек
 выброс, 117, 118, 177, 212, 213, 238
см. также Выброс из правого
 желудочка
 выходной отдел, 337, 359
 конечный размер, 120, **цветная вкладка
 (рис. 5–3)**
 напряжение стенки, 122, 176, 300
- Легкие
 гипоплазия, 261, 262, 394

- расправление и преднагрузка, 175
см. также Легочная артерия
- Легочная артерия
 атрезия, 325, 343, 347, 363, 372, 376, 403, 420, 433, 434, 467–470
 давление, 114–116, 209
 диаметр, **цветная вкладка (рис. 5–17)**
 магнитно-резонансная ангиография, 451
 максимальная скорость потока при доплерографии, 115, 116, **цветная вкладка (рис. 5–14)**
 скорость кровотока, **цветная вкладка (рис. 5–22)**
 сопротивление *см.* Сопротивление сосудистое, легочное
 стеноз, 433–435
 суживание 428–431
 термодилуция, 182 *см. также* Легочная гипертензия
- Легочная гипертензия, 113–115, 125, 185, 187, 209, 237, 251, 261, 297, 308, 394
 новорожденных персистирующая, 113, 121, 125, 127, 309
- Легочное кровотечение, 306
- Лейкомаляция перивентрикулярная
см. Перивентрикулярная лейкомаляция
- Лузитропы, 189
- М**
- Магистральные артерии, транспозиция
см. Артерия(и), магистральные, транспозиция
- Магнитно-резонансная ангиография
см. Ангиография магнитно-резонансная
- Магнитно-резонансная спектроскопия протонная *см.* Спектроскопия, магнитно-резонансная протонная
- Магнитно-резонансная томография
см. Томография, магнитно-резонансная
- Мальформация
 артериовенозная, 264
 кистозно-аденоматозная врожденная, 263
 сердечно-сосудистая врожденная аномалии кардиотипа, 393
 встречаемость, 323, 325
 генетическая, 328
 пренатальная диагностика, 327
 синдром CHARGE, 393
 синдром VACTERL, 393 *см. также* Врожденный порок сердца; Кардиохирургия; специфические пороки и синдромы хирургическое вмешательство *см.* Кардиохирургия
- Маточное кровообращение, 9, 42
- Медиаторы воспалительные, 234, 241
- Межпредсердная перегородка, 113, 332, 358, 396, 408–414, 438, **цветная вкладка (рис. 5–11)** *см. также* Дефект, межпредсердной перегородки
- Метаболизм анаэробный, 25, 181
- Метаболический ацидоз *см.* Ацидоз, метаболический
- Метод α -СТАТ кислотно-основного буферирования, 346
 времени пролета, 137
 оценки клиренса ^{133}Xe , 35, 40, 92, 95, 101, 150, 163, 173
- Мефенаминовая кислота, 220
- Миаринон, 187, 189, 194, 199, 302, 309
- Минералокортикостероиды, дефицит, 13
- Миозинкиназа, 10
- Миокард
 дисфункция, 6, 8, 192, 197, 223, 260
 изменения в процессе развития, 213
 индекс Tei, 468, 469 *см. также* Сердце незрелый, 8, 68, 174
 оценка при магнитно-резонансной томографии, 456
 сократимость, 121
 функциональные различия, 8
- Мозг головной *см.* Головной мозг
- Мозговой кровоток
 ауторегуляция, 4, 5, 33–38, 44, 173, 183, 249, 334, 339, 344, 347
 врожденный порок сердца, 335–341
 измерение с помощью БИК-спектроскопии, 141–146
 метод Кети–Шмидта, 100
 открытый артериальный проток, 217
см. также Открытый артериальный проток
 оценка клиренса ^{133}Xe , 147
 перивентрикулярное кровоизлияние, 288
 при раннем перивентрикулярном и интравентрикулярном кровоизлиянии, 275
 серийное исследование среднего артериального давления, 5
 углекислый газ, 35
- Мутации генов, 328, 364
- Н**
- Надпочечники, 13, 30, 193, 231, 232, 236
- Надпочечниковая недостаточность
 абсолютная, 14, 195
 относительная, 196

- диагностические критерии, 231, 232
 история, 229
 лечение, 239, 240
 механизмы, 231, 232
 признаки, 13, 230
 продолжительность, 230
 резистентная к вазопрессорам
 артериальная гипотония, 237, 238
 симптомы, 230
 у недоношенных детей, 235–237
- Неврологическая патология врожденная, 341, 392
- Недоношенные дети
 гипоксически-ишемическое поражение, 234
 относительная надпочечниковая недостаточность *см.* Надпочечниковая недостаточность, относительная
 отсроченная перевязка пуповины, 290, 291
 поражение головного мозга, 274
 см. также Головной мозг, повреждение в неонатальном периоде
 респираторная поддержка, 75 *см. также* Новорожденный с очень низкой массой тела
- Нейропептид гамма, 32
- Некроз церебральный, 343
- Некротизирующий энтероколит, 211, 220, 267, 288, 301, 304–306
 гипоперфузия кишечника, 217
 инфузионная терапия, 293
 открытый артериальный проток, 211
 патогенез, 268
 частота, 220, 221
- Непрерывно-волновая доплерография *см.* Ультразвуковая доплерография, непрерывно-волновая
- Нисходящий отдел аорты, 26, 40, 111, 126, 418, 421, 429, 435, 437
- Новорожденный с очень низкой массой тела
 адаптация к внеутробной жизни, 44
 артериальное давление, 5, 73, 176
 вазодилатация, 199
 вентиляция легких с положительным давлением, 178
 восполнение объема жидкости, 188
 см. также Инфузионная терапия
 гемодинамика в переходный период, 124, 174
 гипотония, 16, 172
 дисфункция миокарда, 176, 197
 заккрытие овального окна, 175
 интенсивная терапия, 183
 кровоизлияние, 186
 нарушение гемодинамики, 171, 172, 180, 186, 187, 197, 201
 открытый артериальный проток, 74, 175, 186 *см. также* Открытый артериальный проток
 относительная надпочечниковая недостаточность, 178, 195
 сепсис, 180
 система гипофиз–надпочечники, 14
 хориоамнионит, 199
 шок, 185–187, 189, 190
 шунт, 53 *см. также* Шунтирование/анастомоз
- Ножевая атриосептостомия, 411, 412
- Норадреналин
 влияние на сердечно-сосудистую систему, 297
 продуцирование симпатическими нервными окончаниями, 30
- О**
- Общий артериальный ствол, 325, 327, 341, 347, 363, 365, 391, 432
- Овальное окно
 взаимосвязь с артериальным протоком, 175, 182
 визуализация, **цветная вкладка (рис. 5–11)**
 водянка плода, 403
 заккрытие, 175, 395, 396, 403
 изменения в процессе развития, 113, 114
 катетеризация сердца, 409, 410, 414, 417
 открытое, 182, 212, 261, 409, 410, 417, 438, 440
 шунтирование справа налево, 43, 113, 114, 183, 261, 332, 334, 358, 438, 440, 472
- Окклюзия венозная, 34, 103, 138
 частичная, 138, 139, 147, 148
- Оксид азота
 воспалительный ответ, 250
 ингаляция, 253, 263, 307
 механизм действия, 30
 продукция, 12, 28, 29
 сепсис, 250
 септический шок, 11, 250
 синтез, 250
 токсичность, 250
 у недоношенных детей, 307
- Оксиметрия луковичы яремной вены, 136
- Олигурия, 4, 63, 69, 70, 180, 235, 238, 292, 296, 464
- Омфалоцеле, 266
- Оптоды, 138, 140
- Опухоли
 крестцово-копчиковая тератома, 377

- сердца, 456, 457
сосудистые, 264
Отек, 175, 188, 211, 252, 267
Открытый артериальный проток
адаптация сердечно-сосудистой системы, 212
артериальное давление, 74, 179, 214
бронхолегочная дисплазия, 211
визуализация, 111, 452, **цветная вкладка (рис. 5–7, 5–8)**
гемодинамически значимый, 209–224
гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, 15
двунаправленное шунтирование
через, 114 *см. также* Двунаправленное шунтирование
диагностика, 125, 179, **цветная вкладка (рис. 5–5)**
закрытие, 174, 185, 209
кардиогенный шок, 10
кровоток, 183, 209, 216, 220, **цветная вкладка (рис. 5–9, 5–10)**
отсеченная перевязка пуповины, 294
перивентрикулярная лейкомаляция, 211
перфузия органов, 216–221
распространенность, 325
связь с овальным окном, 175
симптомы, 211, 212
смертность и заболеваемость, 211
у новорожденных с очень низкой массой тела, 74, 186
ударный объем, 213
феномен обкрадывания, 40, 74, 211–216, 221, 223, 268
функциональная эхокардиография, 126
функция сердца после перевязки, 221
хирургическое лечение, 431, 432
шунтирование слева направо
см. Шунтирование/анастомоз, слева направо
- П**
Паренхима, повреждение гиперэхогенное, 279
Парциальное давление углекислого газа, влияние на тонус сосудов, 28, 29
Пептид
вазоинтестинальный, 32
предсердный натрийуретический, 10
Перерыв дуги аорты, 325, 327, 328, 341, 343, 365, 393, 437
Перивентрикулярная лейкомаляция, 38, 163, 164, 185, 193, 211, 217, 274–288, 291, 293, 296, 298, 299, 301, 305–308
кистозная, 274, 277, 282–284, 286
Перивентрикулярное белое вещество, 34, 38, 158, 184, 274
Пероксинитрит, 250
Перфорация кишечника, 187, 220, 306
Печень
кровоток, 39
масса, 40
Плато ауторегуляции, 33, 184
Плацента
воспаление, 248
отслойка, 6
предлежание, 51
Плетизмография, 35, 103, 146
Плотность эхо-сигналов
перивентрикулярная, 274, 286
Пневмоторакс, 78, 185, 278, 286
Положительное давление в конце выдоха, 75, 178, 179, 196
Порок сердца врожденный
см. Врожденный порок сердца
Преднагрузка
искусственное кровообращение, 378
крестцово-копчиковая тератома, 378
определение, 175
сердечный выброс, 171, 212–214
синдром фето-фетальной трансфузии, 376, 464 *см. также* Преднагрузка
системное сосудистое сопротивление, 8, 222
сократимость миокарда, 121
у недоношенных детей, 176
Постоянное положительное давление в дыхательных путях, 75, 179
Потеря жидкости через кожные покровы, 6, 189
Почки
кровоток, 38
масса, 40 *см. также* Надпочечниковая недостаточность
эктопия, 394
Преднагрузка
врожденная кистозно-аденоматозная мальформация, 378
определение, 175
открытый артериальный проток, 211, 212, 221
расправление легких, 175, 176
сердечный выброс, 6, 123, 171, 175, 223
синдром фето-фетальной трансфузии, 376, 464 *см. также* Постнагрузка
сократимость миокарда, 121
шунтирование, 110
Простаноиды, 12, 29, 30

Простациклин, 12, 17, 68, 180, 195, 240, 252
 Проток артериальный открытый
см. Открытый артериальный проток
 Пульсовое давление *см.* Артериальное
 давление, пульсовое
 Пульсоксиметрия, 9, 131, 141, 142, 148, 263
 Пуповина
 выпадение, 6
 обитие вокруг шеи, 6, 178, 188, 200, 201
 окклюзия, 9, 376
 перевязка, 291, 290, 294, 311
 разрыв сосудов, 6
 хирургическое вмешательство у плода, 373

Р

Ренин-ангиотензиновая система, 43, 191,
 376, 464 *см. также* Ангиотензин II
 Респираторный дистресс-синдром, 51, 75,
 179, 181, 210, 264, 283, 287, 296, 304, 308
 Ретикулум саркоплазматический, 7, 8, 11,
 13, 194
 Рефлекс «нырлящика» фетальный, 20, 25,
 31
 аэробное погружение под воду, 42
 видоизмененная реакция, 43
 реакция на гипоксию, 42
 Рецепторы адренергические
 апрегуляция, 232
 даунрегуляция, 16–18, 295
 добутамин *см.* Добутамин
 кортикостероиды, 31

С

Саркоплазматический ретикулум, 7, 8, 11,
 13, 194
 Сатурация гемоглобина кислородом
 в венозной крови, 131, 138 *см. также*
 Экстракция кислорода, из крови
 Сепсис
 влияние на сердечно-сосудистую
 систему, 310
 летальность, 247
 общее периферическое сосудистое
 сопротивление, 44
 частота, 247
 Сердечная недостаточность хроническая,
 224, 264, 415
 Сердечно-сосудистая внутриклеточная
 сигнальная система, 195
 Сердечные тропонины, 9
 Сердечные ферменты, 9
 Сердечный выброс
 врожденные мальформации сердца, 308,
 376, 378, 418, 428, 434, 444, 470

измерение, 180, 377
 нарушение кровообращения, 182
 определяющие показатели, 171, 212
 основные факторы, 176
 перевязка открытого артериального
 протока, 221
 распределение
 при неонатальном шоке, 43 *см. также*
 Синдром, низкого сердечного
 выброса
 при фетальном рефлексе
 «нырлящика», 42
 у здорового новорожденного, 40
 Сердце
 врожденная диафрагмальная грыжа, 261
 выходной отдел левого желудочка, 337,
 359
 единственный желудочек, 327, 338, 351,
 352, 363, 373, 398, 415, 421, 428, 443
 клапаны, 454, 471
 масса, 40 *см. также* Врожденная
 сердечно-сосудистая мальформация;
 Врожденный порок сердца; Сердечный
 выброс; Хроническая сердечная
 недостаточность
 межпредсердная перегородка
см. Дефект, межпредсердной
 перегородки; Межпредсердная
 перегородка
 модель, **цветная вкладка (рис. 5–2)**
 опухоли, 456, 457
 оценка структуры, 108, 109, 263
 порок *см.* Врожденный порок сердца
 плода
 карiotипирование, 364
 пороки *см.* Врожденная сердечно-
 сосудистая мальформация;
 Врожденный порок сердца
 хирургия *см.* Кардиохирургия
 эхокардиография, 360 *см. также*
 Эхокардиография
 сократимость, 175, 185, 188
 хирургия *см.* Кардиохирургия
 частота сердечных сокращений, 71
см. также Тахикардия
 Силденафил, 263, 309
 Синдром
 Вильяма, 341
 гетеротаксии, 399, 454
 гипоплазии левых отделов сердца,
 326–329, 333, 335, 336, 371, 438–441
 низкого сердечного выброса, 194
см. также Сердечный выброс
 полиорганной недостаточности, 248

- системного воспалительного ответа
клеточные механизмы, 249–251
легочная гипертензия, 251
лечение, 252
неонатальный шок, 249–251
причины, 248
характеристики, 247
см. также Воспаление
- Тернера, 328, 341
- фето-фетальной трансфузии
влияние на сердечно-сосудистую систему, 464, 466–470
диагностика, 461
кровопотеря, 178
лечение, 473
определение, 467, 469–473
патофизиология, 463
признаки, 461, 463, 470, 472, 473
частота, 462
- Синтаза оксида азота
индуцибельная, 12, 17, 250
эндотелиальная, 12
- Синтез оксида азота клетками эндотелия, 12, 252
- Системное сосудистое сопротивление
см. Сопротивление сосудистое, системное
- Системный кровоток
время наполнения капилляров, 180
врожденный порок сердца, 43
гиперкалиемия, 70
изменения после рождения, 182, 183
измерение, 125 *см. также*
Ультразвуковая доплерография
метаболический ацидоз, 181
открытый артериальный проток, 216
оценка, 8
сердечный выброс, 3, 53, 117
у недоношенных детей, 119, 120, 125, 171, 172, 182, 183, 186, 187, 197–199, 294, 300, 302, 307
шунтирование, 113, 118, 174, 438
см. также Шунтирование/анастомоз
см. также Кровоток, в верхней полой вене
- Системный сосудистый тонус
см. Сосудистый тонус, системный
- Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, 121, 122, 176
- Сократимость сердца, 175, 185, 188
- Сопротивление сосудистое
коммуникантные артерии, 26
легочное, 110, 121, 174, 187, 201, 209, 259, 302, 307, 432, 441
патологическое, 376, 379, 432, 464–466
- системное
в перинатальном периоде, 44, 171, 186, 187, 196, 197, 223, 311
вмешательства, 192, 193
гипердинамический шок, 237
допамин, 295, 300
сепсис, 310
сердечный выброс, 179
синдром фето-фетальной трансфузии, 464, 465
у новорожденных с очень низкой массой тела, 180, 199
хориоамнионит, 248, 249
шок, 259, 289
церебральные артерии, 333, 339
- Сосудистый тонус
мембранный потенциал гладкомышечных клеток, 29
регуляция, 10, 26
системный, 6 *см. также* Сопротивление, сосудистое, системное
эйкозаноиды, 11
эндотелиальная синтаза оксида азота, 12
- Спектроскопия
близкая к инфракрасной
анемия, 144
воспроизводимость результатов измерений и проверка достоверности, 96
длина траектории света, 94, 134
допущения, 96
и геометрия головы, 94
измерение
потребления кислорода, 97, 146
физиологических параметров, 137
индекс оксигенации тканей, 97
индикаторы, 95, 142
метод
непрерывных волн, 133, 136, 138, 141
частотных диапазонов, 133, 137
механизм, 93, 131
мозговой кровоток, 95
объем, 138, 198
уровень сатурации кислородом, 97, 140, 143
хромофоры, 132, 134, 138
- магнитно-резонансная протонная
количественная, 160, 162
одновоксельная, 161
с короткой задержкой эхо-сигнала, 162
- Спин-маркировка артериальная, 160, 162, 163
- Ствол артериальный общий, 325, 327, 341, 347, 363, 365, 391, 432

- Стеноз критический
 аортальный, 363, 412–414, 416, 434, 438
 клапана легочной артерии, 418, 419
- Стероиды
 антенатально, 76, 77
 постнатально, 287, 288, 304
- Суживание легочной артерии, 428–431
- Сурфактант
 дефицит, 178, 179
 терапия, 75, 76, 238
- Т**
- Тахикардия, 69, 71, 188, 189, 192, 299, 360, 400–402, 431, 466
- Тахипноз, 69, 247, 432, 441
- Температура тела центральная
 и периферическая, разница, 4, 72, 90, 261
- Терапия
 заместительная гормональная, 15, 196
 инфузионная, 292, 293
- Тератома крестцово-копчиковая, 265, 266
- Тетрада Фалло, 325–328, 332, 333, 336, 337, 339, 343, 352, 363, 365, 394, 420, 451, 454
- Томография
 компьютерная
 со стабильным ксеноном, 89, 102, 103
 эмиссионная однофотонная, 34, 89, 102
- магнитно-резонансная
 гетеротаксия, 454
 диффузно-тензорная, 157, 158, **цветная вкладка (рис. 7–2)**
 достоверность, 457
 дуги аорты, 452
 изменения потока
 качественные, 99
 количественные, 99, 160
 контрастное усиление, 160
 кровотока, 457
 миокард, 456
 новорожденных, 157, 458
 протонная магнитно-резонансная спектроскопия
 одновоксельная, 161
 с короткой задержкой эхо-сигнала, 162
 основы метода, 98
 с контрастным усилением, 160, **цветная вкладка (рис. 7–5)**
 совместимый инкубатор, 159
 сосудистой системы легких, 451
 трудности, 157, 450
 функциональная, 164
 позитронная эмиссионная, 89, 103, 145
- Тонус сосудистый *см.* Сосудистый тонус
- Тотальный аномальный дренаж легочных вен, 440–442, 453, 454
- Транспозиция магистральных артерий, 326, 332, 333, 336, 350, 352, 364, 390, 392, 399, 408, 420, 440
 нервно-психическое развитие, 350
 хирургическое вмешательство, 440, 441
- Трикуспидальная регургитация, поток, 114, 115, 127, **цветная вкладка (рис. 5–14)**
- Трисомия по 21-й хромосоме, 341, 364, 393
- Тропонины сердечные, 9, 213
- У**
- Ультразвуковая доплерография
 М-режим, **цветная вкладка (рис. 5–3)**
 в отделениях интенсивной терапии новорожденных, 107, 109
 измерение кровотока, 91, 118, 122, 123, **цветная вкладка (рис. 5–4, 5–12, 5–19, 5–20, 5–21)**
 импульсно-волновая, 109
 история, 91
 непрерывно-волновая, 91, 109, 131, 139, 141
 объемные измерения, 92, 93
 показатели функции миокарда, 120
 положение датчика, 112, 116, 117, 124
 принцип Доплера, 91, 108
 структура сердца, **цветная вкладка (рис. 5–1, 5–2)**
 тканевая, 123, 222, **цветная вкладка (рис. 5–21)**
 цветовое картирование, 109, 111, 125, 265, **цветная вкладка (рис. 5–4, 5–12, 5–19, 5–20, 5–21)**
- Уравнение Бернулли, 108, 114, 115
- Ф**
- Фактор
 активации тромбоцитов, 248
 некроза опухоли α , 12, 234, 247, 251
- Феномен обкрадывания, 40, 74, 212, 216, 217, 221, 224, 268, 347
- Ферменты сердечные, 9
- Фето-материнская трансфузия, 6
- Фракция
 выброса, 120
 укорочения, 120, 126, 176, 199
- Х**
- Хирургия
 плода, 373
 внутриматриотическое ультразвуковое исследование, 381

врожденная диафрагмальная грыжа, 375
 врожденная кистозно-аденоматозная
 мальформация, 378
 искусственное кровообращение, 379
 крестцово-копчиковая тератома, 377
 синдром фето-фетальной трансфузии,
 376 *см. также* Кардиохирургия
 сердца *см.* Кардиохирургия
 Хориамионит, 186, 197, 199, 248, 276, 283
 Хроническая сердечная недостаточность,
 224, 264, 415

Ц

Цветовая доплерография
см. Ультразвуковая доплерография,
 цветное картирование
 Церебральный некроз, 343
 Циклический аденозинмонофосфат, 31, 194
 Циклический гуанозинмонофосфат, 10
 Циклооксигеназа, ингибиторы, 290
 Цитокины, 12, 35, 231, 234, 239, 247, 251
 провоспалительные, 239, 247, 248, 251

Ш

Шок
 аритмия, 10
 воспаление, 252, 253
 гипердинамический, 237
 диагностика, 260
 заболевания желудочно-кишечного
 тракта, 266
 кардиогенный, 10
 компенсированная фаза, 3, 4, 69, 70, 174,
 182, 259, 260, 289, 311
 новорожденные с хирургической
 патологией, 261
 обратимый при применении
 гидрокортизона, 240
 определение, 4, 259, 260
 основные этиологические факторы, 6
 патогенез, 4, 11, 260
 с низкой системной перфузией, 237
 у новорожденных с очень низкой массой
 тела, 180–183
 фазы, 4, 69, 259, 260
 Шунтирование/анастомоз
 Блядока–Тауссиг, 323, 418–420, 428, 430,
 434, 439

двунаправленное, 113, 114, 174, 179, 211
 оценка, 112, 113, 125 *см. также*
 Ультразвуковая доплерография,
 измерение кровотока
 предсердное, 113, 114, 174, 175, 409, 418
 слева направо, 110–118, 125–128, 174, 183,
 201, 202, 210, 217, 219, 221, 238, 395, 428,
 431–433
 справа налево, 115, 116, 174, 183, 210, 224,
 252, 261, 309, 433 *см. также*
 специфические поражения и синдромы
 через проток
 в первые часы после рождения, 174
 показатели, 114, 212, 309
 сократимость миокарда, 121
 ультразвуковое измерение, 111

Э

Эйкозаноиды, 11, 248
 Экстракция кислорода
 из крови, 24
 фракционная церебральная
 анемия, 144
 выброс из левого желудочка, 151, 278
 гипотония, 150
 доставка кислорода, 151
 концентрация гемоглобина, 143
 определение и подсчет, 148
 патологическая, 5
 углекислый газ в артериальной крови,
 149
 у недоношенных детей, 149, 150
 Эндотелиальная синтаза оксида азота, 12
 Эндотелиальные клетки, 12, 30
 синтез оксида азота, 12, 252
 Эндотелин-1, 32, 251
 Эндотоксин, 12, 250
 Энтероколит некротизирующий
см. Некротизирующий энтероколит
 Эстремально низкая масса тела, дети, 5, 6,
 14, 62, 65, 173, 196, 198
 Эхокардиография, 91, 107, 119, 123, 126,
 182, 197, 253, 265, 273, 360, 361, 381, 389,
 407, 413, 449 *см. также* Ультразвуковая
 доплерография
 Эхо-сигнал, плотность, 274, 286

Научное издание

ГЕМОДИНАМИКА И КАРДИОЛОГИЯ

Научные редакторы перевода

В.А. Кокорин, А.А. Куряшов, К.С. Шведов

Перевод с английского

*А.А. Картова, В.А. Кокорин,
Д.В. Петров, И.Н. Попова*

Редактор

Н.Ф. Михайлова

Корректор

М.И. Абросимова

Верстка

А.А. Баранова, В.А. Кузнецов

Издательство ООО «Логосфера»

129085, Москва, ул. Двинцев, д. 4

тел.: (495) 689-62-64; факс: (495) 689-31-24

e-mail: mail@logobook.ru

www.logobook.ru

Подписано в печать 30.12.2014. Гарнитура «MyslC».

Формат 84×108/16. Бумага мелованная.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 53,76

World peace!

ГЕМОДИНАМИКА И КАРДИОЛОГИЯ

Проблемы и противоречия в неонатологии

Чарльз Клайман, Иштван Сери

Представленные в данном издании рекомендации содержат современную информацию по гемодинамике и кардиологии новорожденных, необходимую неонатологам в практической деятельности.

Книга служит своеобразным мостом между передовыми научными исследованиями и применением их на практике. В издании обсуждены новые темы этой области медицины и даны советы по диагностическим и лечебным стратегиям с позиций доказательной медицины. Спорные вопросы представлены таким образом, что читатель имеет возможность принять самостоятельное решение по ним в своей практической деятельности.

Издание подготовлено группой неонатологов, являющихся лидерами в своей области, что гарантирует авторитетность и доступность материала.



www.logobook.ru

Данное издание представляет собой перевод с английского оригинального издания **Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies**. Перевод опубликован по контракту с издательством «Эльзевир» (Elsevier).

Информация о новых изданиях и наименованиях на русском языке доступна на сайте издательства: www.elsevier.ru



ELSEVIER

ISBN 978-5-9657-036-9



9 785965 157036 9