

На правах рукописи

ТЕБЕРДИЕВА

Салима Омаровна

**ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПОРОКАМИ
РАЗВИТИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дегтярев Дмитрий Николаевич

Официальные оппоненты:

Кешишян Елена Соломоновна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева», Центр коррекции развития детей раннего возраста, руководитель Центра; отдел неонатологии и патологии детей раннего возраста, руководитель отделом

Харламова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, кафедра акушерства, гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры; отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста, ведущий научный сотрудник; главный специалист по неонатологии

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Доля детей с врожденными пороками развития внутренних органов по данным ВОЗ составляет 5-8% от всех живорожденных детей (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>). Больше чем половина детей этой группы нуждается в оперативном вмешательстве сразу после рождения.

У большинства пациентов с врожденными пороками развития, такими как: диафрагмальная грыжа, гастрошизис, омфалоцеле, отмечается высокая частота перинатальных поражений ЦНС. Кроме того, у детей с врожденными пороками развития внутренних органов повышена вероятность врожденных структурных нарушений мозга [Gerda van Wezel-Meijler G, 2010].

Среди факторов, негативно влияющих на структуру и функцию ЦНС у детей с ВПР можно выделить: тяжелые нарушения центральной гемодинамики, вследствие острой кровопотери и гиповолемии, врожденные и неонатальные инфекции, побочные действия лекарственных препаратов, используемых для анестезии и аналгезии. Сложность объективной оценки негативного влияния анестезии и послеоперационного обезболивания связана с ограниченной информативностью клинической оценки неврологического статуса, что делает необходимым привлечение дополнительных методов инструментальной диагностики.

Учитывая, что у детей с врожденными пороками развития внутренних органов имеются предпосылки к нарушению центральной и региональной гемодинамики, актуальной является объективная оценка мозгового кровотока, посредством УЗ доплерометрии; однако вопрос об информативности данного метода в периоде новорожденности до конца не изучен [Veugac C, 2016; Wang H, 2014].

Наиболее распространенным методом визуальной диагностики структурных поражений мозга в отделениях неонатальной хирургии до настоящего времени является нейросонография. Однако его информативность зависит как от технических характеристик аппарата, так и квалификации врача-специалиста.

Одним из наиболее точных методов визуальной диагностики структурных поражений ЦНС является магнитно-резонансная томография (МРТ) [Liamne VH, 2014; Merchant JR, 2017; Eierud C, 2014]. Однако их роль и место в диагностике структурных поражений ЦНС у новорожденных с ВПР до конца не определены.

Быстрое развитие новых методов нейропротекции и интенсивной терапии требует разработки комплексного подхода к диагностике поражений и мониторингу функций ЦНС у детей с врожденными пороками развития внутренних органов, требующих раннего хирургического вмешательства.

Цель: Разработать алгоритм ранней диагностики поражений центральной нервной системы (ЦНС) у детей с пороками развития внутренних органов, требующих хирургической коррекции в неонатальном периоде.

Задачи:

1. Выявить факторы, влияющие на частоту и тяжесть перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов.

2. Изучить особенности структурных поражений мозга, выявляемых у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов с помощью нейросонографии, и разработать показания к проведению МРТ исследования головного мозга.

3. Оценить характер изменений церебрального кровотока и оксигенации головного мозга с помощью ультразвуковой доплерометрии и церебральной тканевой оксиметрии у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде.

4. Оценить эффективность различных способов послеоперационного обезболивания и степень их влияния на неврологический статус детей с врожденными пороками развития внутренних органов.

5. Разработать алгоритм ранней диагностики поражений ЦНС новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде.

Научная новизна

Впервые изучены частота, структура поражений ЦНС, а также особенности клинических проявлений, у детей с врожденными пороками развития внутренних органов, требующих хирургического вмешательства в неонатальном периоде. Определены факторы, способствующие развитию перинатальных поражений ЦНС у данной категории пациентов. На основании мониторинга церебральной оксигенации методом BISK впервые выявлена взаимосвязь между гипероксией в периоперационном периоде и тяжестью поражения ЦНС у новорожденных детей, перенесших

хирургическое вмешательство. Уточнены патогенетические варианты изменений церебрального кровотока у новорожденных с пороками развития внутренних органов в течение периоперационного периода. Проведена оценка эффективности послеоперационного обезболивания после хирургической коррекции врожденных пороков развития внутренних органов на основании шкал боли и продемонстрирована возможность персонифицированного подхода к обезболиванию в периоде новорожденности.

Практическая значимость

Разработан алгоритм ранней диагностики поражений ЦНС у детей с врожденными пороками внутренних органов в периоперационном периоде.

На основании полученных результатов улучшено качество дифференциальной диагностики первичных и вторичных поражений ЦНС у новорожденных детей; оптимизирован план клинико-диагностического обследования пациентов в условиях отделений хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Положения, выносимые на защиту

1. Значимыми факторами, способствующими поражению ЦНС у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов являются: длительное (продолжительность более 2-х часов) анестезиологическое пособие во время операции, эпизоды артериальной гипотензии в периоперационном периоде, потребовавшие назначения кардиотонической и вазопрессорной терапии, недоношенность и тяжелая асфиксия новорожденных (оценка по Апгар менее 4 баллов через 5 минут после рождения).

2. Динамическое нейросонографическое исследование новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в и пери- и постоперационном периоде выявляет структурные поражения мозга у каждого пятого ребенка; показанием к МРТ исследованию головного мозга являются: кровоизлияния различной локализации, подозрение на синус-тромбоз, подозрение на порок головного мозга, а также несоответствие неврологического статуса нейросонографическим данным.

3. Высокий уровень церебральной оксигенации в периоперационном периоде (выше 80%) у новорожденных детей ассоциирован с развитием неврологических нарушений.

4. Новорожденные дети после хирургической коррекции врожденной высокой и низкой кишечной непроходимости, гастрошизиса и диафрагмальной грыжи в послеоперационном периоде требуют длительного (более 72 часов) обезболивания последовательным применением двух и более наркотических анальгетиков.

Личный вклад автора

Автором проведена систематизация данных литературы по теме диссертации, определены цель и задачи исследования, выполнена рандомизация пациентов, удовлетворяющая критериям включения в исследование. Автор лично участвовал в проведении и интерпретации результатов клинических и инструментальных методов исследований, самостоятельно проводил статистическую обработку полученных данных. Автором лично осуществлялось оказание неотложной медицинской помощи новорожденным детям с пороками развития внутренних органов в родильном зале, интенсивная терапия в предоперационном периоде, проведение анестезии и послеоперационное выхаживание детей, написание и публикация результатов.

Апробация работы

Основные положения и материалы работы доложены на IX Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (23-25 ноября 2016 года, Москва); X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (28-30 июня, Геленджик); X Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (22-24 ноября 2017 года, Москва); XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (26-28 сентября 2018 года, Москва).

Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И. Кулакова» Минздрава России 22 декабря 2017 года.

Внедрение результатов в практику

На основании полученных результатов исследования и материалов диссертации разработан алгоритм диагностики поражений ЦНС у новорожденных с ВПР, который внедрен в клиническую практику отделения хирургии новорожденных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 7 работ, 3 из которых - в журналах, входящих в перечень ВАК.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – педиатрия. Педиатрия – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а так же разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Также соответствует области исследования согласно пунктам 1, 3, 5, 7, 8.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 21 отечественный и 71 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 9 рисунками, 1 графиком, 17 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В основе данной работы лежат результаты проспективного анализа 311 историй развития новорожденных; из них у 283 детей был выявлен врожденный порок развития (ВПР) внутренних органов, 28 новорожденных были здоровы, они составили группу контроля.

Все дети были рождены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» (НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова) Министерства здравоохранения России в период с января 2014 года до февраля 2017 года.

После рождения все дети с ВПР были переведены в отделение хирургии новорожденных, располагающее блоком реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Критерии включения:

- ✓ наличие порока развития внутренних органов.

Критерии исключения:

- ✓ наличие пренатально диагностированных врожденных пороков головного мозга,
- ✓ врожденных пороков сердца,
- ✓ недоношенные дети гестационного возраста менее 34 недель
- ✓ смерть пациента в период госпитализации.

Распределение пациентов в соответствии с типом порока развития представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов в соответствии с типом ВПР

Заболевание	Количество детей	Процентное соотношение (%)
Пороки развития почек	69	24.4
Гастрошизис	42	14.9
Пороки развития легких	32	11.3
Киста яичника	29	10.2
Атрезия кишечника	28	9.9
Врожденная диафрагмальная грыжа	24	8.5
Омфалоцеле	19	6.7
Множественные врожденные пороки развития	12	4.2
Стеноз 12-и перстной кишки	9	3.2
Атрезия пищевода	6	2.1
Лимфангиома	5	1.8
Экстрофия мочевого пузыря	5	1.8
Киста общего желчного протока	2	0.7
Атрезия гимена	1	0.3
Итого	283	100

В 83% случаев ВПР плода был впервые диагностирован в женских консультациях по месту жительства матери. После пренатально заподозренного диагноза ВПР плода, беременные женщины направлялись в НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова с целью прохождения перинатального консилиума, где проводилась верификация диагноза.

Всем пациентам при поступлении в отделение хирургии новорожденных из родильного зала проводилось: определение группы крови, резус-фактора, а так же его фенотипа, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, при проведении оперативного вмешательства в экстренном порядке в 1 сутки жизни, проводился контроль гемостазиограммы при поступлении.

К обязательным инструментальным методам обследования относились: ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, почек, сердца (эхокардиография Эхо-КГ), головного мозга (нейросонография НСГ). В случае

подозрения на врожденный порок легочной ткани или при подозрении на атрезию пищевода, кишечную непроходимость, в совокупности с другими обязательными инструментальными методами обследования при поступлении выполнялась рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости.

С исследовательской целью и по специальным клиническим показаниям были выполнены: НСГ с доплерометрией, церебральная оксиметрия, МРТ или КТ зоны хирургического интереса (в зависимости от порока развития), МРТ головного мозга.

Все пациенты в плановом порядке были консультированы детским неврологом с целью оценки неврологического статуса в динамике постоперационного периода на основании стандартизированного протокола.

При постнатальном подтверждении врожденного порока развития внутренних органов принималось решение о необходимости проведения оперативного вмешательства.

Хирургическая коррекция ВПР в неонатальном периоде была проведена 261 ребенку; в зависимости от порока развития оперативное вмешательство проводилось эндоскопически (73%) или открытым доступом (27%), под общей анестезией (83%) или под ингаляционной (17%).

Статистическая обработка полученных результатов

Компьютерная обработка данных осуществлялась на персональном компьютере (ПК) с помощью следующих программ: первичная статистическая обработка экспериментальных данных и построения графиков – Microsoft Excel из пакета MS Office 2010; основная статистическая обработка – программы StatSoft STATISTICA 13 и IBM SPSS Statistics v22; оформление диссертации и доклада – Microsoft Word из пакета MS Office 2010.

Для доказательства отличия двух выборок был использован t-критерий Стьюдента. Для сравнения двух независимых небольших выборок был использован критерий Манна-Уитни.

Для определения взаимосвязей между показателями внутри групп, использовался парный корреляционный анализ, который позволил выделить из ряда взаимосвязанных показателей наиболее информативные и удобные в работе.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления факторов риска, влияющих на частоту и тяжесть перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов, было проанализировано 243 истории развития новорожденных с ВПР внутренних органов. Из них 211 (87%) новорожденных были доношенными (37-41 (38.4+0.9) неделя), 32 (13%) - недоношенными (32-36 (35.2+1.1) недель). Распределение по полу: 117 (48%) девочек и 126 (52%) мальчиков. Дети родились с оценкой по Апгар от 2 до 9 баллов (7.2+1.8) на 1 минуте и от 5 до 9 баллов (8.3+2.0) на 5 минуте жизни, всего 16% (n=37) детей перенесли асфиксию средней степени тяжести при рождении, тяжелой – 0.8% (n=2).

81% детей требовали хирургической коррекции врожденных пороков развития (n=197), из которых 36% (n=71) детей были прооперированы в первые 4-8 часов от момента рождения, 22% (n=43) – к концу 1 суток жизни, остальные дети были прооперированы в период со 2-х до 18-х суток жизни.

Нами было проанализировано 10 наиболее частых факторов, предрасполагающих к возникновению перинатальных поражений ЦНС: перинатальная асфиксия, врожденная инфекция, недоношенность, ОНМТ, ЭНМТ, родовая травма, вакуум-экстракция плода, наложение акушерских щипцов, кесарево сечение, длительное анестезиологическое пособие при раннем хирургическом вмешательстве в периоде новорожденности, артериальная гипотензия.

С целью выявления влияния выбранных факторов риска на две группы новорожденных детей с пороками развития - с поражением ЦНС и без такового - были вычислены отношения шансов (ОШ).

Наиболее значимыми факторами риска развития перинатального поражения ЦНС явились (в порядке убывания): длительное анестезиологическое пособие (более 2 часов, сопряженное с ранним хирургическим вмешательством в периоде новорожденности) (ОШ=14; ДИ 95% 4.2-46.7), артериальная гипотензия (ОШ=12; ДИ 95% 5.2-26.3), недоношенность (ОШ=3.6; ДИ 95% 1.5-8.6), среднетяжелая и тяжелая асфиксия при рождении (ОШ=2.3; ДИ 95% 0.9-5.2), врожденная инфекция (ОШ=1.8; ДИ 95% 0.9-3.5).

Анализ неврологического статуса в группе детей с врожденными пороками развития внутренних органов показал, что наиболее часто регистрировались следующие изменения: снижение мышечного тонуса или мышечная дистония (58%, n=59), синдром

угнетения (33%, n=34). Судорожный синдром, подтвержденный по данным ЭЭГ и ЦФМ был зарегистрирован у 6% пациентов (n=6). Важно отметить, в большинстве случаев неврологические нарушения регистрировались в постоперационном периоде. Структура и динамика неврологических нарушений представлена на рисунке 1.

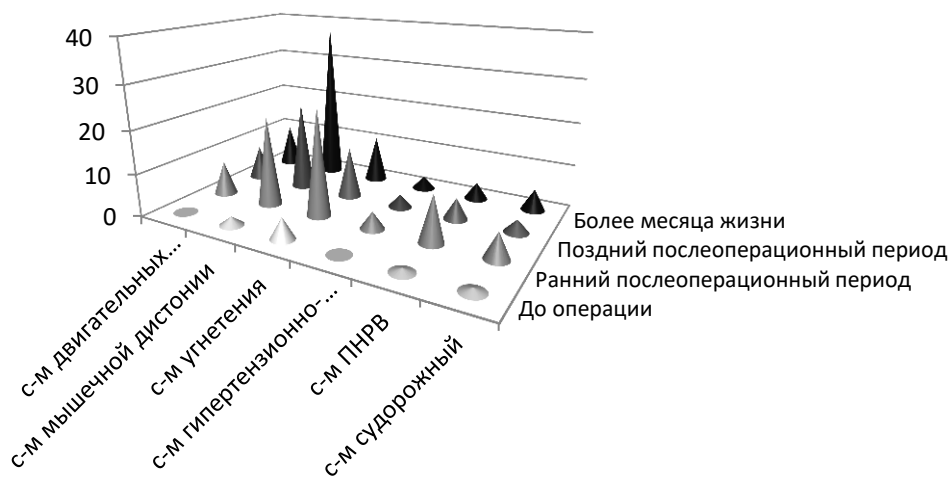


Рисунок 1 – Структура неврологических нарушений у детей с ВПП в зависимости от времени неврологического обследования

В результате комплексного неврологического и клинико-инструментального обследования детей с врожденными пороками внутренних органов было выявлено, что 42% детей имели признаки поражения ЦНС, которые более чем в половине случаев имели транзиторный характер (54%, n=55). Наиболее тяжелые и стойкие неврологические изменения имели дети с такими врожденными пороками как ВДГ, тяжелые пороки развития легких, гастрошизис, а также дети с сочетанием нескольких врожденных пороков развития внутренних органов. Наиболее вероятной причиной этого явились выраженные сопутствующие нарушения центральной гемодинамики, негативно влияющие на состояние мозгового кровотока.

МРТ исследование было проведено у 15 (6.2%) из 243 новорожденных пациентов. Сопоставление данных МРТ и НСГ у детей с клиническими признаками поражения ЦНС, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характер и частота структурных поражений головного мозга среди новорожденных с пороками развития внутренних органов выявленные по данным НСГ и МРТ головного мозга

Поражение ЦНС	НСГ		МРТ	
	Количество случаев	%	Количество случаев	%
ВЖК	42, из них:	79.2, из них:	8 (в стадии	53.3
ВЖК I	14	33.4	реорганиза	
ВЖК II	28	66.6	ции)	
ВЖК III	0	0		
Кровоизлияния (субдуральные, субарахноидальные)	3	5.6	3	20
Тромбоз церебральных синусов	1	1.8	3	20
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	1.8	1	6.7
Расширение наружных и внутренних ликворных пространств	36	67.8	8	53.3
Порок развития ГМ (агенезия мозолистого тела)	2	3.8		

Расширение наружных и внутренних ликворных пространств, в сочетании с внутрижелудочковыми кровоизлияниями различной степени тяжести, расширением субдурального пространства наблюдались чаще в группе детей с ВДГ (20%, n=15). Замедленный кровоток и перегрузка системы верхней полой вены зачастую осложнялось проявлениями внутричерепной гипертензии, внутрижелудочковыми кровоизлияниями различной степени тяжести, церебральным синус-тромбозом, структурным повреждением головного мозга, в сопровождении с клиническими проявлениями гипоксически-ишемической энцефалопатии, определяя в дальнейшем неврологический исход. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой задней мозговой артерии с поражением правой таламической области было выявлено у 1 ребенка с врожденной диафрагмальной грыжей в сочетании с коарктацией аорты, и было подтверждено как по данным НСГ, так и по данным МРТ.

Таким образом, выявление при УЗ-диагностике кровоизлияний различной локализации (исключая внутрижелудочковые), подозрений на синус-тромбозы, наличие признаков острого нарушения мозгового кровообращения служит основанием для обязательного проведения МРТ головного мозга, в то время как расширение наружных

и внутренних ликворных пространств достоверно определяется по данным НСГ и не требует дополнительного детального обследования.

С целью оценки характера изменений церебрального кровотока и оксигенации головного мозга с помощью УЗ доплерометрии и церебральной тканевой оксиметрии в периоперационном периоде, было обследовано 40 новорожденных детей с врожденными пороками развития внутренних органов. Группу контроля составили 28 здоровых новорожденных.

Дети были разделены на 3 группы: группа 1 - дети с ВПР с поражением центральной нервной системы (n=20), группа 2 – дети с ВПР без поражения центральной нервной системы (n=20), группа 3 – контрольная группа, которую составили здоровые дети, переведенные из родильного зала в отделение физиологии новорожденных (n=28). Общая характеристика групп представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Общие характеристики детей каждой из групп

	Группа 1	Группа 2	Группа контроля	P
	n=20	n=20	n=28	
	Медиана (мин-макс)			
ГВ, недели	38 (32-40)	39 (36-40)	39 (37-40)	>0.05
Масса при рождении, граммы	3519 (1620-4244)	3555 (1809-4370)	3452 (2645-4015)	>0.05
Длина, см	52 (43-59)	51 (37-55)	52 (47-55)	>0.05
Оценка по Апгар, баллы				
1 минута	6 (2-8)	7 (3-8)	8 (7-9)	>0.05
5 минута	7 (5-9)	8 (4-9)	9 (8-9)	>0.05

Средний возраст проведения оперативного вмешательства у детей из 1 группы составил: 3 ± 2.9 суток жизни, из группы 2 – 2.1 ± 6.7 суток жизни. Оперативное лечение всем новорожденным было проведено в раннем неонатальном периоде.

Колебания насыщаемости кислородом ткани мозга, выявленные после проведенной статистической обработки полученных данных, представлены в таблице №4 а, б.

Таблица 4а – Сравнение уровня церебральной оксигенации в группе 1 и группе контроля

	Правое полушарие			Левое полушарие		
	Группа 1 (%) Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	ГК (%) Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	р	Группа 1 (%) Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	ГК (%) Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	р
1 сутки жизни (до операции)	80 (79-83) [60-98]	76 (75-79) [70-91]*	0.0002	79 (79-83) [62-98]	76 (75-78) [63-81]*	0.0008
1 сутки после операции	79 (78-82) [67-99]		0.0132	80 (78-81) [67-90]		0.0052
7 сутки после операции	79 (79-80) [70-89]		0.0007	79 (78-79) [70-84]		0.0046

* здоровые дети (группа контроля) обследованы на 3-4 сутки жизни

Таблица 4б – Сравнение уровня церебральной оксигенации в группе 2 и группе контроля

	Правое полушарие			Левое полушарие		
	Группа 2 (%) Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	ГК (%) Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	р	Группа 2 (%) Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	ГК (%) Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	р
1 сутки жизни	79 (78-80) [72-89]	76 (75-79) [70-91]*	0.0046	78 (78-80) [73-88]	76 (75-78) [63-81]*	0.0176
1 сутки после операции	78 (77-79) [74-91]		0.0584	79 (77-79) [74-90]		0.043
7 сутки после операции	79 (78-79) [70-89]		0.0157	78 (77-79) [72-89]		0.0202

* здоровые дети (группа контроля) обследованы на 3-4 сутки жизни

Данные, представленные в Таблицах 4а и 4б, демонстрируют, что различия между уровнем оксигенации ткани головного мозга, выявленные между группой 1 и группой контроля по обоим полушариям на 1 сутки жизни, 1 и 7 послеоперационные сутки оказались статистически значимыми. Различия между группой 2 и группой контроля так же оказались статистически значимыми, за исключением показателя церебральной оксигенации по правому полушарию на 1 послеоперационные сутки. Следует отметить, что как в предоперационном периоде, так и на 1 и 7 сутки

постоперационного периода, уровень оксигенации ткани головного мозга у детей с ВПР оказался достоверно выше, чем у здоровых новорожденных детей. Сопоставление 1 и 2 групп не выявило достоверных различий церебральной оксигенации во всех 3 точках исследования.

При проведении доплерометрии сосудов головного мозга одним из основных показателей, был индекс резистентности передней мозговой артерии (IR ПМА). Статистический анализ не выявил достоверно значимых различий между группами 1, 2 и группой контроля ($p > 0.05$). Также не удалось выявить четкой корреляционной взаимосвязи между уровнем оксигенации и показателями доплерометрии сосудов головного мозга.

В нашем исследовании в группе детей с ВПР (с перинатальным поражением головного мозга и без такового) в течение периоперационного периода уровень церебральной оксигенации был достоверно выше, чем в группе контроля (выше 80%), что может быть предиктором развития транзиторных неврологических нарушений, в связи с чем, следует обращать пристальное внимание на своевременную коррекцию уровня кислорода в подаваемой смеси у новорожденных с ВПР в периоперационном периоде.

С целью оценки эффективности различных способов послеоперационного обезболивания и степени их влияния на неврологический статус детей с врожденными пороками развития внутренних органов проведено исследование 79 доношенных детей.

Пациенты были разделены на две группы: 1) имеющие нарушения функции центральной нервной системы различного генеза (группа исследования); 2) дети без признаков поражения ЦНС (группа контроля). В первую группу было включено 40 детей, во вторую – 39 детей.

Для лечения и купирования болевого синдрома у новорожденных с ВПР применялись наркотические опиоидные анальгетики: Фентанил, Морфин, Тримеперидин. Ненаркотическое обезболивание проводилось опиоидным ненаркотическим анальгетиком – Трамадолом. Препараты: Фентанил, Трамал, имеющие возрастные ограничения применялись только по решению консилиума и на основании информированного согласия родителей пациента.

Для оценки боли в течение всего периода наблюдения использовались клинические шкалы COMFORT [Bai J, Jiang N] и CRIES [Franck LS, Ridout D, Howard

R]. Первая использовалась в период проведения искусственной вентиляции легких, вторая – после перевода детей на самостоятельное дыхание.

Шкала COMFORT представляет собой систему оценки реакции ребенка на боль по 9 параметрам: беспокойство, тревожность, дыхательные нарушения, плач, физическая подвижность, мышечный тонус, мимический тонус, среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений. Каждый показатель оценивается по шкале от 1 до 5. Суммарное значение может варьировать от 9 до 45. Значения от 17 до 26 свидетельствуют об адекватном обезболивании и седации.

Название шкалы CRIES состоит из заглавных букв 5 маркеров боли – Crying (плач), Requires O₂ for SaO₂>95% (потребность дотации кислорода, что бы уровень сатурации составлял выше 95%), Increased vital signs – Blood Pressure and Heart Rate (повышенные жизненные показатели – артериальное давление и частота сердечных сокращений), Expression (выражение боли на лице), Sleepless (отсутствие сна). Вышеперечисленные показатели и оценивались по 10 бальной системе (0 – нет боли, 10 – максимальная боль).

Распределение пороков развития, потребовавших раннего хирургического вмешательства и обезбоживания в до- и послеоперационном периодах представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение детей с пороками развития по группам

Порок развития	Группа исследования n (%)	Группа контроля n (%)
Пороки развития легких	0 (0)	12 (31.0)
Врожденная диафрагмальная грыжа	9 (22.5)	0 (0.0)
Гастрошизис	9 (22.5)	3 (7.7)
Пороки развития почек	6 (15.0)	5 (12.7)
Множественные врожденные пороки развития	4 (10.0)	1 (2.5)
Омфалоцеле	1 (2.5)	3 (7.7)
Стеноз 12-перстной кишки	2 (5.0)	1 (2.5)
Киста общего желчного протока	0 (0.0)	1 (2.5)
Киста яичника	0 (0.0)	6 (15.4)
Атрезии кишечника	5 (12.5)	7 (18.0)

Экстропия мочевого пузыря	2 (5.0)	0 (0.0)
Атрезия пищевода	2 (5.0)	0 (0.0)
Итого	40 (100)	39 (100)

Оперативное вмешательство во всех случаях проводилось под общей комбинированной анестезией. Следует отметить, что в связи со сложностью ВПР у 15 из 79 детей потребовалось проведение повторных оперативных вмешательств и обезболивания.

Средняя продолжительность обезболивания в группе исследования составила 8.6 ± 3.8 дней, в группе контроля – 7.4 ± 2.1 день.

Учитывая, что в периоде новорожденности нарушение функции ЦНС может быть следствием ряда факторов: перинатальной асфиксией, тяжелым состоянием ребенка в связи с большим объемом оперативного вмешательства, обусловленного пороками развития, длительной сердечно-легочной недостаточностью, а также, побочными эффектами анальгетиков, нами предпринята попытка оценить степень влияния каждого из вышеперечисленных факторов.

Распределение детей с умеренной асфиксией по группам выглядело следующим образом: 12/40 (30%) детей из группы исследования, 5/39 (12.8%) детей из группы контроля.

Сопоставление детей исследовательской и контрольной групп выявило, что чаще всего нарушения функции ЦНС были ассоциированы с врожденной диафрагмальной грыжей (22.5% в исследовательской группе против 0% в контрольной) и гастрошизисом (22.5% в исследовательской группе против 7.7% в контрольной).

Установлено, что в среднем дети из группы исследования на ИВЛ провели 7.2 ± 6.7 сут, из группы контроля – 2.2 ± 1.5 сут ($p < 0.001$).

Средняя оценка по шкале COMFORT в исследуемой группе на 5-7 сутки обезболивания составила 20.9 ± 1.1 , и в группе контроля 20.9 ± 1.5 ($p > 0.05$). Обезболивание проводилось адекватное. При оценке боли у детей на ИВЛ в обеих группах достоверной разницы в оценке отмечено не было, что связано с тем, что при повышении оценки COMFORT, свидетельствующей о повышении боли, производилась коррекция обезболивающей терапии, с увеличением дозы анальгетиков, что приводило к нормализации оценки.

Однако при переводе на самостоятельное дыхание, средняя оценка по шкале CRIES в исследуемой группе составила 3.2 ± 0.4 , в группе контроля – 2.5 ± 0.2 ($p < 0.001$). Это может быть связано с тем, что пораженная ЦНС более подвержена боли.

В процессе послеоперационного обезболивания детей применялось три основных подхода: 1) последовательное применение 2-х и более наркотических анальгетика; 2) один наркотический анальгетик и/или использование 1 наркотического анальгетика с последующей сменой на ненаркотический опиоидный анальгетик; 3) монотерапия ненаркотическим опиоидным анальгетиком.

Последовательное использование 2-х и более наркотических анальгетиков было применено у 31 новорожденного ребенка. Из них 23 включены в группу исследования.

Послеоперационное обезболивание препаратами из 2 группы проводилось у 28 детей, среди них группу исследования составили 12/28 (43%) пациентов, группу контроля – 16/28 (57%).

Из 79 пациентов послеоперационное обезболивание ненаркотическим опиоидным анальгетиком проводилось 26% новорожденным пациентам.

Подавляющее большинство детей из данной группы вошли в группу контроля, и не имели признаков поражения головного мозга, вместе с тем, 5 детей имели различного рода поражения ЦНС. В динамике некоторые синдромы полностью или частично регрессировали.

Комплексная терапия поражений ЦНС основанная на современных клинических рекомендациях, проводилась под контролем врача-невролога. На фоне проводимого лечения к моменту выписки из стационара улучшение неврологического статуса отмечалось у 24/40 (60%) детей, в виде частичного регрессирования неврологической патологии. Улучшения отмечено не было у 16/40 (40%) детей. Полный регресс неврологической симптоматики был отмечен у 5/40 (12.5%) детей.

Алгоритм ранней диагностики поражений ЦНС у новорожденных с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде



* при отклонениях от нормы в неврологическом статусе при клиническом осмотре лечащим врачом

** при подозрении на структурную патологию со стороны ЦНС

ВЫВОДЫ

1. Факторами, существенно повышающими риск развития перинатального поражения головного мозга новорожденного с врожденными пороками развития внутренних органов, являются: анестезиологическое пособие (ОШ=14), гипотензия (ОШ=12), недоношенность (ОШ=3.6), асфиксия при рождении (ОШ=2.3), врожденная инфекция (ОШ=1.8), кесарево сечение (ОШ=1.6).
2. Новорожденные пациенты с врожденными пороками развития внутренних органов подвержены развитию перинатального поражения головного мозга. В результате комплексного неврологического и клинико-инструментального обследования детей с врожденными пороками внутренних органов, более 40% имели клинические признаки поражения ЦНС, которые в большинстве случаев имели транзиторный характер (54%, n=55), а у 22% (53/243) детей были выявлены структурные изменения головного мозга.
3. Учитывая высокий процент детей с органическими поражениями ЦНС, помимо стандартной нейросонографии, целесообразна комбинация методов визуализации – нейросонографии и магнитно-резонансной томографии. НСГ и МРТ являются взаимодополняющими методами диагностики перинатальных поражений головного мозга. Несовпадение неврологической картины и результатов ультразвукового исследования головного мозга у детей с ВПР должно служить показанием к МРТ.
4. С целью постоянного нейромониторинга, целесообразно использовать церебральную оксиметрию. В группе детей с ВПР (с перинатальным поражением головного мозга и без такового) в течение периоперационного периода уровень ЦО₁ был достоверно выше, чем в группе контроля. Высокий уровень ЦО₁ выше 80% может быть предиктором развития транзиторных неврологических нарушений, в связи с чем, следует обращать пристальное внимание на своевременную коррекцию уровня кислорода в подаваемой смеси у новорожденных с ВПР в периоперационном периоде. Достоверной корреляционной связи между уровнем тканевой ЦО₁ и показателями мозгового кровотока (IR ПМА) у новорожденных в периоперационном периоде нами не выявлено.
5. Новорожденные с врожденными пороками развития внутренних органов получают массивную обезболивающую терапию, как в дооперационном периоде (в зависимости от порока развития), так и в послеоперационном. Обезболивание

проводилось эффективное в обеих группах, однако у детей на самостоятельном дыхании в группе исследования отмечалась более высокая оценка по шкале боли CRIES, что связано с более частым применением трамадола у детей на самостоятельном дыхании, нежели промедола, являющегося более сильным анальгетиком. Наиболее длительное обезболивание комбинацией из 2-х и более наркотических анальгетиков получали пациенты с тяжелыми врожденными пороками развития, такие как: врожденная диафрагмальная грыжа, кишечная непроходимость, гастрошизис.

6. Для полноценной оценки всех факторов риска, влияющих на последствия перинатального поражения ЦНС у детей с врожденными пороками развития необходимо их амбулаторное катамнестическое наблюдение с оценкой психомоторного развития.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведенное исследование показало, что раннее хирургическое вмешательство с оказанием анестезиологического пособия, а так же артериальная гипотензия являются факторами риска развития поражений ЦНС у новорожденных, однако в ряде случаев оперативное лечение проводится по жизненным показаниям, в связи с чем необходимо адекватное обезболивание интраоперационно, а так же пристальный контроль гемодинамики в периоперационном периоде.

2. Необходим динамический контроль НСГ: до оперативного вмешательства, в течение 24-48 часов после и на 7 сутки после оперативного вмешательства, далее не реже 1 раза в 7 дней. Это позволит своевременно выявить возможные изменения со стороны ЦНС и предпринять меры по их устранению.

3. С целью верификации предполагаемого диагноза, возможно проведение МРТ исследования головного мозга по следующим показаниям, выявленным в ходе нашего исследования: кровоизлияния различной локализации (исключая внутрижелудочковые: субарахноидальные, паренхиматозные, субдуральные и др.), подозрение на синус-тромбозы, наличие признаков острого нарушения мозгового кровообращения.

4. Целесообразно использование непрерывного мониторинга церебральной оксигенации с целью ранней диагностики ишемии ткани головного мозга или гипероксии: перед оперативным вмешательством, а также в послеоперационном периоде, на время нахождения пациента на ИВЛ.

5. Обезболивание в послеоперационном периоде должно быть адекватным, проводиться на фоне оценки боли по соответствующим шкалам.
6. Подход к диагностике поражений ЦНС у новорожденных детей с ВПР должен быть комплексным, основываться на полученных данных клинического обследования, а также данных инструментальных методов обследования. Рекомендуется руководствоваться алгоритмом действий, полученным в результате проведенного нами исследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тебердиева С.О.**, Ушакова Л.В., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Никифоров Д.В., Дегтярев Д.Н. Факторы риска развития поражений центральной нервной системы у новорожденных с пороками развития внутренних органов// IX Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», г. Москва, 2016. С. 48-49
2. Прохин А.В., Дорофеева Е.И., Шаталова Е.А., **Тебердиева С.О.** Разработка прототипа аппаратно-программного комплекса хирургической навигации для поддержки планирования, проведения и контроля результатов хирургического вмешательства у новорожденных // IX Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», г. Москва, 2016. С. 51-52
3. **Тебердиева С.О.**, Ушакова Л.В., Филиппова Е.А., Быченко В.Г., Дорофеева Е.И., Буров А.А., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость методов нейровизуализации у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов//**Российский вестник перинатологии и педиатрии**. 2017. Т. 62. № 1. С. 47-52.
4. **Тебердиева С.О.**, Ушакова Л.В., Сафановская А.А., Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Дегтярев Д.Н. Комплексная оценка факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на функциональное состояние головного мозга новорожденных с врожденными пороками развития внутренних органов // **Неонатология: Новости, Мнения, Обучение**. 2017. № 2 (16). С. 59-67.
5. Ушакова Л.В., **Тебердиева С.О.**, Дегтярев Д.Н., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Амирханова Д.Ю. Гипоксически-ишемические поражения мозга у новорожденных детей с врожденными пороками развития внутренних органов// X Юбилейный

региональный научно-образовательном форум «Мать и дитя». Геленджик. 2017. С.167-168

6. **Тебердиева С.О.**, Ушакова Л.В., Буров А.А., Киртбая А.Р., Крючко Д.С. Клинико-прогностическая ценность церебральной оксиметрии у новорожденных с врожденными пороками развития в периоперационном периоде // **Неонатология: Новости, Мнения, Обучение.** 2017. № 4 (18). С. 88-95.

7. **Тебердиева С.О.**, Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Дегтярев Д.Н. Послеоперационное обезболивание у новорожденных детей с врожденными пороками развития// XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя». г.Москва. 2018 С.135-136