жизнеспособность клеток методом МТТ. Люциферазный анализ проводился согласно протоколу Luciferase Assay Systems (Promega). При анализе активности AhR в среде культивирования добавляли 10% образца (крови или лизата ткани).

Результаты и обсуждение

Концентрация ПАУ выше в крови людей больных АТК, чем в крови здоровых людей в 86% случаев. Однозначной разницы между концентрациями ПАУ в опухолевой ткани и прилежащей здоровой слизистой толстого кишечника не обнаружено, однако, с увеличением степени злокачественности заболевания (согласно классификации TNM) наблюдается общее понижение количества ПАУ как в опухолевой, так и в прилежащей здоровой ткани.

Клеточная линия HEK293T-AhR-luc позволяет оценить общий лиганд-зависимый токсический и терапевтический ответ, может служить для дальнейшей разработки новых противоопухолевых агентов.

1. J.U. Kolluri S.K., Safe, S., Role of the aryl hydrocarbon receptor in carcinogenesis and potential as an anti-cancer drug target, Archives of Toxicology, 91 (2017) 17.
2. W. Bock Karl, Human and rodent aryl hydrocarbon receptor (AHR): from mediator of dioxin toxicity to physiologic AHR functions and therapeutic options, Biological Chemistry, 2017, pp. 455.
3. X. Che, W. Dai, Aryl Hydrocarbon Receptor: Its Regulation and Roles in Transformation and Tumorigenesis, Current Drug Targets, 20 (2019) 1-10.

Волкодав О.В., Зинченко С.А., Корсунская Л.Л., Пилипенко Е.Б.
Факторы риска прогрессирующей вентрикуломегалии у недоношенных
новорожденных в нейрохирургической практике

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»
(Россия, Симферополь)

doi:10.18411/spc-15-12-2018-05

idsp: spub-15-12-2018-05

Аннотация

В статье рассмотрены сопутствующие гидроцефалии экстракраниальные факторы внутричерепной гипертензии у недоношенных новорожденных. Зависимость нарушения оттока ликвора из полости черепа с прогрессирующей вентрикуломегалией отмечена при респираторном дистресс-синдроме, гемодинамически значимом открытом артериальном протоке и овальном отверстии. Это позволило нам предложить в клиническую практику аббревиатуру «соматически ассоциированный гидроцефальный синдром» с обоснованием нейрохирургической тактики.

Ключевые слова: вентрикуломегалия, недоношенные новорожденные

Abstract

The article deals with concomitant hydrocephalus extracranial factors of intracranial hypertension in premature infants. The dependence of the violation of the outflow of liquor from the skull cavity with progressive ventriculomegaly was noted in respiratory distress syndrome, hemodynamically significant open arterial duct and oval opening. This allowed us to offer in clinical practice the abbreviation "somatically associated hydrocephalic syndrome" with the justification of neurosurgical tactics.

Keywords: ventriculomegaly, premature infants

Интенсивное развитие новых медицинских технологий позволило улучшить выхаживание недоношенных новорожденных (НН). При этом особую актуальность приобретают вопросы влияния морфофункциональной незрелости и сопутствующей патологии на развитие мозговой дисфункции с риском прогрессирующей вентрикуломегалии (ВМ) у НН и необходимостью дифференцированного нейрохирургического подхода в условиях проведения длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1-18]..

Цель исследования состояла в изучении факторов риска прогрессирующей ВМ у НН разных сроков гестации и их влияния на продолжительность ИВЛ с обоснованием нейрохирургической тактики.

Материал и методы. Собственный материал включал 300 НН с ВМ разной степени выраженности, 164 (54,7%) мальчика и 136 (45,3%) девочек с глубиной архивного поиска 15 лет.. Сочетание морфофункциональной незрелости, дыхательной недостаточности и сопутствующей патологии объясняет тот факт, что всем детям проводилась длительная ИВЛ (**табл. 1**).

Всем детям проводилась нейросонографии (НСГ) на аппарате My Lab Five с оценкой мозгового и системного кровотока по данным доплерографии. При прогрессирующей ВМ выполнялась компьютерная томография (КТ).

Таблица 1

Соматическая патологии у недоношенных детей с ВМ на ИВЛ

Соматическая патология	НН (n=300)
РДС + пневмония	272 (90,7%)
Открытое овальное отверстие (ООО)	73 (24,3%)
Открытый артериальный проток (ОАП)	157 (52,3%)
Некротический энтероколит (НЭК)	8 (2,7%)
Легочное кровотечение	6 (2,0%)
Аномалия легочных сосудов	7 (2,3%)
Патология почек	6 (2,0%)
Внутриутробные инфекции	20 (6,7%)
Церебральная ишемия	176 (58,7%)

При прогрессировании ВМ с внутричерепной гипертензией у НН были проведены этапные нейрохирургические операции: 145 вентрикуло-субгалеальных дренирований, 94 вентрикуло-субарахноидальных стентирований (ВСС), 23 вентрикуло-перитонеальных шунтирований (ВПШ) и у 5 НН установлен резервуар Омаюо (**табл.2**)..

Таблица 2

Выполненные операции у недоношенных детей с ВМ

Название операций	Недоношенные дети (n=165)
Субгалеальное дренирование	145
Вентрикуло-субарахноидальное стентирование	94
Вентрикуло-перитонеальное шунтирование	86
Резервуар Омаюо	5
Наружное дренирование по Арентду	-

Всем детям осуществлялся мониторинг жизненно важных показателей с поддержкой SaO₂ выше 90% и контролем газов крови. Комплекс интенсивной терапии для НН включал режим кювеза с обеспечением адекватной температуры, влажности и звукоизоляции, зондовым и парентеральным питанием. Проводилась профилактика сурфактантной недостаточности и РДС с введением курсуфа по принятым стандартам,

выключение гемодинамически значимого ОАП, профилактическое введение витамина К1, синдромальная коррекция.

Результаты

При проведении клинического анализа, для оценки риска возникновения постгеморрагической гидроцефалии, мы использовали классификацию перинатравенткулярных кровоизлияний (ПВК) по Papile L.A. et al. [11].

ПВК 1- II степени первоначально выявлено у 180 НН, что составило 60 % от всех недоношенных детей с развившейся ВМ. ПВК III ст. были диагностированы у 74 (24,7%) НН, ПВК IV ст. у 46 (15,3%) НН.

У всех НН с ПВК III-IV степени при проведении КТ было верифицировано субарахноидальное кровоизлияние (САК): на УЗДГ индекс резистентности передней мозговой артерии (ИР ПМА) был выше 0,79. Для ПВК 1- II степени САК было не характерно (ИР ПМА находился в возрастном диапазоне показателей нормы: 0,66 – 0,79).

При этом состояние всех НН оценивалось как тяжелое и крайне тяжелое с прогрессирующей ВМ на фоне легочной гипертензии и нарушения оттока ликвора. Данные наблюдения позволили нам выделить экстракраниальный уровень нарушения оттока ликвора и предложить термин «соматически ассоциированный гидроцефальный синдром» (САГиС) [17].

Нами было отмечено, что даже при восстановлении пассажа ликвора из желудочков в субарахноидальное пространство после стентирования, у НН сохранялась тенденция к прогрессированию ВМ до момента купирования легочной гипертензии (РДС, пневмония) или закрытия гемодинамически значимого ОАП. Для стабилизации прогрессирующей ВМ мы увеличивали кратность разгрузочных пункций субгалаеального кармана. Этапное вентрикуло-перитонеальное шунтирование было выполнено только у 23 НН с постконцептуальным возрастом больше 39 недель.

В этой связи, мы провели сравнительный анализ влияния ранней нейрохирургической коррекции прогрессирующей ВМ у НН на длительность проведения ИВЛ с учетом сроков гестации и массы тела ребенка

Для этого, всех НН мы разбили на 3 подгруппы по массе тела и соответствующему гестационному возрасту: (А) НН с экстремально низкой массой тела от 500 до 1000 грамм (<28 недель гестации); (Б) НН с массой 1000-1500 грамм (28 – 32 недели гестации); (В) НН с массой тела 1500-2500 грамм (33 – 37 недель гестации). (таб. 3).

Таблица 3

Длительность ИВЛ у недоношенных детей без операции

НН с ВМ, n = 135					
Масса тела (граммы)	Срок гестации (недель)	РДС - пневмония	ООО	ОАП	ИВЛ (недель)
500 – 1000 (n = 60)	<28	57	8	35	7,2
1001-1500 (n = 45)	28-32	33	5	26	4,6
1501-2500 (n = 30)	33-37	26	4	17	3,4

Для купирования ликворной гипертензии и санации ликвора у НН этой группы выполнялись разгрузочные вентрикулярные и люмбальные пункции.

Максимальная продолжительность ИВЛ отмечалась у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. При этом, из 60 НН с массой тела 500-1000 грамм (<28 недель гестации) РДС-пневмонии были диагностированы у 57 детей, ООО у

8 и ОАП у 35 детей; причем у 8 НН отмечалось сочетание ООО, ОАП и РДС-пневмонии. Средняя продолжительность ИВЛ в этой подгруппе НН составила 7,2 недели.

Из 45 НН с массой тела 1001 – 1500 грамм (28 – 32 недели гестации) РДС-пневмония была выявлена в 33 случаях, а гемодинамически значимый ОАП у 26 детей, включая 5 ООО. Длительность ИВЛ составила 4,6 недели.

Из 30 НН с массой тела 1501 – 2500 грамм (33 – 37 недель гестации) РДС-пневмония была отмечена в 26 случаях, а гемодинамически значимый ОАП только у 17 детей, но тоже в сочетании с ООО у 4 НН. Длительность ИВЛ в этой подгруппе НН составила 3,4 недели.

Уменьшение средней продолжительности ИВЛ с увеличением массы тела и гестации НН отражает, на наш взгляд, динамику восстановления параметров сердечной и сосудистой деятельности с уменьшением застойных явлений в малом круге. После ИВЛ выполнялась поддержка О₂ неинвазивной ИВЛ, носовой канюлей, маской и О₂-капюшоном для достижения парциального давления (Р_{ао2}) 50–70 мм рт.ст. у НН (50–80 мм рт.ст. у доношенных), или сатурацией О₂ 90–94% у НН (92–96% у доношенных новорожденных) до момента полного восстановления самостоятельного дыхания.

Характерно, что у НН с нейрохирургической коррекцией прогрессирующей ВМ (субгалеальное дренирование, вентрикуло-субарахноидальное стентирование и др.) нами было отмечено снижение средних показателей длительности ИВЛ по всем трем подгруппам (табл. 4).

Таблица 4

Длительность ИВЛ у недоношенных детей после операции

НН с ВМ, n = 165					
Масса тела (граммы)	Срок гестации (недель)	РДС - пневмония	ООО	ОАП	ИВЛ (недель)
500 – 1000 (n = 78)	<28	76	25	37	6,5
1001-1500 (n = 46)	28-32	45	17	22	3,8
1501-2500 (n = 41)	33-37	34	14	20	1,6

Так, у 78 НН с массой тела 500 – 1000 грамм (<28 недель гестации) было диагностировано 76 случаев РДС-пневмонии и 37 случаев ОАП в сочетании с ООО у 25 детей. Длительность ИВЛ, с учетом нейрохирургической коррекции ликворной гипертензии, составила 6,5 недель.

Из 46 НН с массой тела 1001 – 1500 грамм (28 – 32 недели гестации) нами было выявлено 45 случаев РДС-пневмонии и 22 ОАП в сочетании с ООО у 17 детей, что сопровождалось клиникой прогрессирующей гипертензионной ВМ с необходимостью ее нейрохирургической коррекции. Средняя продолжительность ИВЛ в этой подгруппе составила 3,8 недели.

У 41 НН с массой тела 1501 – 2500 грамм (33 – 37 недель гестации) РДС-пневмония была диагностирована в 34 случаях, а ОАП у 20 детей в сочетании с 14 ООО. Средняя продолжительность ИВЛ составила 1,6 недели.

Таким образом, минимальное снижение продолжительности ИВЛ после оперативного лечения гидроцефалии (по сравнению с контрольной группой недоношенных детей без операции) отмечается у НН с массой тела 500 – 1000 грамм и 1001 – 1500 грамм (ПКВ меньше 28 недель и 28-32 недели) (рис. 1).

Рис. 1. Длительность ИВЛ у недоношенных детей с ВМ

Примечание: при $p < 0,05$ – снижение продолжительности ИВЛ у НН с ВМ (масса тела 1501 – 2500 грамм) с 3,4 недель (без операции) до 1,6 недель (с оперативным лечением)

Обсуждение

Отмечено минимальное снижение продолжительности ИВЛ после оперативного лечения прогрессирующей ВМ (по сравнению с НН без операции) в первой и второй подгруппах с массой тела ребенка 500 – 1000 грамм и 1001 – 1500 грамм (ПКВ меньше 28 недель и 28-32 недели).

Вероятнее всего, это объясняется степенью незрелости дыхательной и сердечнососудистой систем, что в первую очередь определяет длительность ИВЛ и в меньшей степени зависит от нейрохирургической коррекции ВМ.

У недоношенных детей с массой тела 1501 – 2500 грамм (постконцептуальный возраст 33-37 недель) возрастает значение нейрохирургической коррекции прогрессирующей ВМ, что позволило снизить среднюю продолжительность ИВЛ с 3,4 до 1,6 недель ($p < 0,05$) за счет коррекции внутричерепной гипертензии при условии восстановления функции дыхательной и сердечнососудистой систем.

В патогенезе формирования прогрессирующей ВМ у НН ведущими факторами риска являются постгеморрагическая гидроцефалия в сочетании с нарушением оттока ликвора из полости черепа (САГиС) с клиникой дыхательной (РДС-пневмония) и сердечнососудистой недостаточности (ОАП, ООС). Мы связываем это с «эффектом накопления» нарушений ликворного – венозного оттока. Показательно, что медикаментозное выключение или хирургическое закрытие гемодинамически значимого ОАП чаще всего приводило к стабилизации ВМ клинически и по данным нейровизуализации

Нами отмечено, что слабость сердечного выброса или венозного оттока к сердцу, например, при коарктации аорты или портальной гипертензии также может приводить к застойным явлениям, но уже на уровне большого круга. Возможно, это объясняет прогрессирование ВМ при некротическом энтероколите (НЭК) с нарушением венозного оттока через эпидуральные сплетения и систему портальных анастомозов.

Таким образом, нарушение оттока ликвора из краниального сака при САГиС происходит в результате повышения давления в мозговых синусах и не связано с окклюзией или стенозом ликворных путей [7-8, 17],

Клинический анализ показал, что нейрохирургическая коррекция прогрессирующей ВМ позволяет снизить среднюю продолжительность ИВЛ у НН за счет разрыва звеньев цепочки патогенеза: внутричерепная гипертензия (ВЧГ) → ИВЛ ← легочная и сердечнососудистая дисфункция

Для стабилизации прогрессирующей ВМ мы использовали фракционное выведение ликвора через сформированный субгалеальный карман (СК) после вентрикуло-субгалеального дренирования [13, 17].

Эффективность функционирования СК, на наш взгляд, являлось одним из лечебно-диагностических критериев, который позволял дифференцировать экстракраниальные причины нарушения оттока ликвора от интракраниальных [17]. Пролонгированное субгалеальное дренирование обеспечивало стабилизацию показателей ВМ у НН до полного восстановления дыхательной и сердечной деятельности. В случае НЭК дополнительно решалась задача экстренной полостной операции. Воспалительных изменений в ликворе при СК мы не отмечали, что позволило нам аргументировать отказ от наружного дренирования по Арентду у недоношенных детей.

При сочетании постгеморрагической гидроцефалии и САГиС мы считали целесообразным одновременное выполнение субгалеального дренирования и вентрикуло-субарахноидального стентирования (ВСС) с восстановлением оттока ликвора из боковых желудочков в конвекситальное субарахноидальное пространство [17], альтернативно эндоскопической тривентрикулостомии [14]. Это позволяло достигать определённой санации ликвора от продуктов распада крови и сгладить амплитуду колебаний внутричерепного давления в послеоперационном периоде с коррекцией ВМ.

Мы не исключаем, что только при выраженном нарушении резорбции ликвора врожденного или приобретенного характера с формированием стойкой внутричерепной гипертензии и прогрессирующей ВМ – показано, дополнительно к ВСС и СК, выполнение ВПШ с высоким риском дисфункции шунта первые месяцы жизни ребенка [15-16, 18].

Заключение

Проведенное нами исследование позволило выявить факторы риска прогрессирующей ВМ у НН. Отмечено, что нарушение венозного и ликворного оттока из полости черепа зависит от большого количества "внемозговых" факторов, что позволило нам ввести в клиническую практику аббревиатуру соматически ассоциированный гидроцефальный синдром (САГиС). В условиях реанимации и интенсивной терапии новорожденных это определяет особенности нейрохирургической тактики и позволяет снизить среднюю продолжительность ИВЛ у НН, особенно после 33 недели гестации, с учетом восстановления функции дыхательной и сердечнососудистой систем.

Нами предложен алгоритм нейрохирургической коррекции прогрессирующей ВМ у НН. На первом этапе мы считаем целесообразным выполнение субгалеального дренирования, что обеспечивает сглаживание амплитуды колебаний ВЧД с коррекцией ВМ путем разгрузочных пункций СК. Второй вариант предусматривает комбинирование СК и ВСС при сочетании интра-экстракраниальных факторов застоя ликвора. Третий вариант рассматривает возможность последовательного выполнения СК + ВСС + ВПШ при прогрессирующей ВМ с выраженным снижением резорбции ликвора.

1. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание [Электронный ресурс]. Под ред. Н.Н. Володиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970424438.html>
2. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2008
3. Altman DI, Volpe JJ, Powers WJ (1989) Cerebral oxygen metabolism in newborn infants with positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab 9 [Suppl 1]: S25 Google Scholar

4. Shirane R, Sato S, Sato K, Kameyama M, et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in infants with hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1992; 8 (Issue 3): 118–123
5. Del Bigio MR, da Silva MC, Drake JM, Tuor UI (1994) Acute and chronic cerebral white matter damage in neonatal hydrocephalus. *Can J Neurol Sci* 21:299–305 PubMedGoogle Scholar
6. Oi S, Matsumoto S, Katayama K, Mochizuki M (1990) Pathophysiology and postnatal outcome of fetal hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 6:338–345 PubMedCrossRefGoogle Scholar
7. Хачатрян В.А. Итоги и перспективы изучения проблем гидроцефалии. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2005; 3: 3–22. https://neurobaby.ru/files_pdf/Neyro-52.pdf
8. Di Rocco C, Caldarelli M, Ceddia A (1989) 'Occult' hydrocephalus in children. *Childs Nerv Syst* 5:71–75 PubMedGoogle Scholar
9. Внутривенечковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей, принципы оказания медицинской помощи. Метод. рекомендации. Под ред. Володина Н.Н., Горельшева С.К., Попова В.Е. М.; 2014: 28. nauka.x-pdf.ru/17meditsina...postgemorragicheskaya
10. Linder N, Haskin O, Levit O, et al. (2003) Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 111:e590–e595 PubMedCrossRefGoogle Scholar
11. Papile L., Burstein J., Burstein R. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1.500 gm. *J.Pediatr.* 1978; 92(5): 529-534.
12. Sinclair JC, Bracken MB. Effective care of the newborn infant. Oxford; New York: Oxford University Press; 1992. ISBN 978-0192617378.
13. Nagy A, Bognar L, Pataki I, Barta Z, Novak L. Ventriculosubgaleal shunt in the treatment of posthemorrhagic and postinfectious hydrocephalus of premature infants. *Childs Nerv Syst.* 2013;29 (Issue 3):413–8.
14. Scavarda D., Bednarek N., Litre F., Koch C, Lena G, Morville P, Rousseaux P (2003) Acquired aqueductal stenosis in preterm infants: an indication for neuroendoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 19:756–759 PubMedCrossRefGoogle Scholar
15. Romero L, Ros B, Rius F et al (2014) Ventriculoperitoneal shunt as a primary neurosurgical procedure in newborn posthemorrhagic hydrocephalus: report of a series of 47 shunted patients. *Childs Nerv Syst* 30:91-95 PubMedGoogle Scholar
16. Jernigan SC, Berry JG, Graham DA, Goumnerova L (2014) The comparative effectiveness of ventricular shunt placement versus endoscopic third ventriculostomy for initial treatment of hydrocephalus in infants. *J Neurosurg Pediatr* 13:295–300 PubMedGoogle Scholar
17. Волкова О.В., Хачатрян В.А. Нейрохирургическая коррекция вентрикуломегалии и кранио-церебральной эластограммы при гидроцефалии у недоношенных новорожденных. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2016; 3 (49): 42-48. neurobaby.ru/files_pdf/Neyro-52.pdf
18. Di Rocco C., Turgut M., Jallo G., Martínez-Lage J. (eds) *Complications of CSF Shunting in Hydrocephalus: Prevention, Identification, and Management.* Springer International Publishing. 2015: 322. DOI: 10.1007/978-3-319-09961-3_20

Дубов В.С., Курындина И.А., Цыганков М.А.

Сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов с Остеоартрозом

*Тихоокеанский государственный медицинский университет
(Россия, Владивосток)*

doi:10.18411/spc-15-12-2018-06

idsp: spub-15-12-2018-06

Аннотация

Патология опорно-двигательного аппарата является одной из наиболее распространенных заболеваний у лиц пожилого возраста. Наряду с заболеваниями костей и суставов у данной группы пациентов наблюдается значительная распространенность поражения органов сердечно-сосудистой системы. Нами было проведено исследование группы пациентов на наличие сочетанной патологии со стороны выше перечисленных систем, результатом которого стала положительная корреляция, что отражает единство течения и развития сопряженных заболеваний различных органов и систем.