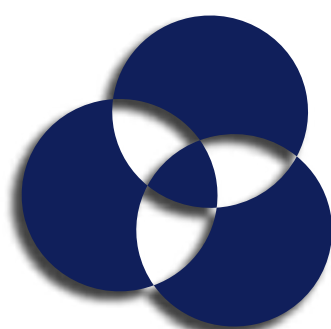


ISSN 1997–3276

УДК 616+614,2+004+316+37.013+159.9

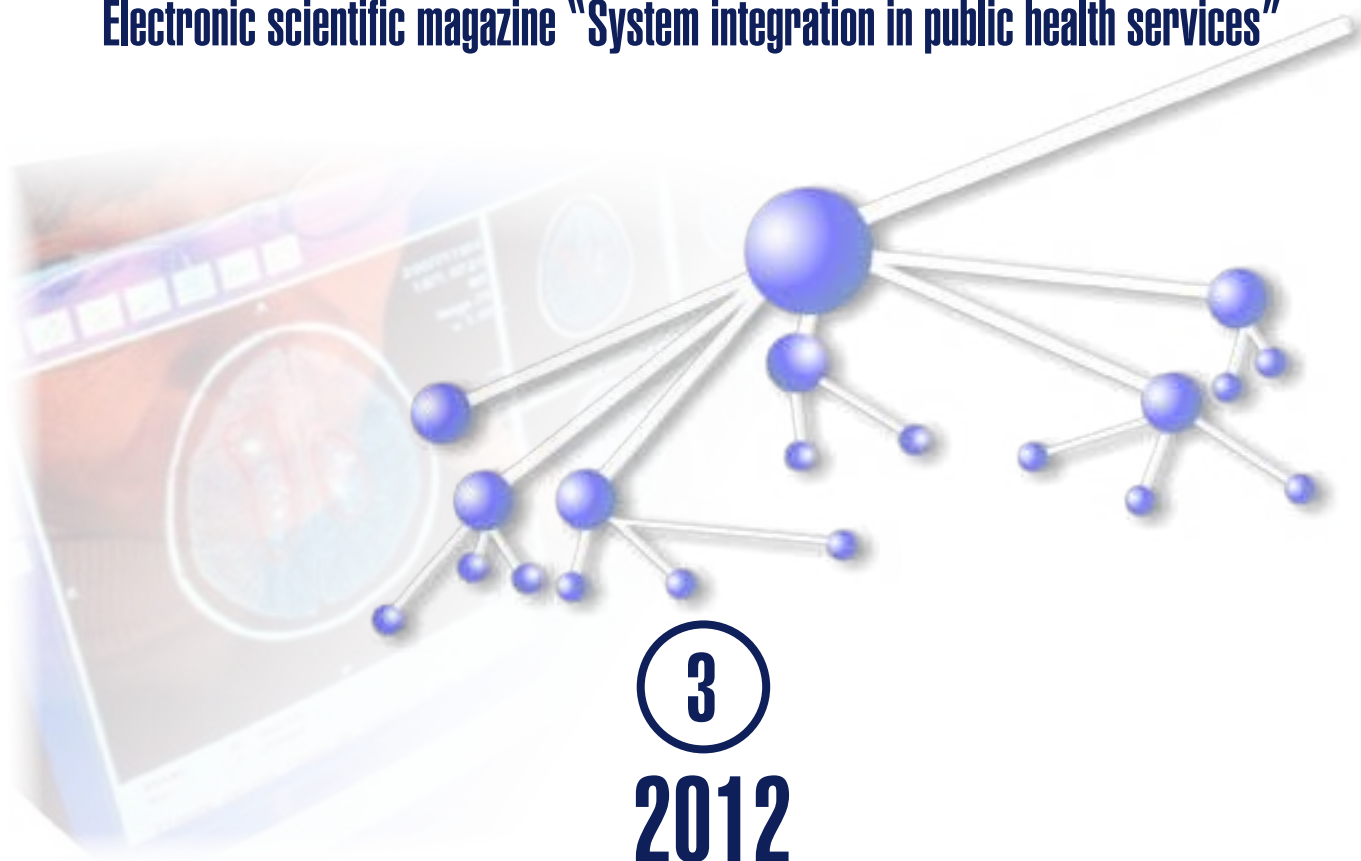
ББК 5+65.495+60.5+88+74

3 445



электронный научный журнал  
**СИСТЕМНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ  
В ЗДРАВООХРАНЕНИИ**

Electronic scientific magazine "System integration in public health services"



3

2012

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ**  
Государственное бюджетное  
учреждение здравоохранения  
Свердловской области  
детская клиническая больница  
восстановительного лечения  
“Научно-практический центр  
“Бонум”

[www.bonum.info](http://www.bonum.info)

Государственное учреждение  
Научный центр здоровья детей  
Российской академии  
медицинских наук

Свердловский филиал

[www.nczd.ru](http://www.nczd.ru)

**АДРЕС РЕДАКЦИИ**

г. Екатеринбург,  
ул. Академика Бардина, 9а  
тел./факс (343) 2877770, 2403697  
Почтовый адрес: 620149,  
г. Екатеринбург, а/я 187

[redactor@sys-int.ru](mailto:redactor@sys-int.ru)  
[www.sys-int.ru](http://www.sys-int.ru)

Электронный научный журнал  
“Системная интеграция в  
здравоохранении”  
зарегистрирован Федеральной  
службой по надзору в сфере  
массовых коммуникаций, связи и  
охраны культурного наследия  
Российской Федерации  
Свидетельство Эл №ФС77-32479  
от 09 июня 2008 г.

ISSN 1997-3276

Редакция не несет  
ответственности за содержание  
рекламных материалов.

При использовании материалов  
ссылка на журнал “Системная  
интеграция в здравоохранении”  
обязательна.

© ГБУЗ СО ДКБВЛ “НПЦ “Бонум”, 2012



электронный научный журнал  
**СИСТЕМНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ  
В ЗДРАВООХРАНЕНИИ**

[WWW.SYS-INT.RU](http://WWW.SYS-INT.RU)

ЭЛЕКТРОННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОНОМИКИ И  
УПРАВЛЕНИЯ, ИНФОРМАЦИОННЫХ  
ТЕХНОЛОГИЙ, ПЕДАГОГИКИ, ПСИХОЛОГИИ И  
СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЫ

**№ 3 (17) 2012**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Главный редактор С.И.БЛОХИНА  
Заместители главного редактора  
И.А.ПОГОСЯН, Т.Я.ТКАЧЕНКО  
Ответственный редактор Т.К.ЛУГОВКИНА  
Выпускающий редактор А.Н.ПЛАКСИНА

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

А.А.БАРАНОВ (Москва)  
В.А.ВИССАРИОНОВ (Москва)  
А.Г.БАИНДУРАШВИЛИ (Санкт-Петербург)  
Б.А.КОБРИНСКИЙ (Москва)  
А.Б.БЛОХИН (Екатеринбург)  
О.П.КОВТУН (Екатеринбург)  
В.Л.СТОЛЯР (Москва)  
С.Л.ГОЛЬДШТЕЙН (Екатеринбург)  
А.В.СТАРШИНОВА (Екатеринбург)

**Уважаемые коллеги,  
наши авторы и соавторы,  
читатели электронного научного журнала  
«Системная интеграция в здравоохранении»!**

Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020г определила современные приоритеты развития отечественной системы здравоохранения: непрерывное совершенствование качества медицинской помощи и создание безопасной среды пребывания пациентов и персонала в медицинских организациях. Наш журнал взял курс на активное обсуждение всех аспектов решения поставленных задач. Развитие и внедрение пациент-ориентированных информационных технологий – основа укрепления исследовательской и образовательной платформы по совершенствованию управления качеством медицинской помощи.



Коллектив редакции очень надеется, что наши читатели не останутся равнодушными к обсуждаемым в журнале проблемам и поделятся своим опытом их решения. Только совместными усилиями можно значимо продвинуть интеллектуальный потенциал в области поиска критериев для оценки качества медицинской помощи на уровне пациента, создать оптимальные образцы качественной клинической практики, основанные на данных «доказательной медицины». Проблемно ориентированные модели интеграции соответствуют высокому уровню организационной культуры клинической практики, развивают профессиональное и корпоративное партнёрство в достижении общей цели – качества лечения пациентов и комплексной безопасности оказания медицинской помощи.

Искренне желаем всем успехов в творческом поиске и качественных результатов в профессиональной деятельности.

*Д.М.Н., клинический фармаколог  
ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум»  
Луговкина Татьяна Константинова*

## **ЕСТЕСТВЕННО-НАУЧНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Блохина С.И., Гольдштейн С.Л., Грицюк Е.М.  
О СИСТЕМНО-ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВАХ ПОДДЕРЖКИ УПРАВЛЕНИЯ  
МЕДИЦИНСКИМ УЧРЕЖДЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ЕГО РАСШИРЕНИЯ.....4

Диомидов И.А., Гольдштейн С.Л.  
КОРТЕЖНЫЙ ФОРМАЛИЗМ ПРОБЛЕМАТИКИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С  
СОСУДИСТЫМИ АНОМАЛИЯМИ ЛИЦА .....24

## **КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

Ковтун О.П., Кузнецов Н.Н., Львова О.А., Вольхина С.А., Баранов Д.А., Пряхина О.П.,  
Зобнина Ю.В.  
ВКЛАД НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В ФОРМИРОВАНИЕ  
ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ.....30

Кузнецов Н.Н., Плаксина А.Н., Ковтун О.П., Ворошилина Е.С., Марчук Ю.В.  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ -  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МАТЕРИНСКОЙ, ПЛОДОВОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ....31

Чегодаев Д.А., Львова О.А., Баранов Д.А.  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА.....52

## **ЭКОНОМИКА И УПРАВЛЕНИЕ**

Луговкина Т.К., Тютикова Н.А.  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЛЕЧЕБНО-  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ .....61

## **ЧИТАЛЬНЫЙ ЗАЛ**

Ткаченко Т.Я., Блохина С.И.  
ОСНОВЫ ИНФОРМАТИЗАЦИИ РЕГИОНАЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....71

Елькин И.О., Егоров В.М., Девайкин Е.В., Степанова Е.А., Горбунов И.А., Карякин М.А.,  
Швецов М.Е.  
ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРО ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ У ДЕТЕЙ.....94

## О СИСТЕМНО-ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВАХ ПОДДЕРЖКИ УПРАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКИМ УЧРЕЖДЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ЕГО РАСШИРЕНИЯ

Блохина С.И.<sup>1</sup>, Гольдштейн С.Л.<sup>2</sup>, Грицюк Е.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ СО ДКБВЛ «Научно-практический центр «Бонум»

<sup>2</sup> Министерство образования и науки Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н.Ельцина

Проведен анализ динамики ресурсов и откликов, в т.ч. эпидемических, при расширении медицинского учреждения, представляющий интерес для развития системы управления медицинской организацией.

**Ключевые слова:** организационные отклики при расширении медицинской организации, противоэпидемические средства поддержки управления ресурсами.

### Systemic and anti-epidemic means for governance support at the conditions of expansion of medical organization

Blokhina S.I., Goldshtein S.L., Gritsyuk E.M.

*Scientific and Practical Center "Bonum", Ekaterinburg  
Ural Federal University, Ekaterinburg*

The analysis of resources and management "responses" including the epidemic "responses" for governance improvement at the expansion of the medical organization is carried out.

**Keywords:** responses to management at medical organization, anti-epidemic support.

#### Введение

Расширение бизнеса можно отнести к частному случаю реинжиниринга, методы и средства которого для бизнес-процессов известны [1]. Однако, специфика медицинских учреждений требует специального анализа подобных ситуаций. Их примеры не единичны в Екатеринбурге: ввод в эксплуатацию площадей нового хирургического корпуса, оснащенного высокотехнологичным

медицинским оборудованием (2009 г) в ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум» [2], открытие Центра детской онкологии и гематологии (2006 г.) и Областного Перинатального Центра (2010 г) на базе ГБУЗ СО ОДКБ № 1 [3]. Успешность подобного варианта развития, как правило, заключается в эффективном использовании выделенных ресурсов. Реорганизация путем присоединения считается напряженной, критической

ситуацией, при этом помимо приобретенных ресурсов, «наследуются» и проблемы присоединяемого предприятия/учреждения. Главная задача в этот момент – организовать работу таким образом, чтобы не пострадала результативность деятельности при возникновении каких-либо затруднений (с кадровой политикой, бухгалтерским документооборотом, налогообложением и пр.), а ресурсы присоединяемого объекта повысили общую эффективность, не стали бесполезной дополнительной нагрузкой.

В качестве объекта исследования взята ситуация с реорганизацией НПЦ «Бонум» путем присоединения к нему детской специализированной больницы восстановительного лечения «Особый ребенок» [4] в условиях динамики ресурсов, г Екатеринбург, 2008 – 2011 г.г. Предметом исследования выбраны системно-противоэпидемические средства поддержки управления подобной реорганизацией. Этот выбор обусловлен напряженностью эпидемической ситуации. Так, по медицинским учреждениям Свердловской области укомплектованность специалистами по вопросам эпидемической безопасности считается не вполне благополучной [5]: количество врачей-эпидемиологов – 119 чел. (44,8% от требуемого), число помощников врачей-эпидемиологов – 91 чел. (20,0% от требуемого). Кроме того,

отмечается тенденция роста (рис. 1) общего числа инфекционных заболеваний, на территории Свердловской области, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) и наиболее актуальных для медицинских учреждений отдельных видов инфекций с различными механизмами передачи, таких, например, как ВИЧ или ротавирусы [6-8].

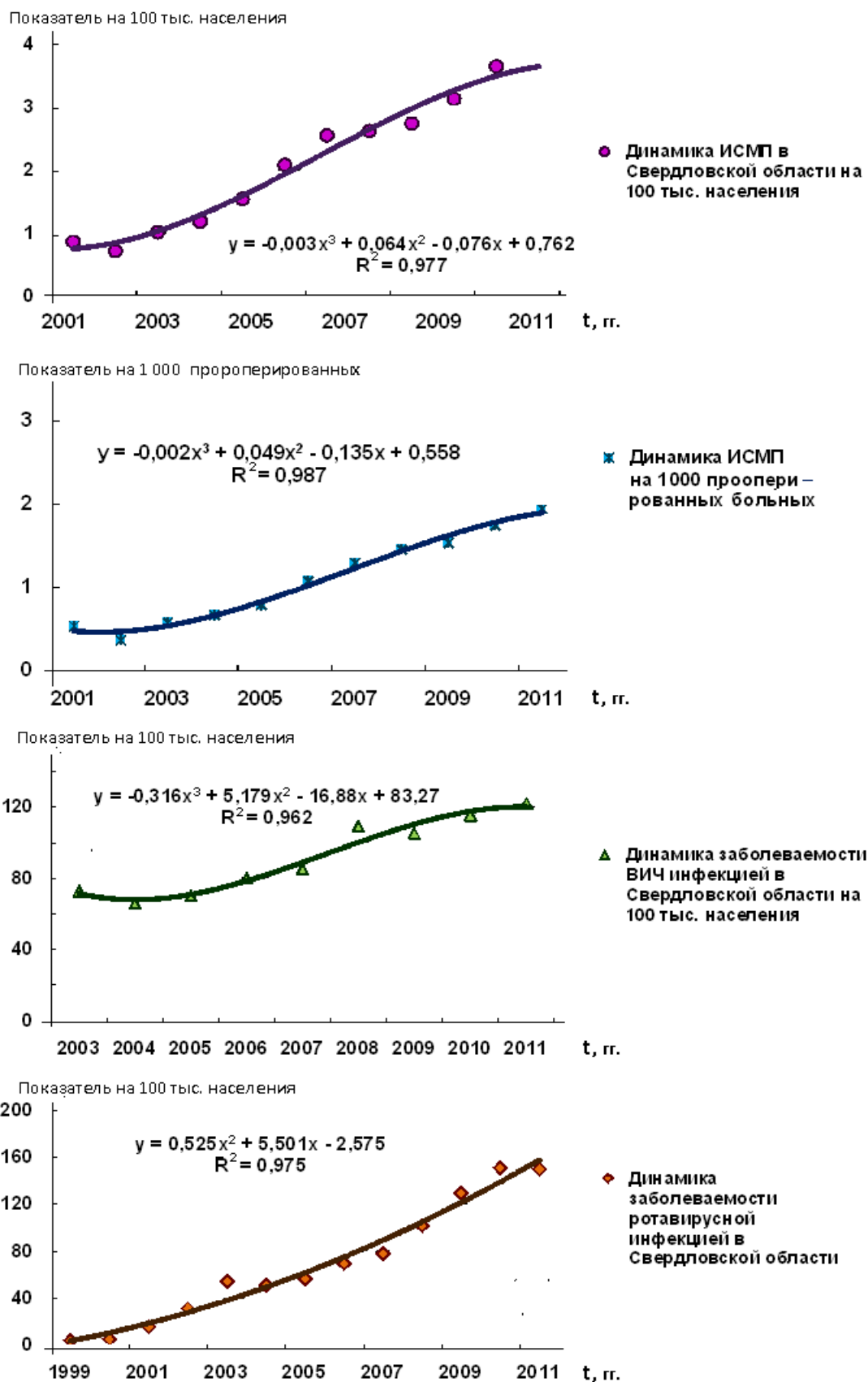


Рис. 1 Динамика заболеваемости ИСМП и др. наиболее актуальных инфекций населения Свердловской области (цит. по материалам докладов И.Й. Базите, С.С. Смирновой, А.И. Юровских, О.А. Кузнецовой [6-8])

В данной статье поставлены и решены задачи анализа: управленческих ресурсов и откликов, в том числе эпидемических, в ходе расширения медицинского учреждения, а также развития структуры управления в этой ситуации.

Стартом послужило решение Правительства Свердловской области о реорганизации областной детской больницы восстановительного лечения «Научно-практический центр «Бонум» (далее Центр) путем присоединения к нему детской специализированной больницы восстановительного лечения «Особый ребенок» [4]. Для реализации этого решения внутренним приказом [9] утверждена временная структура: два специализированных отделения восстановительного лечения (неврологические) для детей раннего и дошкольно-школьного возрастов (общий коечный фонд – 120 коек), физиотерапевтическое отделение, консультативно-диагностическая поликлиника на 123 посещения в смену, отделение функциональной диагностики и пищеблок. Позже на площадях присоединенных лечебных корпусов дополнительно были размещены еще одно отделение восстановительного лечения (сурдологическое), стоматологические кабинеты и группы дневного пребывания для детей дошкольного возраста. Общее состояние присоединяемой больницы

«Особый ребенок» было крайне неудовлетворительным: капитальный ремонт помещений не проводился более 40 лет (был лишь частичный косметический ремонт одного из этажей); большая часть оборудования изношена до такой степени, что работы по ее восстановлению, по словам специалистов, не имели смысла или превышали стоимость приобретения новой; протекающая крыша, затопленный подвал, плотно заселенный комарами, и масса нерешенных организационных вопросов, в том числе пересечение потоков «чистого и грязного», хранение обуви и верхней одежды пациентов в палатах и др. – это далеко неполный список проблем, которые пришлось и приходится решать в процессе реорганизации до настоящего времени.

Социальным заказом для данного исследования послужили санитарно-техническое неблагополучие присоединенных отделений и сложности организационно-управленческого характера. В связи с этим потребовалось изучить ситуацию в сравнении с другими отделениями Центра, провести анализ особенностей развития процесса реорганизации, рассмотреть используемую управленческую структуру и разработать предложения по ее адаптации к задаче.

### **Материалы и методы**



В качестве источников исходной информации взяты годовые отчеты ГБУЗ за 2007-2011 гг., а также дополнительные данные статистики Центра и сведения кадрово-правового и инженерного отделов, рассмотренные в связи с корпусами, расположенными по разным адресам (для удобства предлагаем их буквенное обозначение):

корпус А – Краснокамская, 36 (присоединенная структура – ДСБВЛ «Особый ребенок»),

корпус Б – ул. Ак. Бардина, 9 а (хирургический корпус),

корпус В – ул. Попова, 24 а (отделение восстановительного лечения № 1),

корпус Г – ул. Хохрякова, 73 (консультативно-диагностическая поликлиника № 1),

корпус Д (открывшийся в 2011 г. в Сыертском районе загородное отделение восстановительного лечения «Луч» [10]).

Исходная информация была частично перегруппирована. Так, например, сведения о пролеченных пациентах и

кочном фонде взяты без разбивки по отделениям, где оказывалась медицинская помощь, и без учета вида этой помощи (дневной стационар или с круглосуточным пребыванием). Пациентов, посетивших поликлинику, не делили по центрам (сурдологический, неврологический, функциональной диагностики, стоматологический или ЛОР кабинет), где им оказывали консультативно-диагностические услуги и лечение. Такой подход позволил полнее оценить ресурсы и производительность отделений корпуса А в сравнении с суммой этих показателей по всем другим корпусам (Б – Д) Центра. Данные о количестве сотрудников подсчитаны по расположению рабочих мест (в корпусе А и в сумме по всем другим корпусам), а не по отношению сотрудника к различным службам и подразделениям (таким, как пищеблок, охрана, водители и др., которые имеются почти во всех корпусах Центра).

Рост площадей за 2008 – 2011 гг. приведен на рис 2.



Рис. 2 Динамика роста площадей ( $S$ ,  $m^2$ ) корпусов НПЦ «Бонум» за 2008 – 2011 гг.

Виден общий значительный (на 70 %) прирост площадей по Центру за счет открытия шестиэтажного хирургического корпуса и загородного отделения восстановительного лечения, а также присоединения ДСБВЛ «Особый ребенок». При этом в 2009 г. Был закрыт корпус по адресу: ул. Молодежи, 80, и

сурдологическое отделение, располагавшееся там ранее переведено на территорию корпуса А [11]. Удельный вес площадей корпуса А составил почти 40 % от общей площади Центра.

Динамика количества сотрудников за 2008 – 2011 гг. представлена на рис. 3.

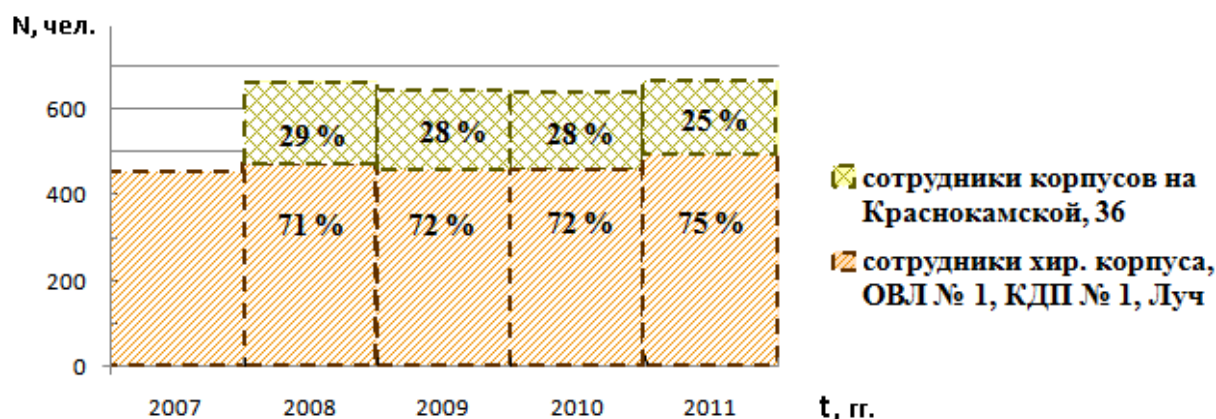


Рис. 3 Динамика количества сотрудников за 2008 – 2011 гг.

Общее количество сотрудников Центра в течение выбранного периода времени, несмотря на значимый прирост эксплуатируемых площадей (на 70%), существенно не изменилось. Это связано с тем, что количество уволившихся сотрудников при реорганизации (во время присоединения «Особого ребенка» и

переезда сурдологического отделения) восполнено принятыми сотрудниками (при открытии нового хирургического корпуса Б в 2009 г. и присоединении корпуса Д в 2010 г.). Доля сотрудников подразделений корпуса А составляет (25-30)%.

Динамика структуры коечного фонда за 2008 – 2011 гг. приведена на рис. 4.

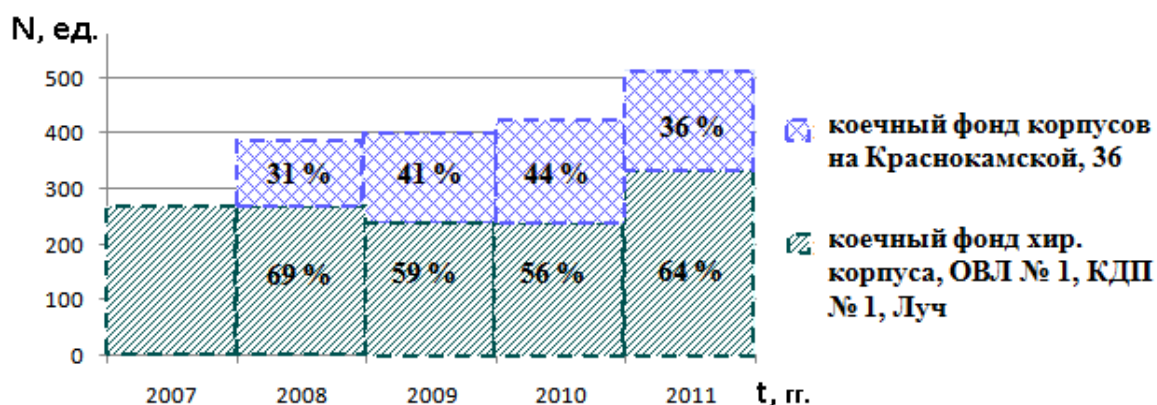


Рис. 4 Динамика структуры коечного фонда (с учетом дневного стационара) за 2008 – 2011 гг.

Общий коечный фонд Центра за наблюдаемый период также вырос (на 50%), что связано с увеличением площадей при открытии нового корпуса Б и присоединении загородного корпуса Д. Удельный вес коечного фонда корпуса А

также увеличился за счет добавления к имеющимся коек дневного стационара и составил, в конечном итоге, 36 %.

Динамика структуры пролеченных пациентов за 2008 – 2011 гг. приведена на рис. 5.

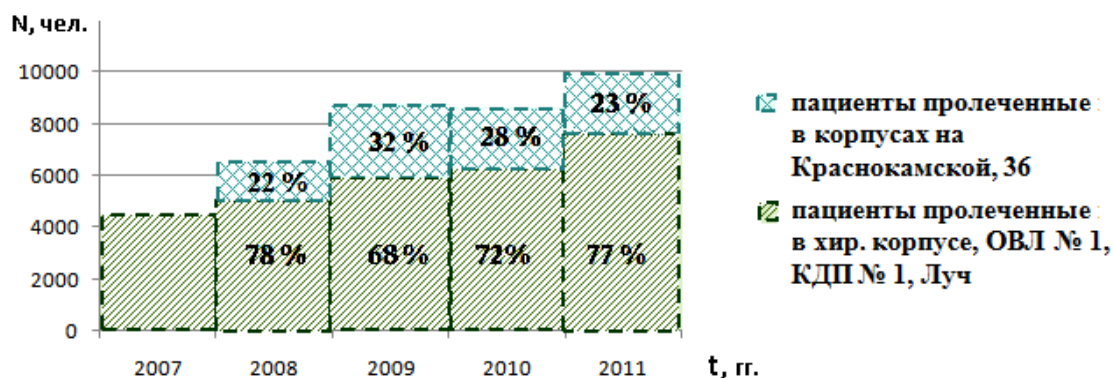


Рис. 5 Динамика структуры пролеченных пациентов (в том числе и на дневном стационаре) за 2008 – 2011 гг.

В целом, по Центру имеет место увеличение числа пролеченных пациентов на 45 %, что связано с ростом общего коечного фонда. Колебания этого показателя для корпуса А – составили от 20 до 30 % от общего и связаны с переездом сурдологии, а также внутренними процессами постепенного приведения отделений этого корпуса в соответствие с санитарными требованиями (т.к. проведение ремонтных работ требует приостановления работы подразделения).

Следует отметить (рис. 6) значительный рост числа посещений консультивно-диагностических поликлиник – на 50 % в сумме, но, если по корпусу Г отмечается не существенное (на 6 %) снижение показателя за последний год, то по корпусу А отмечен небольшой, но стабильный, рост, и его удельный вес составил почти 30 % от общего. Это можно объяснить завершением ремонтных работ в помещениях поликлиники корпуса А и открытием на ее базе сурдологического центра.

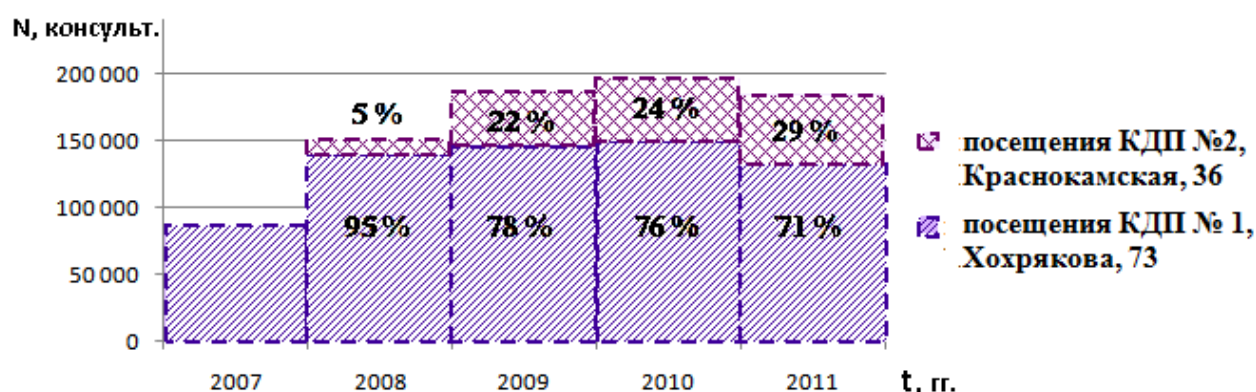


Рис. 6 Динамика роста числа посещений консультивно-диагностических поликлиник за 2008 – 2011 гг. (с учетом стоматологии)

Данные по площадям, кадрам и коечному фонду были рассмотрены как управленческие ресурсы ( $U$ ), значения которых предварительно нормировали:

$$U_i = U_i^{TK} / U_i^{max} \quad (1)$$

где  $u_i$  – значение управленческого ресурса,  $u_i^{TK}$  – текущее значение,  $u_i^{max}$  – максимальное значение,  $i$  – число показателей;

а показатели по пролеченным пациентам и посещениям консультативно-диагностической поликлиники – обозначены как основные отклики ( $Y$ ) на управление. В качестве «эпидемических» откликов нами рассмотрены те, которые связаны с состоянием [12] отделений корпуса А, который невыгодно отличался от других корпусов Центра в эпидемическом аспекте. Все показатели откликов также нормировали:

$$Y_j = Y_j^{тк} / Y_j^{max} \quad (2)$$

где  $Y_j$  – нормируемое значение отклика,  $Y_j^{тк}$  – текущее значение отклика,  $Y_j^{max}$  – максимальное значение,  $j$  – число показателей.

Динамика ресурсов за 2008 – 2011 гг. приведена на рис. 7, а основных откликов за этот же период – на рис. 8.

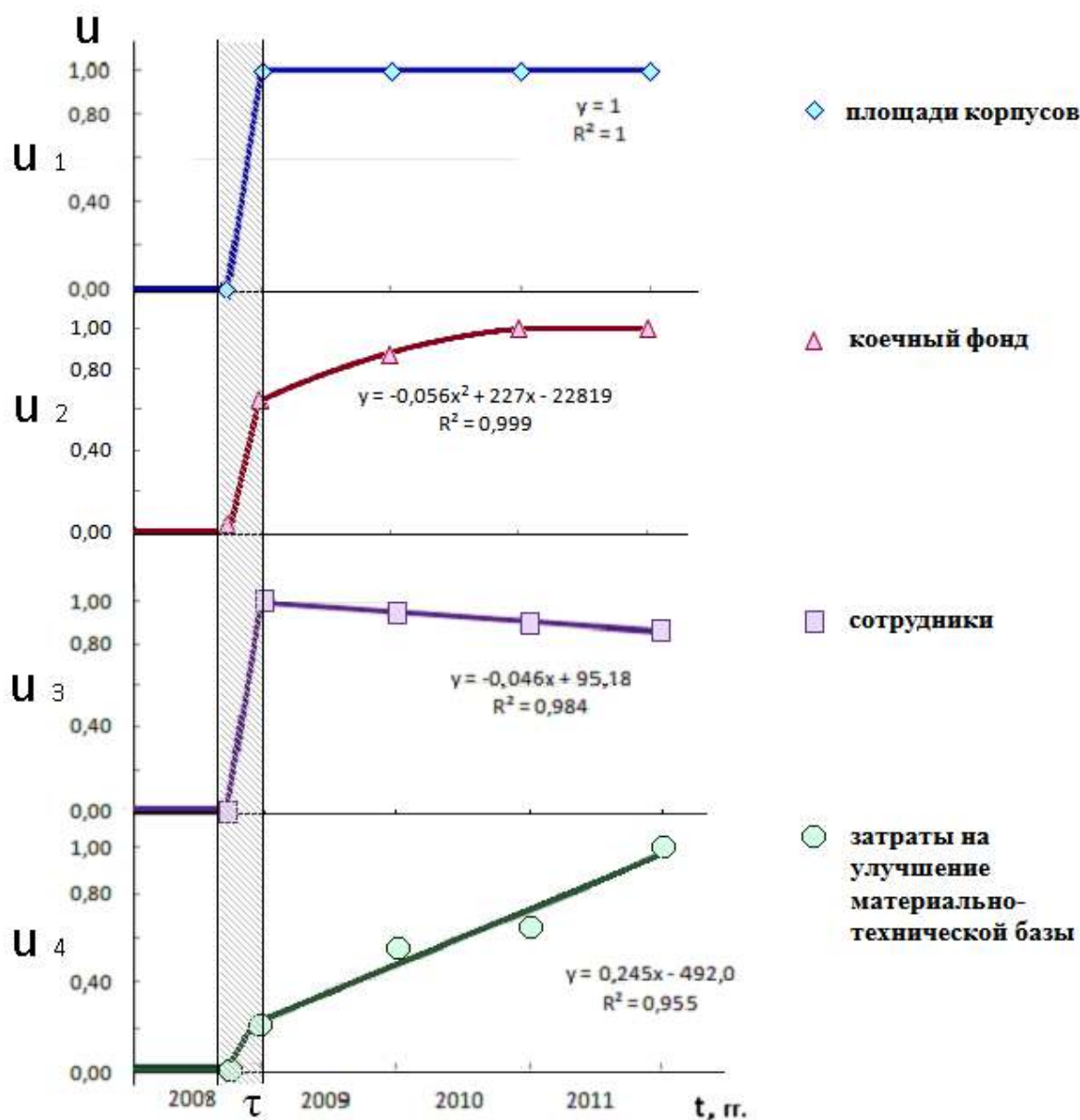


Рис. 7 Динамика управленческих ресурсов (u) для отделений корпуса А за 2008 – 2011 гг.

Интервал  $\tau$  на рис. 7-9 отражает известную в теории управления задержку, обусловленную сложностью системы.

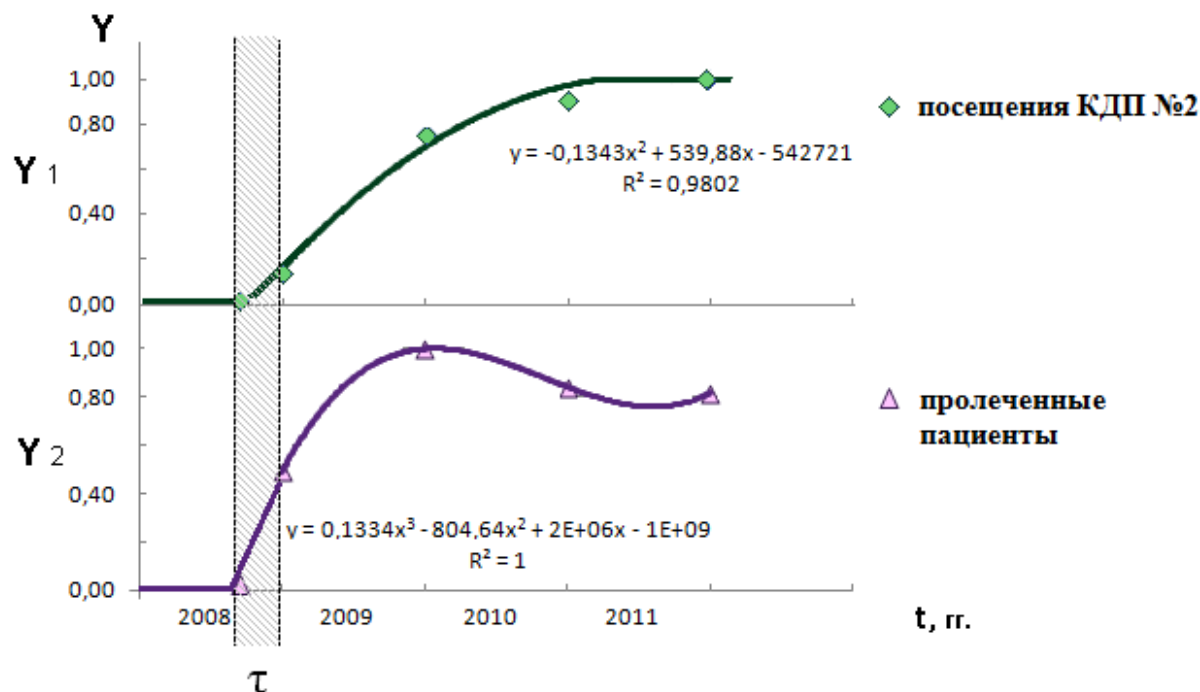


Рис. 8 Динамика основных откликов ( $Y_{1,2}$ ) для отделений корпуса А за 2008 – 2011 гг.

Состав и количественные экспертные оценки от нуля до единицы

«эпидемических» откликов ( $Y_3$ ) приведены в таблице.

Таблица  
Динамика «эпидемических» откликов ( $Y_3$ ) отделений корпуса А

Наименование «эпидемического» отклика	Значения «эпидемического» отклика по годам:			
	2008	2009	2010	2011
Содержание и благоустройство территории ( $Y_{3.1}$ )	0,1	0,2	0,4	0,4
Санитарно-техническое состояние корпусов, помещений ( $Y_{3.2}$ )	0,1	0,4	0,6	0,8
Разделение потоков чистого и грязного ( $Y_{3.3}$ )	0,1	0,5	0,7	0,9
Достаточность, исправность дезинфекционного и стерилизационного оборудования ( $Y_{3.4}$ )	0,2	0,3	0,4	0,5
Достаточность, исправность оборудования на пищеблоке ( $Y_{3.5}$ )	0,3	0,3	0,4	0,7

Для оценки общего влияния группы показателей предложено их суммирование

с учетом весов:

$$U = \sum_{i=1}^4 (U \cdot \alpha_i) ; \quad \sum_{i=1}^4 \alpha_i = 1 , \quad (3)$$

где  $U$  – общее значение управленческого ресурса,  $\Sigma$  – сумма,  $i$  – число показателей,  $U_i$  – значение показателя,  $\alpha_i$  – вес показателя,

$$Y = \sum_{j=1}^3 (Y \cdot \beta_j) ; \quad \sum_{j=1}^3 \beta_j = 1 , \quad (4)$$

где  $Y$  – общее значение откликов,  $\Sigma$  – сумма,  $j$  – число исследуемых показателей,  $Y_j$  – значение показателя,  $\beta_j$  – вес показателя,

$$Y_3 = \sum_{k=1}^4 (Y_{3k} \cdot \gamma_k) ; \quad \sum_{k=1}^4 \gamma_k = 1 ; \quad (5)$$

где  $Y_3$  – общее значение эпидемических откликов,  $\Sigma$  – сумма,  $k$  – число исследуемых показателей,  $Y_{3k}$  – значение показателя,  $\gamma_k$  – вес показателя.

Динамика по составляющим  $Y_3$  за 2008

– 2011 гг. приведена на рис. 9.

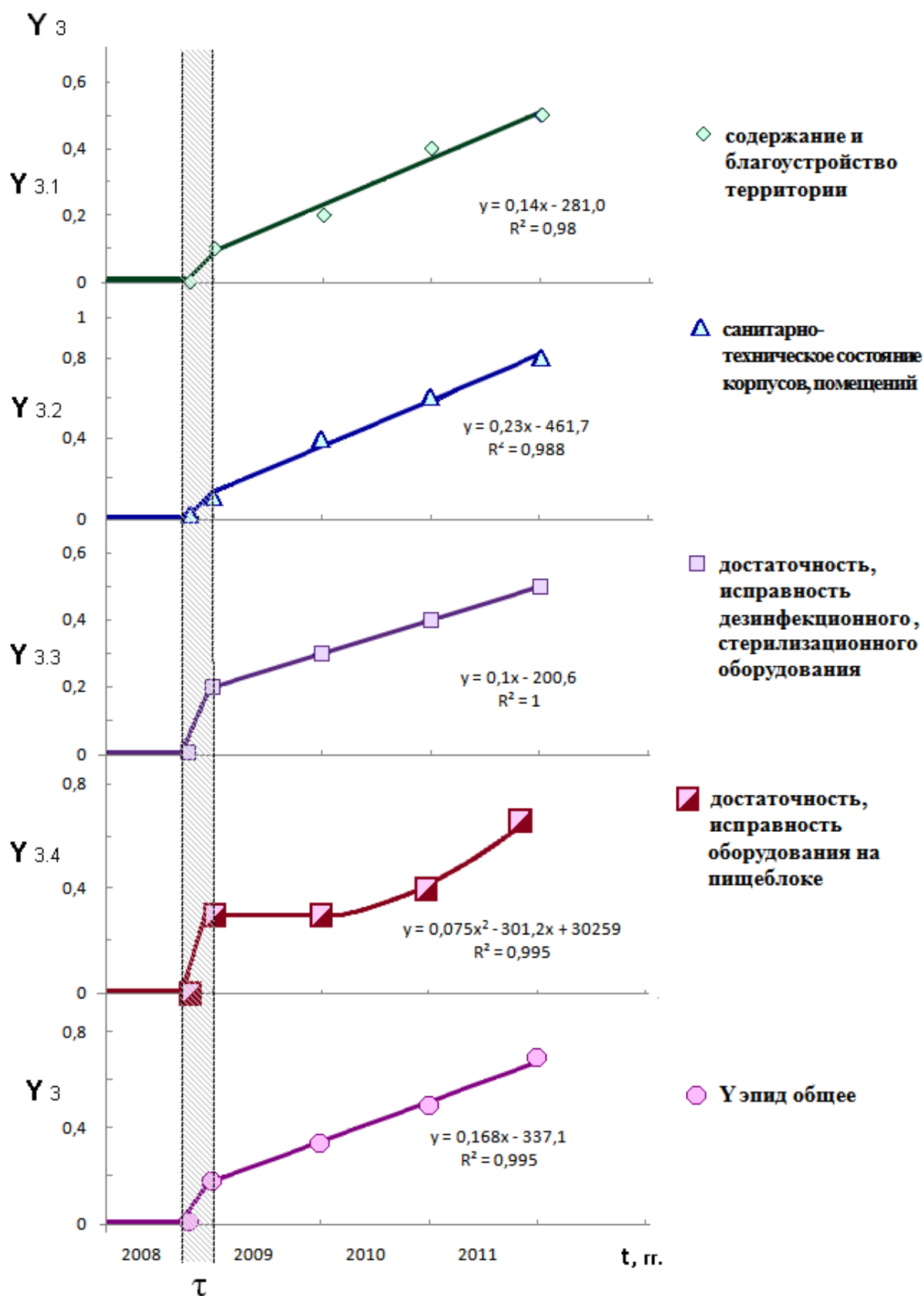


Рис. 9 Динамика «эпидемических» откликов ( $Y_3$ ) отделений корпуса А за 2008 – 2011 гг.



В результате проведенной обработки медицинским учреждением в получен материал вида (6), полезный для рассматриваемых условиях его анализа структуры модели управления расширения, рис. 10,

$$Y(t) = f(u(t)) \quad (6)$$

Здесь, как и ранее (см. рис. 1, 7 – 9), последующего восстановления по ним исходные данные обработаны до дифференциальных уравнений по полиномам, представляющих интерес для соответствующей методике [17].

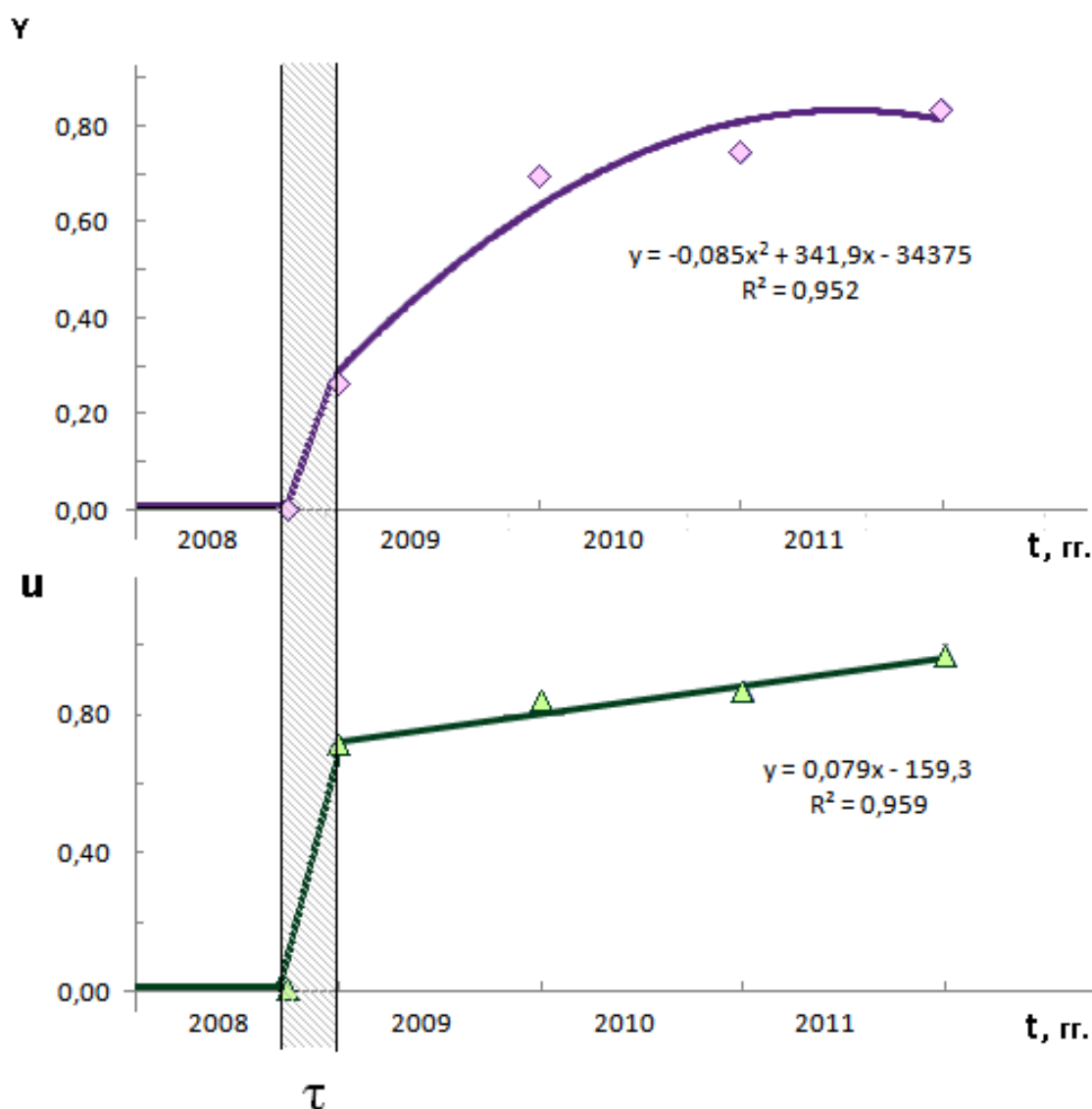


Рис. 10 Динамика откликов (Y) и управленческих ресурсов (u) для отделений корпуса А за 2008 – 2011 гг.

Для выхода на модель (б) далее рассмотрена структура системы управления медицинским учреждением в условиях его расширения. Типовая системно – структурная модель управления приведена на рис. 11.

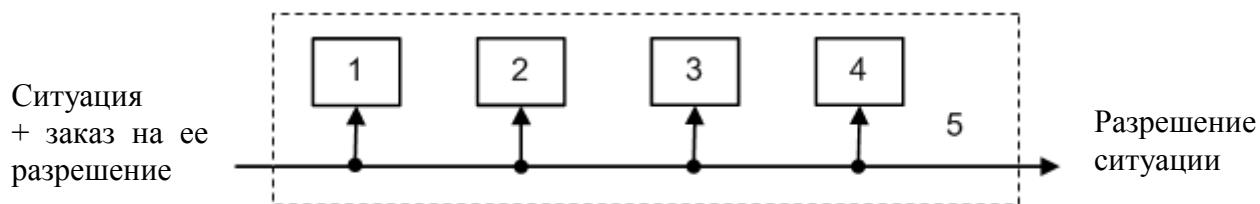


Рис. 11 Типовая системно-структурная модель реализации управления (системы: 1 – подготовки управленческих решений, 2 – принятия управленческих решения, 3 – мониторинга, 4 – анализа, 5 – интерфейсов, 6 – настройки на специфику объекта управления, 05, 7 - интерфейсов)

Представленная типовая модель не обеспечивает должного качества разрешения проблемных ситуаций, связанных с расширением медицинского учреждения. Наши предложения связаны с развитием этой структуры (рис. 12-14) за счет большей функциональности системы 1 – подготовки принятия решений.

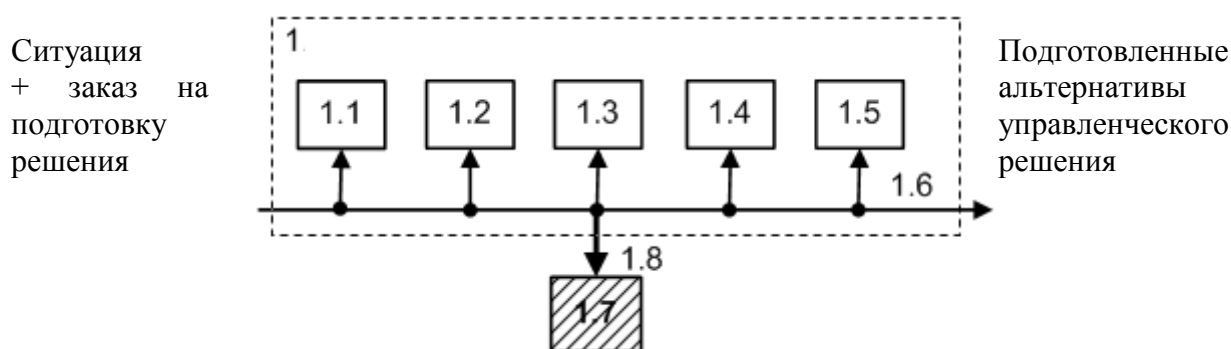
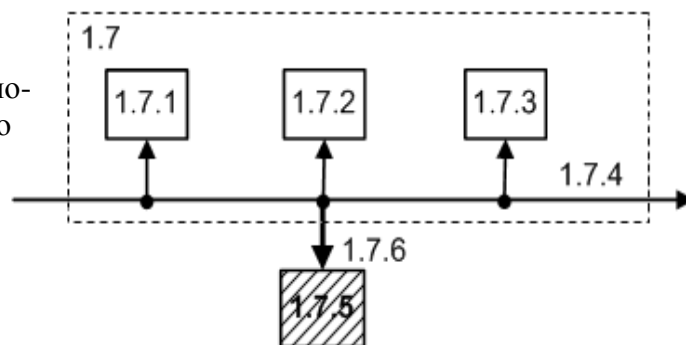


Рис. 12 Системно-структурная модель первой системы - подготовки принятия решений по управлению медицинским учреждением в условиях его расширения по прототипу [18] и предлагаемому решению (выделено штриховкой)

(подсистемы: 1.1 – фиксации состояния, 1.2 – выработки алгоритма управления, 1.3 – формирования критериев оценки результатов, 1.4 – парирования помех, 1.5 – определения временных резервов, 1.7 – системно-противоэпидемической поддержки (СПЭП), 1.6 и 1.8 – интерфейсов)

Ситуация  
+ заказ на системно-противоэпидемическую поддержку

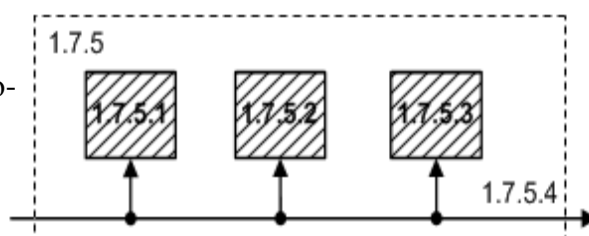


Системно-противоэпидемическая поддержка

Рис.13 Системно-структурная модель подсистемы СПЭП по прототипу [19, 20] и предлагаемому решению (выделено штриховкой)

(блоки организации: 1.7.1 – профилактических мероприятий, 1.7.2 – больничной гигиены, 1.7.3 – мероприятий при возникновении ИСМП, 1.7.5 – адапционно-проектировочной поддержки, 1.7.4 и 1.7.6 – интерфейсов)

Ситуация  
+ заказ на адапционно-проектировочные мероприятия



Адапционно-проектировочные мероприятия

Рис.14 Системно-структурная модель блока адапционно-проектировочной поддержки (модули создания: 1.7.5.1 – отчета о проблемной/нестандартной управленческой ситуации (с помощью АРМ врача/менеджера-эпидемиолога), 1.7.5.2 – пакета ТЗ (с помощью автоматизированного генератора системно обоснованного технического задания), 1.7.5.3 – пакета проектов разрешения ситуации по ТЗ (с помощью системного интегратора), 1.7.5.4 – интерфейса)

В состав системы 1 предложено ввести подсистему 1.7. Она призвана обеспечить системно-противоэпидемическую поддержку в части функций, реализуемых блоками: 1.7.1, 1.7.2 и 1.7.3 с введением нового блока 1.7.5 – адапционно-проектировочной поддержки. В составе этого блока должны быть реализованы модули: 1.7.5.1-1.7.5.3 (см. рис. 14).

Для создания и хранения технических заданий по разрешению различных проблемных ситуаций нами предлагается использовать автоматизированный генератор системно обоснованного технического задания (АГ СО ТЗ). В наших предыдущих статьях [13, 14] представлены структуры и алгоритмы функционирования генератора и его систем. Первоначальное назначение АГ СО ТЗ – составление системно обоснованных технических заданий на медицинские информационные системы. В ходе разработки АГ СО ТЗ были выявлены дополнительные возможности. Например, первая система генератора – электронизации входной информации [15]

может быть использована для ввода и переноса данных, необходимых для создания технического задания, а также в качестве самостоятельного инструмента для сбора, хранения и предварительной подготовки информации для дальнейшей обработки (при составлении отчетов о каком-либо виде деятельности или при написании научных трудов, методических пособий, диссертаций и пр.). Универсальность общих принципов действия АГ СО ТЗ также была заложены в заявке и подтверждена при экспертизе специалистами Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам [16]. Так как генератор является средством для анализа и описания сложных медицинских систем, то можно использовать его при составлении алгоритмов различных мероприятий, в том числе - в системе противоэпидемической поддержки.

Полученный, таким образом, эмпирический материал позволяет построить лишь одиночную траекторию управления (рис. 15).

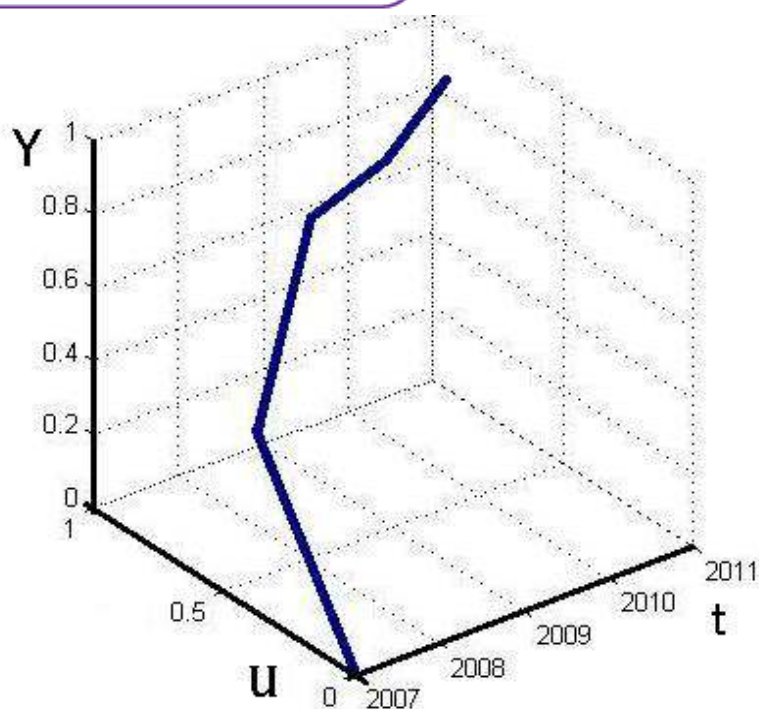


Рис. 15 Динамическая зависимость откликов ( $Y$ ) на управленческого воздействия ( $u$ ) для отделений корпуса А

В связи с этим, в перспективе, целесообразна постановка задачи на получение поверхности откликов с последующей оптимизацией управления.

### Результаты и выводы

1. Предложена гипотеза об увеличении значимости противоэпидемических мероприятий в деятельности медицинского учреждения, основанная на данных о росте ИСМП за последние 10 лет.
2. Отражена динамика управленческих ресурсов и соответствующих откликов,, расширения медицинского учреждения (НПЦ «Бонум», г.Екатеринбург) в аспекте площадей, штата персонала, коечного фонда, количества посещений консультативно-диагностических поликлиник, пролеченных пациентов.

3. Развита структура подсистемы подготовки принятия управленческих решений в условиях расширения медицинского учреждения за счет введения функции системно-противоэпидемической поддержки (СПЭП).

4. Предложена системно-структурная модель СПЭП, обеспечивающая мероприятия профилактики и больничной гигиены, противодействия возникновению инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а также адаптационно-проектировочной поддержки.

5. Предложена системно-структурная модель блока адаптационно-проектировочной поддержки для создания отчета о проблемной/нестандартной

управленческой ситуации, а также пакетов ТЗ и проектов разрешения ситуации.

6. Поставлена задача оптимизации процесса управления медицинским учреждением в ситуации его расширения по модели «управление-отклик-время».

7. Показано, что в ходе продолжающегося процесса реорганизации (на примере НПЦ «Бонум») сложившаяся система управления вполне жизнеспособна и имеются скрытые резервы управленческого ресурса.

8. Проанализированные данные о динамике управленческих ресурсов и откликов формализованы в виде полиномов, которые представляют интерес для последующего восстановления соответствующих дифференциальных уравнений.

9. Для диагностики дополнительных управленческих ресурсов медицинского учреждения в условиях его расширения целесообразно развитие моделирования бизнес-процессов.

#### Список литературы

1. Калянов Г.Н. Теория и практика реорганизации бизнес-процессов / Г.Н. Калянов. — М.: Синтег, 2000. — 204 с.
2. Приказ ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум» № 183 от 20.07.2009 г. «О подготовке к вводу в эксплуатацию операционного блока»
3. О больнице / [Официальный сайт «ГБУЗ СО ОДКБ № 1»]. URL: <http://одкб1.пф/#s=abouthospital&m=true> (дата обращения 08.10.2012)
4. Указ Губернатора Свердловской области от 02.07.2008 года № 696-УГ «О реорганизации ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум», Постановление Правительства Свердловской области от 03.07.2008 года № 676-ПП «О реорганизации и утверждении Устава ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум»
5. Доклад Главного эпидемиолога Министерства здравоохранения Свердловской области И.Й. Базите, 29 мая 2012 г. // Материалы «Итогового совещания эпидемиологов учреждений здравоохранения Свердловской области»
6. Доклад Заместителя главного врача по эпид. вопросам ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями», к.м.н. С.С. Смирновой, 29 мая 2012 г. // Материалы «Итогового совещания эпидемиологов учреждений здравоохранения Свердловской области»
7. Доклад Заместителя руководителя Управления Роспотребнадзора по Свердловской области, к.м.н. А.И. Юровских, 16 мая 2012 г. // Материалы «Совместной коллегии Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области»

8. Доклад врача-эпидемиолога ГБУЗ СО «ОЦ СПИД и ИЗ» О.А. Кузнецовой, 16 мая 2012 г. // Материалы «Совместной коллегии Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области»
9. Приказ ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ № 137 от 20.10.08 г. «О реорганизации ГУЗ ДБВЛ «Особый ребенок»
10. Приказ ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ № 196 от 23.12.2010 «Об организации и начале работы загородного отделения восстановительного лечения «Луч».
11. Приказ ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ №143-КП от 09.07.2009 г «О прекращении договора аренды и переводе отделения восстановительного лечения №2 в имущественный комплекс по ул. Краснокамской, 36»
12. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 июня 2011 года № 379 Об утверждении критериев оценки степени рисков в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 19 июля 2011 года № 7072  
URL: <http://adilet2.minjust.kz/kk/doc/show/10192> (дата обращения 08.10.2012)
13. Гольдштейн С.Л. О структуре автоматизированного генератора системно обоснованного технического задания на информационные системы/ С.Л. Гольдштейн, Е.М. Грицюк // «Системы управления и информационные технологии», – 2012. - № 1. – С.70-74.
14. Гольдштейн С.Л. О функционировании автоматизированного генератора системно обоснованного технического задания на медицинскую информационную систему / С.Л. Гольдштейн, Е.М. Грицюк, Д.А. Леонов // Электронный научный журнал "Системная интеграция в здравоохранении". – 2012. - № 1. – С.20-32. URL: [http://www.sys-int.ru/files/2012.1/146/sys\\_int\\_130\\_1\\_15\\_2012.pdf](http://www.sys-int.ru/files/2012.1/146/sys_int_130_1_15_2012.pdf) (дата обращения 08.10.2012)
15. Гольдштейн С.Л. Развитие системы электронизации входной информации / С.Л. Гольдштейн, Е.М. Грицюк, Д.А. Леонов // Электронный научный журнал "Системная интеграция в здравоохранении". – 2012. - № 2. - С.5-18. URL: [http://www.sys-int.ru/files/2012.2/152/sys\\_int\\_136\\_2\\_12\\_2012.pdf](http://www.sys-int.ru/files/2012.2/152/sys_int_136_2_12_2012.pdf) (дата обращения 08.10.2012)
16. Решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам о выдаче патента от 17.05.2012 на заявку № 2011107371/08 (010450), дата приоритета 25.02.2011 г. // [Официальный сайт ФГБУ ФИПС]. URL: [http://www1.fips.ru/fips\\_servl/fips\\_servlet](http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet) (дата обращения 08.10.2012)
17. Гольдштейн С.Л. Динамические модели на основе аппроксимаций: метод построения/ С.Л. Гольдштейн, Е.Б. Солонин // Электронный научный журнал "Системная интеграция в здравоохранении". – 2012. - № 1. - С.3-14. URL: [http://www.sys-int.ru/files/2012.1/144/sys\\_int\\_128\\_1\\_15\\_2012.pdf](http://www.sys-int.ru/files/2012.1/144/sys_int_128_1_15_2012.pdf) (дата обращения 08.10.2012)

18. Ларичев О.И. Теория и методы принятия решений / О.И. Ларичев. – М.: Логос, 2000. – 296 с.
19. Infection control / [Официальный сайт “Wikipedia, the free encyclopedia”]. URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/Infection\\_control](http://en.wikipedia.org/wiki/Infection_control) (дата обращения 08.10.2012).
20. Коза Н.М. Эпидемиологический надзор за инфекциями с разными механизмами передачи возбудителя, гельминтозами и иммунопрофилактикой / Н.М. Коза, И.В. Фельдблюм, В.И. Сергевин [и др.]. – Екатеринбург: УГМА, 2004. 0 56 с.

---

Грицюк Елена Михайловна – врач-эпидемиолог ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум», 620149, Екатеринбург, ул. Бардина, 9а, тел: (343)240-42-68 [bonum@bonum.info](mailto:bonum@bonum.info)



## КОРТЕЖНЫЙ ФОРМАЛИЗМ ПРОБЛЕМАТИКИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СОСУДИСТЫМИ АНОМАЛИЯМИ ЛИЦА

Диомидов И.А.<sup>1</sup>, Гольдштейн С.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ СО ДКБВЛ «Научно-практический центр «Бонум»

<sup>2</sup> Министерство образования и науки Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н.Ельцина

В продолжение ранее опубликованной статьи приведено кортежное структурирование проблемы лечения детей с сосудистыми аномалиями в области головы и шеи с использованием лазеров для ее системного решения, а также даны примеры использования кортежного формализма для оценки пациента, сосудистой аномалии и качества лечения.

**Ключевые слова:** кортежный формализм исследования, лазерное лечение, сосудистые аномалии.

### Formalism description of problem of combined treatment of children with vascular malformations

Diomidov I.A., Goldshtein S.L.

*Scientific and Practical Center "Bonum", Ekaterinburg  
Ural Federal University, Ekaterinburg*

The article dedicates to structuring of problem of treating children with vascular malformations in head and neck region using lazars for its system solving, and to demonstrate using cortege formalization for evaluating the patient status, vascular malformations and the quality of treatment.

**Keywords:** cortege formalization, lazer treatment, vascular malformations.

#### Выводы

Частота рождаемости детей с сосудистыми аномалиями (опухолями и мальформациями) в мире составляет от 8 до 10% [1]. Обязанность медицинского сообщества быть сведущим в тактике ведения этих поражений [2]. Несмотря на то, что многие из аномалий регрессируют спонтанно, вмешательство требуется, когда их рост может нанести вред

жизненно-важным структурам. В (10 – 20)% случаев кожных гемангиом появляются такие осложнения, как изъязвление и кровотечение, и вовлечение таких важных функций, как зрение, дыхание, слух или питание. Эти осложнения вместе с косметическими причинами являются абсолютными показаниями для лечения и должны

немедленно подвергаться подходящему лечению [3-7].

Проблема комплексной реабилитации больных с сосудистыми аномалиями до настоящего времени не теряет актуальности. Это связано, в том числе, с отсутствием однозначной тактики ведения данных пациентов, системного обобщения и решения проблемы комбинированного лечения больных. В литературе нами не найдено ни одного источника, в котором бы были обобщены и систематизированы подходы к ведению больных с гемангиомами. Для четкого представления старших, средних и малых задач в решении данной проблемы необходим кортежный формализм.

Первоначально [8] нами было дано формализованное описание лазерной технологии лечения детей с сосудистыми аномалиями лица. В данной статье поставлена и решена задача структурирования факторов и откликов комбинированного лечения детей с сосудистыми аномалиями для ее системного решения с использованием кортежного формализма.

### Материалы и методы

Для оценки интегрального итога  $I$  деятельности врача и выявления причинно-следственных связей воспользуемся формализмом:

$$I = f(x, y), \quad (1)$$

где:  $x$  – качество статуса ребенка,  $y$  – качество деятельности специалистов.

Пусть структуру итога отражают две составляющие:

$$I = \langle I_1, I_2; R \rangle, \quad (2)$$

где:  $I_1$  – эффекты как результат,  $I_2$  – путь к результату как процесс.

При этом:

$$I_1 = \langle I_{11}, I_{12}, I_{13}; R_1 \rangle, \quad (3)$$

где эффекты:  $I_{11}$  – медицинский,  $I_{12}$  – социальный,  $I_{13}$  – экономический;

$$I_{11} = \langle I_{111}, I_{112}, I_{113}, \dots; R_{11} \rangle, \quad (4)$$

где сохранение функций:  $I_{111}$  – зрительной,  $I_{112}$  – дыхательной,  $I_{113}$  – приема пищи и т.п.;

$$I_{12} = \langle I_{121}, I_{122}, I_{123}, I_{124}, I_{125}, I_{126}; R_{12} \rangle, \quad (5)$$

где удовлетворенность:  $I_{121}$  – общества,  $I_{122}$  – пациента,  $I_{123}$  – семьи пациента,  $I_{124}$  – врача,  $I_{125}$  – менеджера,  $I_{126}$  – чиновника МЗСО РФ;

$$I_{13} = \langle I_{131}, I_{132}, I_{133}; R_{13} \rangle, \quad (6)$$

где:  $I_{131}$  – для медицинского учреждения,  $I_{132}$  – для пациента,  $I_{133}$  – для социума.

Оценка экономического эффекта  $I_{13}$ , естественно, требует знания затрат: амортизацию помещения и оборудования, зарплату персонала, коммунальные услуги и т.п.

Для оценки качества процесса воспользуемся известным подходом:

$$I_2 = \langle I_{21}, I_{22}, I_{23}; R_2 \rangle, \quad [9] \quad (7)$$

где:  $I_{21}$  – технологичность,  $I_{22}$  – затратность,  $I_{23}$  – своевременность.

### Показатели качества статуса ребенка

Структуру фактора  $x$  представим двойкой:

$$x = \langle x_1, x_2; R_3 \rangle, \quad (8)$$

где:  $x_1$  – общее состояние пациента,  $x_2$  – изменение свойства/качества сосудистого образования.

Полагаем, что

$$x_1 = \langle x_{11}, x_{12}; R_{31} \rangle, \quad (9)$$

где:  $x_{11}$ ,  $x_{12}$  – состояние здоровья до и после лечения.

При этом уместно правило:

if  $x_{12}/x_{11} \geq 1$  then  $x_1 = 1$  else  $x_1 \rightarrow [0; 0,9]$ ; (10)

$$x_2 = \langle x_{21}, x_{22}, x_{23}, x_{24}, x_{25}, x_{26}; R_{32} \rangle, \quad (11)$$

где изменение характеристик сосудистого образования:  $x_{21}$  –  $\Delta$  объема,  $x_{22}$  –  $\Delta$  площади,  $x_{23}$  –  $\Delta$  периметра,  $x_{24}$  –  $\Delta$  цвета,  $x_{25}$  –  $\Delta$  стадии развития,  $x_{26}$  –  $\Delta$  температуры, причем

$$\Delta x_2 = |x_2^i - x_2^k|, \quad (12)$$

где: индексы состояния:  $i$  – исходное,  $k$  – конечное.

### Показатели качества деятельности врача

Структуру фактора  $y$  представим в виде:

$$y = \langle y_1, y_2, y_3, y_4, y_5; R_4 \rangle \quad (13)$$

где качество:  $y_1$  – диагностики,  $y_2$  – лечения,  $y_3$  – реабилитации,  $y_4$  – управления,  $y_5$  – ресурсов.

Для простоты примем, что некоторые составляющие качества деятельности специалистов неизменны, т.е.:

$$y_1, y_3, y_4, y_5 = \text{const.}, \quad (14)$$

При этом качество интересующей нас составляющей  $y_2$  представим в виде:

$$y_2 = \langle y_{21}, y_{22}, y_{23}, y_{24}; R_{41} \rangle, \quad (15)$$

где качество:  $y_2$  – лечения,  $y_{21}$  – премедикации,  $y_{22}$  – анестезии,  $y_{23}$  – лазерной хирургии,  $y_{24}$  – наблюдения после наркоза.

Еще раз введем ограничения,

$$\text{пусть } y_{21}, y_{22}, y_{24} = \text{const.}, \quad (16)$$

но, рассмотрим подробнее качество лазерной хирургии:

$$y_{23} = \langle y_{231}, y_{232}, y_{233}; R_{411} \rangle, \quad (17)$$

где качество:  $y_{231}$  – хирургического лазера,  $y_{232}$  – квалификация хирурга,  $y_{233}$  – алгоритмов применения хирургического лазера.

Дальнейшая детализация дала:

$$y_{231} = \langle y_{2311}, y_{2312}; R_{4111} \rangle, \quad (18)$$

где:  $y_{2311}$  – достаточность выбора диапазона волн,  $y_{2312}$  – техническая надежность;

$$y_{232} = \langle y_{2321}, y_{2322}, y_{2323}; R_{4112} \rangle, \quad (19)$$

где:  $y_{2321}$  – общая квалификация,  $y_{2322}$  – узкая специализация,  $y_{2323}$  – стаж (количество прооперированных больных);

$$y_{233} = \langle y_{2331}, y_{2332}; R_{4113} \rangle, \quad (20)$$

где:  $y_{2331}$  – полнота списка,  $y_{2332}$  – качество выбора.

Отметим, что во всех моделях (1) - (20)  $R_{xxx}$  – матрицы связи (смежности или инцидентности)

В таблице 1 приведены примеры абсолютных и относительных показателей общего состояния пациента до и после лазерного вмешательства.

**Примеры оценок**

Таблица 1

Примеры показателей общего состояния пациентов

Пациент	Значения показателей					
	абсолютные			относительные		
	$X_{11}$	$X_{12}$	$X_1$	$X_{11}$	$X_{12}$	$X_1$
1	Хор.	Хор.	Без перемен	0,9	0,9	1,0
2	Хор.	Хор.	Без перемен	0,8	0,8	1,0
3	Удовл.	Удовл.	Без перемен	0,8	0,8	1,0
4	Хор.	Хор.	Без перемен	0,9	0,9	1,0
5	Хор.	Удовл.	Ухудшение	0,8	0,7	0,9

Видно, что есть возможность интегрированной оценки динамики состояния пациента.

В таблице 2 приведены примеры абсолютных и относительных показателей сосудистых аномалий у тех же пациентов.

Таблица 2

Примеры показателей сосудистой аномалии при первом этапе лечения

Пациент	Оценки показателей								
	$X_{21}$			$X_{22}$			$X_{23}$		
	ИСХ. см <sup>3</sup>	КОН. см <sup>3</sup>	ИСХ-КОН <u>ИСХ</u>	ИСХ. см <sup>2</sup>	КОН. см <sup>2</sup>	ИСХ-КОН <u>ИСХ</u>	ИСХ. см.	КОН. см.	ИСХ-КОН <u>ИСХ</u>
Пациент 1	1,2	0,6	0,5	6	6	0	18	18	0
Пациент 2	4,05	1,35	0,6	13,5	13,5	0	12	12	0
Пациент 3	1,32	0,44	0,7	4,4	4,4	0	6,3	6,3	0
Пациент 4	3,2	1,6	0,5	16	16	0	13	13	0
Пациент 5	0,12	0,06	0,5	1,2	1,2	0	4,5	4,5	0

Таблица 2

Примеры показателей сосудистой аномалии при первом этапе лечения

(Окончание таблицы 2)

$X_{24}$			$X_{25}$			$X_{26}$			$\Sigma x_{2i}/5$
ИСХ.	КОН.	ИСХ-КОН <u>ИСХ</u>	ИСХ.	КОН.	ИСХ-КОН <u>ИСХ</u>	ИСХ. °C	КОН. °C	ИСХ-КОН <u>ИСХ</u>	
750	218	0,7	1	0,5	0,5	-	-	-	
950	83	0,9	1	0,5	0,5	-	-	-	
997	279	0,7	1	0,5	0,5	-	-	-	
632	198	0,7	1	0,5	0,5	-	-	-	
730	101	0,9	1	1	0	-	-	-	

Показатель  $x_{26}$  пока не оценивался. Видно, что есть возможность оценить динамику состояния сосудистой аномалии и определить приоритетные направления по усилению эффекта.

В таблице 3 представлен пример оценки показателя  $y_{23}$  для двух этапов лазерокоагуляции сосудистой аномалии.

Таблица 3

Этап лечения	Примеры показателей качества этапов лазерокоагуляции			
	Значения показателей			
	$Y_{231}$	$Y_{232}$	$Y_{233}$	$Y_{23}$
1	0,9	0,8	0,7	0,8
2	0,7	0,8	0,9	0,8

Видно, что есть возможность для анализа качества лазерного лечения и выявления тех конкретных показателей, которые требуют улучшения.

### **Результаты и выводы**

1. Решена задача структурирования проблематики комбинированного лечения детей с сосудистыми аномалиями.

2. Предложен пакет кортежных моделей для расчета интегрального итога деятельности.

3. Приведены примеры оценок по кортежному формализму.

4. Сделан вывод о целесообразности продолжения исследований в этом направлении.

### Список литературы

1. Marler J.J., Mulliken J.B. Vascular anomalies: classification, diagnosis, and natural history // Facial Plast Surg Clin North Am.- 2001, Vol.9 (4).- P. 495-504.
2. Current Knowledge and Management of Vascular Anomalies. M. Hochman, D.M. Adams, T.D. Reeves [et al.]// Arch Facial Plast Surg. - 2011, Vol 13(3).- P. 145-151.
3. Fishman S. Hemangiomas and vascular malformations in infancy and childhood. // Pediatr Clin North Am. – 1993, Vol.40. P. 1177–1200.
4. Garden J.M., Bakus A.D., Passer A.S. Treatment of cutaneous hemangiomas by the flashlamp-pumped dye laser: prospective analysis. // J Pediatr. - 1992, Vol.120, P. 555–560.
5. Capillary hemangiomas: Case study of a novel laser treatment and a review of therapeutic options. / E. Glassberg, G. Lask, L. Rabinowitz [et al.] // J Dermatol Surg Oncol. - 1989, Vol.15, P. 1214–1223.
6. Landthaler M., Hohenleuther U., El-Raheem T.A. Laser therapy of childhood hemangiomas. // Br J Dermatol. – 1995, Vol.133, P. 275–281.
7. Shapshay S., David L., Zeitels S. Neodymium - YAG laser photocoagulation of hemangiomas of the head and neck. // Laryngoscope. – 1987, Vol. 97, P. 323–329.

8. Диомидов И.А. О формализованном описании лазерной технологии комбинированного лечения детей с сосудистыми аномалиями лица [Электронный ресурс]/ И.А. Диомидов , С.Л. Гольдштейн // Системная интеграция в здравоохранении: электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2012 - № 1 (15). – Системные требования Adobe Acrobat Reader. URL: [http://www.sys-int.ru/files/2012.1/147/sys\\_int\\_131\\_1\\_15\\_2012.pdf](http://www.sys-int.ru/files/2012.1/147/sys_int_131_1_15_2012.pdf) (дата обращения 25.10.2012).
9. Блохина С.И. Моделирование деятельности логопеда: критерии оценки // Информ Бонум, спец выпуск №1, 2000., С. 45-53.

---

Диомидов Илья Андреевич– врач-хирург ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум», 620149, Екатеринбург, ул. Бардина, 9а, тел: (343)287-77-70\*1 2244, e-mail: [diomidov@bonum.info](mailto:diomidov@bonum.info)

## ВКЛАД НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В ФОРМИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Ковтун О.П.<sup>1</sup>, Кузнецов Н.Н.<sup>1</sup>, Львова О.А.<sup>2</sup>, Вольхина С.А.<sup>2</sup>, Баранов Д.А.<sup>1</sup>, Пряхина О.П.<sup>3</sup>, Зобнина Ю.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра педиатрии и неонатологии ФПК и ПП,

<sup>2</sup> Кафедра неврологии детского возраста и неонатологии

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России,

<sup>3</sup> Отделение патологии новорожденных ГУЗ СО Областная детская клиническая больница № 1, г. Екатеринбург

Изучены анамнестические и генетические данные по пакетам полиморфизмов генов тромбофилии и фолатного цикла у 30 новорожденных с очагами перивентрикулярной ишемии 2-3 степени. В семейном анамнезе у 80% детей были зафиксированы тромботические эпизоды и сосудистые события у родственников в возрасте до 50 лет. У всех пациентов выявлено от 3 до 8 полиморфизмов (в среднем 4,9). У каждого третьего младенца встречаются сочетания аллельных вариантов по двум звеньям системы гемостаза и, минимум, двух однонуклеотидных замен в генах ферментов фолатного цикла. Следует рекомендовать включить обследование на поиск мультигенных комбинаций у детей тяжелыми формами поражения ЦНС в случае дебюта в раннем возрасте.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов тромбофилии, перинатальное поражение ЦНС, дети.

### The significance of genes' polymorphism of hemocoagulation disease and folic acid cycle in infants with periventricular ischemia.

Kovtun O.P., Kuznetsov N.N., Lvova O.A., Volhina S.A., Baranov D.A., Pryahina O.P., Zobnina U.V.

*Urals State Medical Academy, Ekaterinburg  
Region children hospital #1, Ekaterinburg*

Results of gene polymorphisms investigation in 30 children with severe periventricular ischemia are presented. 80% of them had relatives with variety thrombosis under the age of 50 and all of them had 3-8 SNP-mutations. The most dramatic allele F5: G1691A was not registered. More than 30% of newborns had two polymorphic genes of folic acid and 16,7% showed combination of folic acid with thrombophilia polymorphisms including MTHFR: C677T. We propose the prescribing of thrombophilic and folic acid SNP-mutations investigations for infants in perinatal period with severe and critical neurological brain damages.

**Keywords:** thrombophilia genes' polymorphism, infants.

#### Введение

Генетически детерминированная протромботическая предрасположенность признана в качестве одного из ведущих механизмов поражения нервной ткани у

детей, не уступающего по частоте встречаемости и значимости гипоксии. В отечественном научном сообществе так и не сложилось единого мнения, может ли перивентрикулярная ишемия в структуре

перинатального поражения нервной системы (ППЦНС) у младенцев считается эквивалентом ишемического инсульта, по аналогии со взрослыми пациентами. Известно, что внутрисосудистое тромбообразование или эмболия вследствие наследственной тромбофилии достигает 87% среди причин детского инсульта [14, 22]. В тоже время, анте-, интранатальный и период адаптации новорожденного могут стать ситуациями, провоцирующими дисбаланс в системе гемостаза, настроенного по гиперкоагуляционному сценарию [2, 3, 5, 13].

Несмотря на то, что проблема тромбофильного статуса активно изучается представителями различных медицинских специальностей, сведения о распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с обменом гомоцистеина, фолатным циклом и тромбофилией, особенностями их фенотипической реализации у детей немногочисленны. В тоже время, взаимосвязь полиморфизма генов системы гемокоагуляции и ППЦНС у пациентов всех возрастных периодов изучена не до конца, существенно отличается в разных популяциях и, наконец, оспаривается рядом исследователей [12, 14, 16, 20]. К настоящему времени значительно расширились представления о нетромботических эффектах сопряженных

с генами тромбофилии и о генных сетях, ведущих к поражению церебральных структур. Так, например, сочетание гомозиготного аллеля MTHFR: 677 TT и гена протромбина F2: 20210 G>A увеличивает риск развития тетраплегии у новорожденных всех гестационных сроков, а носительство MTHFR: 677 C>T примерно в 2 раза увеличивает риск развития детского церебрального паралича у недоношенных детей [13].

### Материалы и методы

Нами проанализированы сведения перинатального анамнеза и аллельные варианты генов системы свертывания крови и фолатного цикла у 30 младенцев с перинатальным поражением центральной нервной системы (МКБ-10: P 91.0-P 91.9) Средний возраст обследованных детей составил  $1 \pm 0,2$  месяца, 16 девочек и 14 мальчиков.

Критериями включения были:

1. Постоянное проживание не менее трех поколений семьи в Свердловской области.
2. Наличие информированного согласия от родителей на участие в исследовании.
3. Осложненное течение послеродовой адаптации новорожденного с формированием среднетяжелой или тяжелой формы ППЦНС.



4. Подтвержденная по результатам нейросонографии перивентрикулярная ишемия.

Пациентам проведено определение аллельных вариантов генов системы гемостаза: F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, F7: 10976G>A, F13: G>T(Val34Leu), FGB: -455G>A, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G и фолатного цикла MTHFR: 677C>T, MTHFR: 1298A>C, MTRR: 66A>G, MTR: 2756A>G по методу ПЦР real time из цельной крови. Обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Результаты исследования и обсуждение.

Диагноз тромбофилии у пациентов и в их семьях до факта регистрации ППЦНС установлен не был. В тоже время, при сборе анамнеза в 80% случаев зафиксированы тромботические события у родственников первой линии в возрасте до 50 лет, у 23% пациентов отмечены летальные исходы от них у родственников 1-2 линии родства в возрасте до 55 лет. Можно предположить, что низкий уровень ориентированности врачей – педиатров

амбулаторного звена в феноменологии тромбофилии, отсутствие информации о необходимости и возможности обследования на носительство генов привели к недооценке клинической и лабораторной картины болезни.

### **Результаты и обсуждение**

Патологическое течение перинатального периода – основной предиктор формирования ППЦНС у детей. В таблице 1 представлены наиболее вероятные факторы риска, комбинация которых могла привести к развитию гипоксически-ишемических процессов в нервной ткани младенцев. Большинство матерей пациентов имели отягощенный акушерский и соматический анамнез, каждая пятая женщина относилась к категории «пожилая первородящая». Осложненная беременность приводила к преждевременному рождению ребенка с признаками критического состояния, необходимости проведения оперативных родов или протезированию витальных функций у младенцев.

Таблица 1  
Структура факторов перинатального анамнеза у детей с ППЦНС, абс (%)

Фактор	ППЦНС, n=30
Отягощенный акушерский и/или гинекологический анамнез до настоящей беременности	29 (96,7)
Пожилая первородящая	6 (20,0)
Соматическая отягощенность матери по заболеваниям (кардиологические, нейроциркуляторная дистония, сахарный диабет)	18 (60,0)
Во время настоящей беременности: угрозы прерывания, ХФПН, анемия, курение, ОРВИ)	20 (66,7)
Оперативные роды по ургентным показаниям со стороны плода	14 (46,7)
Срок гестации: доношенные	11 (36,7)
Недоношенные	22 (73,3)
Оценка по шкале Апгар на 1\5 минуте: 6-7 баллов	13 (43,3)
3-5 баллов	17 (56,7)
Интенсивная терапия в роддоме (кислород, ИВЛ, инфузионная терапия, свежезамороженная плазма, кровозаменители)	22 (73,3)
Дети от ЭКО или других репродуктивных технологий	3 (10,0)

Где: ХФПН – хроническая фето-плацентарная недостаточность, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

Нарушение фетоплацентарного кровообращения и осложненное течение перинатального периода приводят к недостаточному кровоснабжению церебральных структур, что заканчивается формированием очагов инфарктов у плода, новорожденного и ребенка грудного возраста [3, 5, 22]. По мнению некоторых специалистов, натальная травма шейного отдела позвоночника становится площадкой, на которой в дальнейшем становится возможным развитие неполноценной церебральной гемодинамики за счет стеноза и тромбоза сосудов вертебро-

базиллярного бассейна. Перинатально сформированная патология может выступить в качестве базы, облегчающей реализацию ишемии для других факторов риска (например, тромбофилии) на любом этапе болезни.

Абсолютно все наши пациенты (100%) были носителями от 3 до 8 полиморфизмов (в среднем 4,9). Дети имели 1-4 аллельных вариантов тромбофилии ( $2,3 \pm 1,0$ ) и 0-4 генов-кандидатов фолатного цикла ( $2,6 \pm 0,8$ ). Структура SNP-мутаций у обследуемых больных представлена в таблице 2.

Таблица 2  
Структура полиморфизмов генов системы коагуляции  
и фолатного цикла детей с ППЦНС (абс/%)

Мутация (полиморфизм)	Норма («дикий» вариант)	Всего мутаций	Гетерозиготный вариант	Гомозиготный вариант
F2: 20210 G>A	28 (93,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	0
F5: 1691 G>A	30 (100)	0	0	0
F7: 10976 G>A	23 (76,7)	7 (23,3)	7 (23,3)	0
F13: G>T (Val34Leu)	20 (66,7)	10 (33,3)	8 (26,6)	2 (6,7)
FGB: -455 G>A	19 (63,3)	11 (36,7)	10 (33,4)	1 (3,3)
ITGA2: 807 C>T	13 (43,3)	17 (56,7)	11 (36,9)	6 (19,8)
ITGB3: 1565 T>C	15 (50)	15 (50)	13 (43,5)	2 (6,5)
PAI-1: -675 5G>4G	13 (43,3)	17 (56,7)	12 (40,3)	5 (16,7)
MTHFR: 677 C>T	14 (46,7)	16 (53,3)	12 (40)	4 (13,3)
MTHFR: 1298 A>C	12 (40)	18 (60)	13 (43,2)	5 (16,7)
MTR: 2756 A>G	17 (57)	13 (43)	11 (37)	2 (6,0)
MTRR: 66 A>G	6 (20)	24 (80)	15 (50,4)	9 (29,6)

Количественный анализ показал отсутствие носительства драматической однонуклеотидной замены в гене проакцелерина (F5: 1691G>A, мутация Лейден), которая считается доказанным фактором риска развития ишемического инсульта в неонатальном периоде. Всего двое детей были носителями гетерозиготного варианта протромбина (F2: 20210G>A).

У каждого второго ребенка выявлен синдром «липких тромбоцитов» и мутация по системе фибринолиза (PAI-1: -675 5G>4G). Увеличение плотности коллагеновых рецепторов и повышение их аффинности к фибриногену на поверхности тромбоцитов не только активирует их способность к агрегации, но и считается основой резистентности к традиционному препарату вторичной профилактики тромбозов – аспирину [17, 19]. В тоже время, плазменное звено системы

гемостаза не осталось интактным – у каждого третьего пациента отмечена однонуклеотидная замена в гене фибриногена. Показано, что за счет повышения уровня секреции фибриногена, риск тромботических событий у таких пациентов увеличивается в 2,5 раза [15, 16, 18].

По данным литературы, одними из наиболее прогностически неблагоприятных полиморфизмов генов фолатного цикла считают MTHFR [6, 10, 12]. В нашем исследовании частота встречаемости его аллелей практически в 1,5 раза превышает данные Европейского ресурса SNP NCBI: у каждого второго ребенка выявлен полиморфизм MTHFR 677 CT; в единичных случаях – генотип 677 TT, носительство которых в наибольшей степени связывают с развитием гипергомоцистеинемии [1, 6, 9, 23]. Частота других однонуклеотидных

замен в генах фолатного цикла также оказалась выше общепопуляционных показателей, представленных в литературе [9]. Частотная характеристика описанных мутаций, их мультигенные комбинации указывают на повышенный риск развития гипергомоцистеинемии, что требует фенотипического подтверждения.

В России отсутствуют популяционные сведения по оцениваемым вариантам генов, тем более, что для Уральского региона, расположенного на границе Европы и Азии, они могут отличаться от общероссийских. В настоящее время недостаточно данных, чтобы судить о представленности тромбофильных аллелей у детей с тромбозами различной

локализации или в иных клинических группах. В целом, частотная характеристика полиморфизмов повторяет отраженную в литературе географическую закономерность к нарастанию мутаций фибринолитического звена гемостаза и фолатного цикла по мере приближения к Азиатской части нашего континента.

В ходе исследования мы проанализировали комбинации полиморфизмов генов белковых продуктов, различных по принадлежности и значению в системе гемокоагуляции: плазменных, рецепторных и системы фибринолиза, а также в сочетании с ферментами фолатного цикла (табл. 3).

Таблица 3  
Структура вариантов ген-генных сочетаний у детей с ППЦНС, абс (%)

Варианты сочетаний *	ППЦНС	
	n	%
FGB: -455 G>A, F2: 20210 G>A, F5: 1691 G>A + ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C	10	33,3
FGB: -455 G>A, F2: 20210 G>A, F5: 1691 G>A + PAI-1: -675 5G>4G	8	26,7
ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C + PAI-1: -675 5G>4G	12	40
FGB: -455 G>A, F2: 20210 G>A, F5: 1691 G>A + ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C + PAI-1: -675 5G>4G	6	20
MTHFR 677 CT + MTHFR 1298 AC	9	30
MTHFR C677T + MTHFR A1298 C + MTR A2756G	5	16,6
MTHFR C677T + MTRR A66G + MTR A2756G	6	20
MTHFR C677T + MTHFR A1298 C + MTRR A66G	7	23,3
MTHFR C677T + MTRR A66G + MTR A2756G + MTHFR A1298 C	0	0
FGB: -455 G>A, F2: 20210 G>A, F5: 1691 G>A + ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C + PAI-1: -675 5G>4G + MTHFR: 677 C>T	5	16,6

\* - сочетание засчитывалось при наличии хотя бы одного мутантного гена из каждой группы, хотя бы в гетерозиготном состоянии; ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы.

У каждого третьего младенца встречаются варианты по двум звеньям системы гемостаза, у каждого третьего – по всем

трех (20,0%). Треть детей имели комбинации минимум двух однонуклеотидных замен в генах ферментов фолатного цикла, а пять новорожденных были носителями трех и более значимых полиморфизмов по системам гемокоагуляции и фолатного цикла (аллельный вариант MTHFR: 677 C>T).

Ухудшение гемореологической ситуации, изменение уровня артериального давления, эндотелиальная дисфункция, системный воспалительный ответ и другие известные типовые патологические процессы, запускаемые гипоксией, могли инициировать гиперкоагуляционное состояние и тромбоз различной локализации. В свою очередь, генетически детерминированный каскадный механизм микротромбообразования драматическим образом влияет на перфузионную ситуацию в месте тромбоза, поддерживая гипоксию, запуская некротические и проапоптотические механизмы гибели нервной клетки.

Именно младенцы с мультигенными формами тромбофилии должны быть отнесены в группу высокого риска по формированию повторных тромботических событий (венозных и артериальных) различной локализации (кардио- и цереброваскулярных, тромбозов вен кишечника, конечностей, почек и пр.),

нуждаются в тщательном и персонализированном подборе мер вторичной профилактики.

В настоящее время известно, что в популяции здоровых людей число описанных полиморфизмов, как правило, не превышает двух [5]. В тоже время, количество однонуклеотидных замен не всегда играет решающую роль в развитии заболевания (за исключением некоторых гомозиготных вариантов), следует рассматривать индивидуальные генные сети, варианты их фенотипической реализации в системе гемостаза, уровне гомоцистеина, фолиевой кислоты или пиридоксина.

Нами зафиксирована высокая частота выявления аллельных вариантов генов системы гемокоагуляции и ферментов фолатного цикла у грудных детей. Нарушение баланса в системе свертывания крови и гипергомоцистеинемия, обусловленные SNP-мутациями, могут стать факторами, ощутимо влияющими на микроциркуляторную ситуацию в нервной ткани. Осознание этого положения диктует необходимость введения генотипирования по пакету «тромбофилия» и «фолатный цикл» у младенцев с тяжелыми формами поражения нервной системы в грудном возрасте. Лабораторный мониторинг системы гемостаза, уровня гомоцистеина,

назначение курсов фолиевой кислоты и витаминов группы В также могут стать неотъемлемой частью медицинского сопровождения маленьких пациентов в течении критических этапов роста и развития [10].

### **Заключение**

Таким образом, неблагоприятное течение анте-, интра- и неонатального этапа адаптации остается ведущим этиологическим фактором поражения нервной системы в перинатальном и грудном периоде. Соматические заболевания матери до и во время беременности, ее осложненное течение в совокупности с естественным фоном гиперкоагуляции беременной женщины создает возможность для реализации у ребенка наследуемого протромботического сценария [3, 5, 11, 21]. Комбинация гипоксически-ишемических процессов, системного воспаления и тромбофильности приводит к лавинообразному запуску процессов микротромбообразования, катастрофическому ухудшению гемореологической ситуации, гибели клеток нервной ткани у младенцев. Это неблагоприятие более ассоциировано с перинатальным поражением и, возможно, с фетальным инсультом [22].

Вклад генетически детерминированных тромбофилий, в случае образования ишемических очагов в нервной системе на

ранних этапах жизни ребенка, очевиден. В тоже время, наличие таких мутаций не является роковым фактором, неизбежно ведущими к сосудистым событиям. Роль каждого гена, генных сочетаний, комбинаций с мутациями других систем, контролирующих состояние сосудистой стенки и ее атромбогенность, еще предстоит изучить. Детям, которые проживают критические состояния и формируют массивные перивентрикулярные ишемические очаги, пациентам с подозрением на фетальный, перинатальный и детский инсульт необходимо активно внедрять в блок обследования поиск однонуклеотидных замен в генах системы гемостаза, фолатного цикла, оксид-синтаз, липидного спектра и т.д. Высокая частота выявления дефектных генов, ассоциированных с нарушением баланса по системе свертывание – противосвертывание, требует клиничко-лабораторного мониторинга во время критических периодов роста и развития ребенка (неонатальном, вакцинации, ростовых скачков, пубертатном периоде, беременности и т.д.). Идентификация генов-кандидатов и отслеживание вариантов их фенотипической реализации у каждого конкретного больного может стать отправной точкой для подбора адресной, персонализированной фармакотерапии.

## Список литературы

1. Болдырев А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина // Биохимия. 2009. Т. 74, № 6. С. 725 - 736.
2. Гомеля М.В., Большакова С.Е., Филиппов Е.С. и др. Изменчивость генетических маркеров протромботических нарушений у детей // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 8. С. 5 -7.
3. Корнюшина Е.А., Зайнулина М.С. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией // Журнал акушерства и женских болезней. 2008. LVII, № 4. С. 89-95.
4. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей / Под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. М.: Медицина, 2001. С. 44 – 52.
5. Плаксина А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Автореф дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2011. 27с.
6. Спиридонов М.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П. О роли полиморфных вариантов гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая медицин. 2001. № 2. С. 10–16.
7. Тадтаева З.Г., Кацадзе Ю.Л. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемия и возможности ее медикаментозной коррекции при мигрени у детей // Казанский медицинский журнал. 2007. 88(1). С. 16-20.
8. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. Гомоцистеин. М.: Медицина, 2002. 48 с.
9. Электронный ресурс. Режим доступа.URL: <http://www.ncbi.nlm.gov.projects/SNP> (дата обращения 17.10.2012).
10. De Stefano V., Casorelli I., Rossi E., Zappacosta B., Leone G. // Semin Thromb Hemost. -2000. V.26(3). P. 305 - 311.
11. Dunkel-Schetter C. Maternal stress and preterm delivery // Prenatal Neonatal Med. 1998. V.3. P. 39 – 42.
12. Franco R.F., Araujo A.G., Guerreiro J.F. et al. Analysis of the 677C-T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in different ethnic group // Thromb Haemost. 1998. V. 79 (1). P. 119–121.
13. Gibson C.S., MacLennan A.H., Hague W.M. et al. Associations between inherited thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005. V.193(4). P. 1437.e1-1437.e12.
14. Kirkham F.J. Is there a genetic basis for pediatric stroke? // Curr Opin Pediatr. 2003. V.15(6). P. 547 - 558.

15. Laffan M.A. Fibrinogen polymorphisms and disease // *Eur Heart J.* 2001. V. 22(24). P. 2224 - 2226.
16. Liu Y., Pan J., Wang S. beta-fibrinogen gene -455A/G polymorphism and plasma fibrinogen level in Chinese stroke patients // *Chin Med J.* 2002. V.115. P. 214-216.
17. Macchi L., Christiaens L., Brabant S. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalpha) polymorphisms // *J Am Coll Cardiol.* 2003. V. 42 (6). P. 1115 - 1119.
18. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. et al. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke // *Stroke.* 2003. V.34(4). P. 886 - 891.
19. McKee S.A., Sane D.C., Deliargyris E.N. Aspirin resistance in cardiovascular disease. A review of prevalence, mechanisms, and clinical significance // *Thromb Haemost.* 2002. V.88. P. 711 - 715.
20. Miller Steven P., Wu W., Lee J. et al. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls // *Stroke.* 2006. V.37. P. 2678 - 2682.
21. Otamari G. Delayed neurological adaptation in infants delivered elective caesarean section // *Early human Development.* 1991. V.26. P.51-60.
22. Scher M.S., Wiznitzer M., Bangert B.A. Cerebral infarctions in the fetus and neonate. P. maternal-placental-fetal considerations // *Clin Perinatol.* 2002. V.29. P. 693 - 724.
23. Welch G., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis // *N Engl J Med.* 1998. V. 338 (15). P. 1042–1050.

---

Львова Ольга Александровна - заведующая кафедрой неврологии детского возраста и неонатологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, к.м.н., доцент, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, тел. (343)3723259, факс – (343)3716400, e-mail:olvova@bk.ru



## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ - ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МАТЕРИНСКОЙ, ПЛОДОВОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Кузнецов Н.Н.<sup>1</sup>, Плаксина А.Н.<sup>2</sup>, Ковтун О.П.<sup>1</sup>, Ворошилина Е.С.<sup>3</sup>, Марчук Ю.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра педиатрии и неонатологии ФПК и ПП,  
ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России,  
<sup>2</sup> ГБУЗ СО ДКБВЛ Научно-практический центр «Бонум»  
<sup>3</sup> Медико-фармацевтический центр «Гармония», г. Екатеринбург

Тромбофилия является одной из причин развития критических состояний. Около 90% неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения связаны с тромбофилией и полиморфизмами генов тромбофилии. Бесплодные пары и их дети подвержены развитию осложнений с венозными и артериальными тромбозами. Учитывая данный факт, необходимо создать специальный стандарт наблюдения, основанный на данных молекулярно-генетического анализа. Для предотвращения сосудистых катастроф необходимо выявлять молекулярные маркеры наследственной тромбофилии. В статье представлены три клинических случая с молекулярно-генетическим типированием тромбофилии.

**Ключевые слова:** тромбофилия, полиморфизм генов, критические состояния, молекулярно-генетическая диагностика.

### Molecular-genetic diagnostics of thrombophilic conditions - genetic bases of maternal, fetus and neonatal pathologies.

Kuznetsov N.N., Plaxina A.N., Kovtun O.P., Voroshilina E.S., Marchuk Y.V.

*Urals State Medical Academy, Ekaterinburg  
Scientific and Practical Center "Bonum", Ekaterinburg  
Medical Center Garmonia, Ekaterinburg*

Thrombophilia is one of the causes for development critical conditions. As approximately 90% the main causes of failure IVF is thrombophilia and polymorphisms of genes thrombophilia. Infertile couples and their children are liable to complications of venous and arterial thrombosis. Considering this fact it is required to generate special standard of examination basis on molecular-genetic diagnostics. To prevent vascular catastrophes it is necessary to identify molecular markers of inherited genes thrombophilia. We describe three case reports of clinically and molecular-genetic typing of thrombophilia.

**Keywords:** thrombophilia, genes polymorphisms, critical conditions, molecular-genetic diagnostic.

#### Введение

Репродуктивное здоровье семьи позиционируется как важнейшая общемедицинская, так и социальная проблема. Комплексное оказание помощи семейной паре на этапе планирования,

зачатия и вынашивания беременности является одной из приоритетных задач отрасли здравоохранения. Однако высокая частота бесплодных и бездетных супружеских пар, обусловленная полиморфизмами генов тромбофилии [1],

требует разработки новых диагностических и лечебных мероприятий, что позволит проводить дальнейший поиск медикаментозной коррекции и профилактику гемостазиологических нарушений как у матери, так и у ребенка.

Научные работы последних лет значительно расширяют наши представления о молекулярных механизмах тромбофилических, метаболических, детоксикационных процессов, а также регуляции сосудистого тонуса [2, 3, 4]. Внедрение в гемостазиологию генетических методов исследований привели к открытию наследственных форм тромбофилии и её молекулярных маркеров [5, 6]. Новые данные о структурной организации генома человека и обнаружение в нем полиморфных маркеров заложили основу для изучения роли генетических факторов в возникновении и развитии различных мультифакторных заболеваний человека (МФЗ). Выявленные в последние годы корреляционные взаимосвязи полиморфизма генов с предрасположенностью или устойчивостью к той или иной патологии определяют патогенетическую основу молекулярной генетики заболеваний [7]. Проблема полиморфизма генов факторов свертывания крови, фибринолиза, рецепторов тромбоцитов чрезвычайно актуальна для клинической медицины,

поскольку тесно связана с развитием ишемических, тромботических, репаративных процессов при широком спектре самых различных заболеваний [8, 9].

Изучение врожденных тромбофилий выявило разнообразие в частоте встречаемости отдельных форм и их сочетания, а также разную степень влияния на риск развития тромбозов. Показано значимое участие тромбофилических состояний в развитии многих осложнений беременности, родов и послеродового периода. К наиболее частым маркерам генетически обусловленных тромбофилий относят акушерско-плодовую-неонатальную патологию, связанную с наличием полиморфизмов в генах коагуляционного (ген фибриногена 455G/A, ген F V Leiden 1691 G>A, ген протромбина Pt 20210 G>A) фибринолитического (PAI-1 675 5G>4G, TPA «I/D»), антикоагуляционного (AT-III, PC, PS), тромбоцитарно-сосудистого (гликопротеины ITGA2 807 C>T и ITGB3 1565 T>C, фолатный цикл MTHFR C677T) звеньев системы гемостаза. Так, например, гомозиготное носительство варианта TT гена MTHFR C677T увеличивает риск развития неразвивающейся беременности в 8,3 раза [10]. Риск значимо возрастает при сочетании различных мутаций. Существуют исследования установившие

взаимосвязь материнской и плодовой тромбофилии в генезе репродуктивных потерь, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Так, генетическая тромбофилия обнаружена у 71% пациенток с синдромом потери плода (СПП) и 59,5% новорожденных. Патогенетическую роль при СПП играет не только материнская, но и сочетание материнской и плодовой тромбофилии, выявленное у 82,8% пациенток. Фетальная тромбофилия в сочетании с материнской является дополнительным и весьма важным фактором риска как синдрома задержки роста плода (СЗРП), так и СПП [9, 10].

Высокая частота тромбозов в различные возрастные периоды при широком спектре нозологий обуславливает актуальность проблемы. Клинические проявления тромбоза зачастую не имеют выраженной клиники, их трудно диагностировать на основной доминирующей патологии. На реанимационном этапе, поэтому чрезвычайно важно проводить превентивную диагностику, анализировать те симптомы и синдромы, которые могут служить предикторами развития критических состояний, протекающих с клиникой тромбоза. Однако в настоящее время остаются неизученными симптомы-предикторы, встречающиеся при различной нозологии

в семейных парах, имеющих эпизоды тромбоза или семейный анамнез, а также данные о детях, рожденных в анализируемых семьях. Исследование определенных точковых мутаций, анализ их частоты в популяции и взаимосвязи с клинической картиной позволят разработать технологию диагностики и прогноза риска тромботических состояний у пациентов.

В лечебно-профилактических учреждениях г. Екатеринбурга наблюдалось трое детей, рожденных с помощью применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в семьях с бесплодием. Дети находились в критических состояниях с различной клинической симптоматикой гемостазиологических нарушений, которые для постановки уточненного клинического диагноза, потребовали проведения типирования полиморфизма генов гемостаза, нарушений фолатного цикла и эндотелиальной дисфункции. На основании клинико-анамнестических данных, по ранее разработанному способу прогнозирования развития мультифакторной патологии у детей, рожденных с помощью ВРТ в семьях с СПП [11], для каждого конкретного наблюдения были вычислены функции классификации (Y1 и Y2). Наблюдения должны быть отнесены к тому классу, для

которого функция классификации принимает наибольшее значение.

В качестве иллюстрации приводим фрагменты клинических случаев данных семей.

**Клинический случай 1.** *Семья К.*, в течение десяти лет наблюдалась в женской консультации по причине бесплодия. В анамнезе имела место регрессирующая беременность и одна неудачная попытка экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В результате второй попытки ЭКО, с положительным результатом, на фоне угрозы прерывания с ранних сроков беременности, развитием фетоплацентарной недостаточности, анемии и гестоза средней степени тяжести, развивалась бихориальная биамниотическая двойня. Оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения было проведено в сроке 33 недель по причине преждевременного излития околоплодных вод и отсутствия эффекта от терапии, сохраняющей беременность. Масса тела при рождении первого ребенка 1670 г, длина тела 41 см, второго ребенка - 1721 г, длина тела 42 см. Оценка по Апгар на первой минуте жизни первого ребенка – 6 баллов, второго ребенка – 5 баллов, проведена санация верхних дыхательных путей, тактильная стимуляция. Оценка по шкале Апгар на 5 мин жизни первого младенца - 8 баллов, второго- 7 баллов. Дети до 9-х

суток жизни находились в палате интенсивной терапии, затем были переведены на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных муниципального лечебного учреждения. Второму ребенку был выставлен диагноз: «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), средней степени тяжести, перивентрикулярная ишемия 1-2 степени. Функциональная недостаточность ЖКТ. Анемия недоношенных, тяжелой степени. Двухсторонняя пирамидная недостаточность. Гипербилирубинемия. Кардиопатия». В течение 32 дней ребенок находился в отделении патологии недоношенных, где получал антибактериальную, инфузионную терапию, частичное парентеральное питание, однократную трансфузию препаратов крови (отмытая эритроцитарная взвесь). В ЛПУ вакцинопрофилактика проведена не была по имеющимся противопоказаниям. Первый ребенок из двойни не нуждался в применении парентерального питания, препаратов крови и имел более благоприятное клиническое течение позднего неонатального периода.

В дальнейшем, на амбулаторно-поликлиническом этапе второй ребенок наблюдался врачом-педиатром и неврологом как реконвалесцент по ГИЭ. В возрасте восьми месяцев на относительно благополучном фоне развилась клиника

правостороннего гемипареза. Ребенок был госпитализирован в отделение грудного возраста детской клинической больницы, имеющей V «Б» лицензионный уровень. При проведении компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с сосудистой программой диагностирован ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием в бассейне левой среднемозговой артерии. При обследовании коагуляционного звена, в гемостазиограмме были отмечены признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) с высокой концентрацией D-димеров, фактора Виллебранда, повышением агрегационной активности тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ), ристомицином, коллагеном. На фоне терапии, корригирующей гемостазиологические нарушения, отмечена положительная клинко-лабораторная динамика, нормализация неврологического статуса. Учитывая анамнестические данные (длительный стаж бесплодия, безрезультативная попытка ЭКО, регресс беременности), было заподозрено врожденное тромбофилическое состояние. С целью подтверждения данной нозологии семье было проведено молекулярно-генетическое исследование основных

маркеров тромбофилии методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на тест-системах и оборудовании научно-производственного объединения «ДНК-технология» (Москва).

При обследовании были получены следующие данные, которые были интерпретированы в соответствии с методическими рекомендациями лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д.О.Отта СЗО РАМН (зав. лабораторией, акад. Баранов В.А.), утвержденные главным педиатром Министерства обороны РФ, заведующим кафедрой детских болезней ВМА, профессором Н.П. Шабаловым [12]. Исходя из полученного количества баллов, присваивается определенная группа: низкого (от 0 до 2 баллов), среднего (от 2 до 4 баллов) и высокого риска (4 и балла и выше).

У ребенка с тромбозом средней мозговой артерии были выявлены мутации по гетерозиготному типу в генах фибриногена (0 баллов), тромбоцитарного гликопротеина IIIa (0,5 балла), ингибитора активатора плазминогена (1 балл) и гомозиготное носительство точковых мутаций метилентетрагидрофолатредуктазы (3 балла), эндотелиальной NO-синтетазы (2 балла). При обследовании второго ребенка отмечено иное сочетание маркеров тромбофилии: гетерозиготный

вариант мутации генов кодирующих V фактор (Лейденская мутация) 506A/G (3 балла), ингибитор активатора плазминогена PAI-1 4G/5G (1 балл) и тромбоцитарный гликопротеин III ITGB3 1565 T>C (0,5 балла). У матери диагностировано гетерозиготное носительство мутантного гена фибриногена 455G/A, и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/5G. У отца выявлено гомозиготное носительство ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/4G. Ребенок получал курс лечения в условиях неврологического отделения, и с положительной динамикой через 21 день был выписан на амбулаторный этап под наблюдение участкового педиатра и невролога.

Согласно разработанной авторами формуле, по результатам анализа соответствия молекулярно-генетических исследований и балльных оценок признаков, полученных из анамнеза (анемия, угроза прерывания настоящей беременности, ХФПН, гестоз, родозащитное решение путем операции кесарева сечения) и клинических проявлений (нахождение ребенка, на этапе родильного дома, в палате интенсивной терапии с последующим переводом на второй этап выхаживания и назначением антибактериальной, инфузионной терапии, парентерального питания, препаратов крови, а также

отложения сроков вакцинопрофилактики) сумма баллов 6,5 (более 4-х), свидетельствовала о наличии высокого риска по развитию событий, связанных с нарушением гемостаза.

Значения непрерывных признаков и оценка признаков в баллах, вводились в предложенную авторами формулу и производились вычисления функции классификации. В результате произведенных расчетов были получены следующие показатели индексов риска:  $Y_1 = 185,569$ ;  $Y_2 = 200,627$ . Где  $Y_1$  – первое значение координат объекта исследования (пациента) в пространстве, а  $Y_2$  – соответственно второе значение. Так как  $Y_1 > Y_2$ , то это позволило отнести ребенка к группе высокого риска по развитию тромбофилического состояния и, соответствовало результатам молекулярно-генетического типирования в баллах.

Данное наблюдение подтвердило возможность применения предложенных расчетов для прогнозирования (с вероятностью 96%) наличия у пациентов неблагоприятных аллельных вариантов полиморфных генов.

Первый ребенок из двойни в соответствии с подобными расчетами был так же классифицирован как группа высокого риска ( $Y_1 = 102,704$ ;  $Y_2 = 245,922$ ), несмотря на меньшую тяжесть клинических проявлений и отсутствие в

необходимости в применении парентерального питания и назначения трансфузионных сред. Это было обусловлено тем, что сумма баллов при оценке признаков превышала показатель 4 (4,5 балла), что соответствовало и данным молекулярно-генетического анализа.

**Клинический случай 2.** *Девочка Б.*, рождена от третьей беременности, первых преждевременных родов. Первая беременность матери закончилась самопроизвольным выкидышем в 10 недель, вторая - регрессом. Настоящая беременность, была индуцирована применением ВРТ, сопровождалась перманентной угрозой прерывания, прогрессированием фето-плацентарной недостаточности (с 20 недель гестации), с развитием преэклампсии, острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения в сроке 30 недель (по ультразвуковым данным визуализировался тромбоз артерий пуповины) и последующего экстренного оперативного родоразрешения. Масса тела при рождении 1400 гр., длина тела 41 см. Оценка по Апгар на первой минуте – 3 балла, проведена санация верхних дыхательных путей, интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ), оценка по Апгар на 5 минуте жизни 5 баллов. В родовом зале эндотрахеально был введен сурфактант. Состояние

девочки с рождения оценено как тяжелое, что обусловлено течением респираторного дистресс-синдрома новорожденного и нарастанием отека головного мозга, а также развитием ишемией левой нижней конечности, клинически проявляющейся бледностью, похолоданием (градиент температуры по сравнению со здоровой конечностью составлял  $-8^{\circ}\text{C}$ ) и отсутствием пульсации на протяжении до левой подвздошной артерии. Через тридцать минут появился выраженный цианоз конечности, и выросла разница в диаметре до 4 см по отношению к здоровой ноге. Учитывая тяжесть состояния, ребенок был перегоспитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской клинической больницы V «Б» лицензионного уровня, переведен на аппаратное дыхание и поставлен предварительный диагноз «Тромбоз левой подвздошной артерии», начата инфузионная терапия гепарином 50 ЕД/кг веса болюсно, в последующем 30 ЕД/кг/массы в час в сочетании со свежезамороженной плазмой. В гемостазиограмме зафиксировано значительное снижение уровня антитромбина АТ-III до 7% (норма 75-122%). При доплеровском обследовании выявлены гемодинамически значимые нарушения кровотока в сосудах левой нижней конечности. На фоне проводимого

лечения была отмечена положительная динамика по клинической и ультразвуковой картине - уменьшилась отечность конечности и восстановился кровоток. При проведении молекулярно-генетического исследования у ребенка диагностировано гомозиготное носительство мутантных генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/4G (2 балла), тромбоцитарного гликопротеина ITGA2 и ITGB3 (2 балла), генов эндотелиальной дисфункции MTHFR C677T (2 балла), NOS3 C298T (2 балла). При обследовании семьи данного ребенка выявлено гетерозиготное носительство ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/5G, тромбоцитарные гликопротеины ITGA2 807 C>T, ITGB3 1565 T>C, MTHFR C677T, NOS3 C298T, повышающие риск развития патологии гемостаза по сравнению с популяцией. У матери было выявлено гомозиготное носительство мутантного гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/4G, что, возможно, явилось причиной развития хронического, а в последующем и острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения и преждевременного родоразрешения. Идентичные гетерозиготные полиморфизмы были выявлены в генах тромбоцитарного гликопротеина ITGA2, MTHFR C677T, NOS3 C298T. В семейном анамнезе отмечалась ранняя смерть в

возрасте 33 лет от инфаркта миокарда деда ребенка по линии матери.

Оценивая клиничко-анамнестические данные ребенка необходимо отметить наличие у матери угрозы прерывания беременности, ХФПН, гестоза тяжелой степени, а также неблагоприятное течение неонатального периода (нахождение ребенка в реанимационном отделении, перевод на второй этап выхаживания, назначение антибактериальной, инфузионной терапии, парентерального питания, отложенная вакцинопрофилактика).

Используя разработанную формулу, подсчитан риск развития МФЗ:  $Y_1=46,571$ ;  $Y_2=69,915$ .

Ребенок отнесен в группу высокого риска, так как вторая функция классификации приняла большее значение. Подтверждением данному факту являются результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизмов предрасположенности к тромбофилии, нарушениям фолатного цикла и эндотелиальной дисфункции с общей суммой в 8 баллов.

**Клинический случай 3.** Ребенок С., родился от III беременности, наступившей при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, проведенных по причине синдрома потери плода в семье. Предыдущие две беременности матери закончились регрессом в 12 и в 14



нед. гестации. Настоящая беременность характеризовалась угрозой прерывания, ХФПН, наличием анемии у матери, развитием преэклампсии и преждевременным оперативным родоразрешением в сроке 29 нед, по показаниям со стороны матери. Масса тела при рождении 1300 гр., длина тела 40 см. Оценка по Апгар на первой минуте – 2 балла, проведена санация верхних дыхательных путей, интубация трахеи, эндотрахеально введен сурфактант, иницирована ИВЛ. С рождения состояние ребенка оценивалось как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной и церебральной недостаточностью, вследствие чего ребенок получал продленную искусственную вентиляцию легких в течение 10 дней. Из родильного дома ребенок на третьи сутки жизни был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской клинической больницы V «Б» лицензионного уровня с диагнозом: «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), тяжелой степени, перивентрикулярная ишемия 1-2 степени. Острая церебральная недостаточность. Энтеральная недостаточность. Анемия II степени тяжести. Недоношенность 29 недель». В течение 14 дней ребенок получал парентеральное питание, инфузионную и антибактериальную

терапию, неоднократно (три раза) трансфузию препаратов крови. Для последующего выхаживания и реабилитации на 14 сутки жизни ребенок был переведен в отделение патологии недоношенных. Однако сохранялась клиника церебральной и энтеральной недостаточности, синдрома системного воспалительного ответа. По данным гемостазиограммы были выявлены фенотипические признаки как гипокоагуляции - снижение протромбинового времени, так и дефицита фибринолитического звена гемостаза (снижение фибринолиза), нарастание продуктов деградации фибрина (D-димеры, РФМК), положительные ортофенантролиновый и этаноловый тесты, значительное снижение уровня антитромбина АТ-III до 7% (норма 75-122%). Учитывая отягощенный акушерский анамнез матери, а также неблагоприятные клинические признаки неонатального периода, авторами был рассчитан риск реализации МФЗ при введении информации в решающее правило базы данных [13]. Риск составил:  $Y_1=116,167$ ;  $Y_2=131,78$ . В связи с превалированием второй функции классификации  $Y_2$  над первой  $Y_1$  пациент был отнесен к группе высокого риска.

Проведен анализ полиморфных аллельных вариантов ДНК, выделенных из буккального эпителия и диагностировано

гомозиготное носительство мутантных генов: ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/4G(2балла), генов эндотелиальной дисфункции e-NOS3 C298T (2 балла), фолатного цикла MTHFR C677T (3 балла), тромбоцитарного гликопротеина к коллагену ITGA2 (1балл). При диагностике генетических полиморфизмов у матери и отца ребенка выявлено гетерозиготное носительство ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/5G, тромбоцитарных гликопротеинов, как к коллагену, так и к фибриногену ITGA2 807 C>T, ITGB3 1565 T>C, и гомозиготное носительство гена NOS3 C298T, MTHFR C677T.

Вследствие наличия критического состояния ребенок неоднократно был проконсультирован хирургами для исключения хирургической патологии. В возрасте 1 мес. 22 дней состояние резко ухудшилось, стала прогрессировать клиника пареза кишечника. По рекомендации хирургов ребенок был прооперирован с установкой микроирригатора в корень брыжейки кишки. Послеоперационный период протекал с осложнениями в виде тяжелой динамической кишечной непроходимости. Ребенку вновь была сделана релапаротомия с субтотальной резекцией тонкой кишки. Тем не менее, через пять дней после повторной операции, вследствие гемодинамических нарушений

и развития некупирующегося кровотечения ребенок умер. На патологоанатомическом вскрытии визуализировались множественные иперфорации тонкой кишки, облитерирующая артериопатия брыжейки тонкой кишки. Патологоанатомический диагноз: «Ишемическая гастроэнтеропатия, субтотальный некроз с очагами геморрагического пропитывания стенки тонкой кишки».

### Результаты

1. Анализ полиморфизмов 8-ми генов, вовлеченных в регуляцию гемостаза, у детей, рожденных при помощи ВРТ, от бесплодных пар с СПП, продемонстрировал достоверную значимость (96,6%) исследуемых точковых мутаций в развитии как тромботических (клинические случаи тромбоза), так и нетромботических эффектов тромбофилии (критические состояния, синдромы дизадаптации) на ante - и постнатальных этапах жизни.

2. При оценке степени риска развития мультифакторных заболеваний у пациентов, находящихся в критических состояниях, необходимо усиливать профилактические воздействия на выявляемые этиопатогенетические звенья.

3. При высокой степени риска тромбофилии целесообразно проводить дополнительные лабораторно-

диагностические исследования для идентификации фенотипических проявлений существующих полиморфизмов.

4. При госпитализации пациентов, относящихся к группе высокого риска, родственникам необходимо информировать лечащего врача о существующей генетической предрасположенности для своевременного проведения адекватных профилактических мероприятий и предупреждения осложнений.

## Вывод

Выявление групп риска крайне важно, так как наиболее эффективна именно ранняя профилактика мультифакторной патологии - на этапе формирования факторов риска, когда они имеют нестойкий характер. Следует учесть, что неустойчивость факторов риска в детском возрасте затрудняет профилактику, а демонстрация эффективности профилактических программ, начатых в детстве, возможна лишь в ходе длительных проспективных исследований.

## Список литературы

- 1.Макацария А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике : руководство для врачей - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 1064 с.
- 2.Полиморфизмы генов системы гемостаза у лиц с отягощенным наследственным анамнезом по тромбофилии / М.М.Мироненко, Т.И. Долгих, И.Г. Утянская [и др] // Тромбоз, гемостаз и реология .- 2009. №2 . С.60-63.
- 3.Тромбофилия и потеря беременности / С.С.Мондоева, Г.А.Суханова, Н.М.Подзолкова [и др] // Тромбоз, гемостаз и реология .- 2009 .- №3 .- С.21-28.
- 4.Роль генов фибринолитической системы в возникновении гестоза / И.А.Зайнулин, В.А.Кулавский, А.Г.Зайнулина [и др.] // Мать и дитя: тезисы докладов X юбилейного всероссийского научного форума- М., 2009. - С. 69.
- 5.Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности / З.С.Баркаган, Е.Ф.Котовщикова, Г.В.Сердюк [и др.] // Сибирский медицинский журнал .-2004 .-№5. С.62-68.
- 6.Роль генетически детерминант тромбофилии в реализации репродуктивной функции женщин / М.Г.Николаева, Е.Е.Григорьева, Г.В.Сердюк [и др.] // Мать и дитя: тезисы докладов X юбилейного всероссийского научного форума- М., 2009. С. 144 - 145.
- 7.Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С.Баранова.- СПб.: издательство Н-Л, 2009. 528с.
- 8.Khan S. Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia // Thromb.J. 2006. Vol.4, N 15.- P. 1-17.

9. Germain A.M. Endothelial dysfunction. A link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss and future cardiovascular events? // Hypertension . 2007.-Vol.49. P. 90-95.
10. Роль полиморфизма генов фолатного обмена в генезе неразвивающейся беременности I триместра / А.Р.Аиметова, Н.М. Мамедалиева, Г.С.Святова [и др.] // Мать и дитя: тезисы докладов X юбилейного всероссийского научного форума.- М., 2009. - С. 6.
11. Способ прогнозирования развития мультифакторной патологии у детей, рожденных с помощью ВРТ / А.Н. Плаксина, Ю.В. Марчук, О.П. Ковтун, С.И. Блохина, Н.Н.Кузнецов // Государственное учреждение здравоохранения детская клиническая больница восстановительного лечения «Научно-практический центр «Бонум». - Патент на изобретение №2456911 от 09.03.2011.
12. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: методические рекомендации /В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, А.С.Глотов [и др.] – СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2009. 68 с.: ил.
13. Плаксина А.Н., Ковтун О.П. Интеграция информационно-аналитических систем в отрасль здравоохранения как инструмент для решения репродуктивных проблем [Электронный ресурс] // Системная интеграция в здравоохранении: электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2010. № 3 (9). – Систем. требования Adobe Acrobat Reader. URL: [http://www.sys-int.ru/files/2010.2/88/sys\\_int\\_74\\_2\\_8\\_2010.pdf](http://www.sys-int.ru/files/2010.2/88/sys_int_74_2_8_2010.pdf) (дата обращения 25.10.2012)

---

Плаксина Анна Николаевна - к.м.н., врач-неонатолог, ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум», г.Екатеринбург, 620149, ул. Бардина, 9а e-mail: [plaxina@bonum.info](mailto:plaxina@bonum.info)

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

Чегодаев Д.А. <sup>1</sup>, Львова О.А. <sup>1</sup>, Баранов Д.А. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра неврологии детского возраста и неонатологии,

<sup>2</sup> Кафедра педиатрии и неонатологии ФПК и ПП,

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России,

Детский церебральный паралич представляет собой группу полиэтиологических синдромов, возникающих в результате воздействия на центральную нервную систему разнообразных факторов в перинатальный период. Полиморфные варианты отдельных генов могут служить основой, облегчающей возникновение заболевания. Настоящий обзор литературы посвящен вопросам генетической предрасположенности к детскому церебральному параличу.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, однонуклеотидный полиморфизм, иммунитет.

**Cerebral palsy - genetic aspects of pathogenesis.**

**Chegodaev D.A., Lvova O.A., Baranov D.A.**

*Urals State Medical Academy, Ekaterinburg*

Cerebral palsy is a complex of polyetiologic syndromes that appear as a result of the influence of various factors on the central nervous system at the perinatal period. The polymorphic variants of particular genes may play the role of risk factors for cerebral palsy. This review is concentrated on examination of genetic predisposition to cerebral palsy.

**Keywords:** infant cerebral palsy, pathogenesis, single-nucleotide genes polymorphism, immunity..

Под термином «детский церебральный паралич» (ДЦП) подразумевается группа синдромов полиэтиологического характера, возникающих на ранних этапах онтогенеза и характеризующихся преимущественно расстройствами двигательной сферы. Эпидемиологические характеристики ДЦП не претерпевали существенных изменений на протяжении нескольких десятков лет: показатели распространенности укладываются в интервал 2-2,5 на 1000 живорожденных [1, 2]. Пожалуй, не существует ни одной

другой патологии нервной системы, с которой было бы связано такое множество факторов риска [1, 3]. Выделяемые в литературе экзогенные факторы риска могут быть разделены на пре-/интра- и постнатальные.

Динамика развития методов молекулярной диагностики предопределила повышенный интерес к генетической компоненте многих мультифакторных заболеваний, в числе которых оказался и ДЦП. Давно заявленная идея генетического

детерминирования патологических процессов, лежащих в основе ДЦП, в настоящее время переживает повторное осмысление [1, 4]. Внимание исследователей сосредоточилось на выявлении однонуклеотидных полиморфизмов генов (ОНП) и определении их ассоциации с различными формами заболевания.

ОНП представляют собой точечные мутации, закрепленные в популяции, и составляющие молекулярную основу ее генетического полиморфизма. Для отдельно взятой нозологии «актуальными» следует считать те ОНП, которые удовлетворяют ряду важных условий:

1) они должны быть функциональными (т.е. выражаться в изменении структуры или количества белкового продукта);

2) продукт гена должен быть вовлечен в патогенез заболевания;

3) связь полиморфизма с развитием патологии должна быть отражена в соответствующих исследованиях.

Оказалось, что вышеуказанным требованиям при ДЦП соответствуют следующие полиморфизмы:

1. Полиморфные варианты генов системы гемостаза F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, FGB: -455G>A, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G и др.

2. Полиморфные варианты генов фолатного цикла: MTHFR: 677C>T, MTHFR: 1298A>C, MTRR: 66A>G и др.

3. Полиморфные варианты иммунной системы: TNF-α: T-1031C, IL1β: C-511T, C+3954T, IL-6: C-174G и др.

Их различные сочетания могут обуславливать усиленное тромбообразование (т.е. состояние, которое получило обозначение наследственной тромбофилии), неспецифического воспаления и участвовать в развитии аутоиммунного процесса в нервной ткани.

Известно, что при физиологическом течении беременности развивается поэтапное усиление общекоагуляционного потенциала крови за счет повышения активности и количественного содержания большинства факторов свертывания крови в 1,5–2,5 раза и снижения антикоагулянтных свойств. Многочисленные исследования указывают на то, что носительство маркеров генетической тромбофилии сопряжено с повышенным риском развития осложнений беременности. Наследственная тромбофилия составляет значительную долю среди причин формирования хронической фетоплацентарной недостаточности. Нарушения маточно-плацентарного кровотока, как известно, закладывают основу для развития асфиксии

новорожденных и последующего формирования церебральных нарушений [5]. С генетическими и приобретенными формами тромбофилии ассоциированы такие осложнения беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная задержка развития плода, гестоз и преэклампсия [6, 7]. В литературе приводятся данные о том, что фетальная васкулопатия на фоне врожденной тромбофилии матери в будущем является причиной формирования неврологического дефицита у детей [8]. Известно, что плод, развитие которого происходит в условиях недостаточной плацентарной перфузии, в значительно большей степени подвержен гипоксическим повреждениям жизненно важных органов в процессе внутриутробного развития и риску травматизации в родах [9]. Исследования показали, что дети, рожденные от матерей с генетической предрасположенностью к тромботическим осложнениям, чаще демонстрируют осложненное течение раннего неонатального периода, у них чаще формируется перинатальное поражение ЦНС, тромбогеморрагический синдром в виде внутрижелудочковых кровоизлияний и тромбозов сосудов головного мозга [10, 11, 12].

В настоящее время известно, что в некоторых популяциях женского населения европейских стран аллельные варианты генов тромбофилии вносят существенный модифицирующий вклад в предрасположенность к акушерской патологии [7, 8, 12]. Учитывая компенсаторные возможности организма, изменения, зафиксированные на уровне генотипа, требуют прямого подтверждения этой связи на биохимическом уровне (фенотипированием факторов свертывания, уровня гомоцистеина, показателей иммунограммы). Возможность проведения гено- и фенотипирования компонентов свертывания у беременных женщин позволит обеспечить раннюю диагностику факторов риска нарушений гемостаза и профилактировать развитие осложнений у новорожденных.

В группу потенциальных детерминант наследственной тромбофилии обычно включают: полиморфизмы генов, кодирующих компоненты коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза, полиморфизмы генов фолатного обмена. Наиболее весомыми среди генетических маркеров тромбофилии являются F5: 1691 G>A (т.н. «мутация Лейден»), F2: 20210 G>A (мутация гена протромбина), MTHFR: 677 C>T (мутация гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы).

Останавливаясь на общих патологических механизмах реализации вышеуказанных мутаций, можно заключить, что все они приводят к усилению гемостатического потенциала крови. Полиморфизм гена проакцелерина F5: 1691 G>A заключается в замене аденина на гуанин в положении 1691 нуклеотидной последовательности и, соответственно, в аминокислотной замене аргинина (в позиции 506 аминокислотной последовательности) на глутамин; это обуславливает резистентность к активированному протеину С.

Полиморфизм A20210G определяет повышение синтеза протромбина, что может быть результатом более эффективной модификации 3'-нетранслируемой области мРНК, которая, как считается, ответственна за регуляцию стабильности мРНК и эффективность трансляции.

Аллель C677T характеризуется точковой заменой цитозина на тимин в позиции 677, приводящей к замене аминокислотного остатка аланина на валин в каталитическом центре фермента. Индивиды, гомозиготные по данному аллелю, демонстрируют снижение активности фермента MTHFR на 60-70 %, гетерозиготные – на 35%. Протромботический эффект мутации связывают с накоплением гомоцистеина, в

метаболизме которого задействован фермент MTHFR.

Неудивительно, что именно эти ОНП оказались в фокусе внимания многих исследователей. Однако достоверность влияния их одиночного носительства на развитие спастических форм ДЦП (исключая гемиплегическую форму) осталась недоказанной [14, 15, 16]. Исследователи связывают дальнейшие перспективы изучения этого аспекта проблемы с поиском генных сетей, то есть с определением ген-генных комбинаций, которые будут наиболее прямо ассоциированы с формированием тяжелой церебральной патологией у новорожденных. Так, например, показано, что сочетание гомозиготного аллеля MTHFR: 677 TT и гена протромбина F2: 20210 G>A увеличивает риск развития тетраплегии у новорожденных всех гестационных сроков, а носительство MTHFR: 677 C>T примерно в 2 раза увеличивает риск развития детского церебрального паралича у недоношенных детей [17].

В последние годы сомнению подвергается одно из основных положений патогенеза ДЦП – резидуальность органических расстройств. Так, например, существует альтернативный взгляд, рассматривающий ДЦП как прогрессирующий вялотекущий энцефалит иммуноаллергического



характера. В данном случае ведущая роль в развитии заболевания отводится первично возникающему иммунопатологическому процессу, в противовес превалирующему мнению о вторичности иммунологических нарушений. Так, если роль провоспалительных цитокинов в патогенезе органического поражения ЦНС (а, следовательно, и генотипа, определяющего увеличение их синтеза) не оспаривается; то вопрос значимости полиморфных вариантов генов противовоспалительных цитокинов в литературе практически не затрагивается. В то же время, в отечественной неврологии обсуждается мнение о прогредиентности патологических изменений (в особенности перивентрикулярной области), обусловленной иммунологическим дисбалансом. Иными словами, патология перивентрикулярной области может рассматриваться как текущий аутоиммунный процесс, возникший под воздействием на плод хронической внутриутробной гипоксии или интоксикации [18].

Исследование ассоциации полиморфизмов генов цитокиновой системы у детей, родившихся в сроке менее 32 недель гестации, показало связь с риском формирования ДЦП аллельных вариантов гена туморнекротизирующего

фактора TNF- $\alpha$  T-1031C, C-857T, G-308A, G-238A; провоспалительного цитокина IL1 $\beta$ : C-511T, C+3954T, а также C-174G цитокина IL-6 [19, 20]. Интерес к рассмотрению системы цитокинов продиктован вовлеченностью указанных провоспалительных цитокинов в патогенез перивентрикулярной лейкомаляции (как одного из ведущих патоморфологических субстратов при ДЦП) [21].

Упоминания заслуживают мутантные аллели гена маннозо-связывающего лектина (MBL), с которыми также ассоциируются с повышением вероятности формирования ДЦП у недоношенных новорожденных (особенно на фоне внутриутробной вирусной инфекции) [22]. Маннозо-связывающий лектин формирует протеолитический ферментативный комплекс (с MBL-ассоциированными сериновыми протеазами) и способен активировать C3, C2 и C4 компоненты комплемента. Мутации гена MBL клинически проявляются повышенной восприимчивостью к инфекционным агентам [23, 24].

Рассмотрение патогенеза аутоиммунного повреждения невозможно без выделения его генетического компонента, выражающегося, главным образом, в ослаблении иммунологического надзора над аутореактивными лимфоцитами. Значительную часть такого

компонента составляют гены, продукты которых опосредуют механизмы супрессии иммунного ответа.

CTLA-4 – мембранный гликопротеин, экспрессируемый активированными Т-лимфоцитами; представляет собой рецептор, подавляющий активацию аутореактивных Т-лимфоцитов [25]. В общих словах принцип отрицательной регуляции Т-клеточного иммунного ответа состоит в замещении корецептора CD28 (необходимой для полной активации Т-клеток) молекулой CTLA-4, взаимодействующей с тем же лигандом (B7), но обладающей к нему более высокой аффинностью. Таким образом, происходит конкурентное вытеснение CD28 и, следовательно, ограничение его функции: уменьшение продукции провоспалительных цитокинов (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) [26, 27]. Нуклеотидная замена аденина на гуанин (в положении 49) приводит к соответствующей аминокислотной замене треонина на аланин, что выражается в редукции ингибиторного эффекта CTLA-4. Согласно существующим гипотезам, это является результатом, либо снижения уровня мембранной экспрессии, либо частичной потери функции рецептора [28].

IL-10 является иммуносупрессивным цитокином. Продукция интерлейкина осуществляется макрофагами, дендритными клетками, разными

субпопуляциями В- и Т-лимфоцитов: что особенно важно, Трег-клетками [29]. Ген, кодирующий IL-10 расположен на хромосоме 1 (1q31-1q32). Охарактеризован ряд полиморфизмов 5'-промоторного региона гена IL-10. Они включают полиморфизмы микросателлитных повторов и несколько точковых мутаций (G-1082A, C-819T, C-592A), реализация которых происходит через усиление транскрипции мРНК [30, 31].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о тесной ассоциации рассмотренных ОНП с разнообразной аутоиммунной патологией (в т.ч. центральной нервной системы) [32 - 35]; а с учетом оговорённых выше патогенетических особенностей ДЦП, они могут претендовать на роль маркеров в диагностике этого заболевания.

Детский церебральный паралич – это яркий представитель мультифакториальной патологии, требующий комплексного и индивидуального подхода на всех этапах диагностики. Выявление генов - кандидатов, формирующих предрасположенность к нему, представляет одну из приоритетных задач для специалистов неврологического профиля. Трактовка механизмов реализации описанных мутаций трудна и не всегда имеет прямые клинические и

биохимические маркеры. В тоже время, их выявление представляет большую практическую ценность для рядового невролога, значимо влияет на процесс дифференциальной диагностики. Идентификация генов-кандидатов, генных

сетей, отслеживание вариантов их фенотипической реализации у каждого конкретного больного становится отправной точкой для подбора персонализированной, нередко рецептор-ориентированной терапии.

#### Список литературы

1. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Тимонина О.В. Детские церебральные параличи. Киев: «Здоровья», 1988. – 323 с.
2. Odding E., Roebroek M.E., Stam H.J. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors // *Disabil Rehabil.* 2006. Vol. 28. N. 4. P. 183–91.
3. Барашнев Ю.И., Руссу Г.С., Казанцева Л.З. Дифференциальный диагноз врождённых и наследственных заболеваний у детей. Кишинёв: «Штиница», 1984. – 214 с.
4. Miller G. Ataxic cerebral palsy and genetic predisposition // *Arch. Dis. Child.* 1988. Vol. 63. N. 10. P. 1260–1261.
5. Зарудская О.М., Чурносов М.И. Роль наследственной тромбофилии в развитии хронической фетоплацентарной недостаточности и синдрома внутриутробной задержки роста плода // *Научные ведомости БелГУ.* 2012. Т. 129. № 10, вып. 18. С. 132–6.
6. Демин Г.С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007. Т. LVI. №4. С. 74-86.
7. Иващенко Т.Э., Беспалова О.Н., Тарасенко О.А., Швед Н.Ю. Генетические основы предрасположенности к акушерской и гинекологической патологии // *Молекулярная медицина.* 2007. №3. С.19-26.
8. Khong T. Yee. Placental vascular development and neonatal outcome // *Seminars in Neonatology.* 2004. Vol. 9.(4). P. 255-263.
9. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учеб. Пособие / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Т. Г. Ковалева и др.; под. ред. Э.К. Айламазяна. СПб, 2002. 27 с.
10. Мухина Ю.Г., Ильина А.Я., Кириллова Н.И., Дубинкина Е.М., Калимулина Г.А., Лачинян В.Л. Особенности адаптации новорожденных с циркуляцией антифосфолипидных антител в раннем неонатальном периоде // *Тез. докл. Москва, 2008.* С. 354 – 355.
11. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М: Триада-Х, 2001.
12. Плюшкин В.А., Маринкин И.О., Белоусова Т.В. Перинатальные аспекты тромбофилических состояний у беременных // *Медицина и образование в Сибири.* 2009. № 2. С. 2-12.

13. Чегодаев Д.А., Папулова М.С. Роль полиморфизма генов гемокоагуляции среди факторов риска ишемических инсультов у детей и молодых пациентов // Сборник научных трудов VIII Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых педиатров «Здоровье детей – наше будущее». Томск: СибГМУ, 2011. С. 119–6.
14. Yehezkel-Schildkraut V., Kutai M., Hageirat Y. et. al. Trombophilia: a risk factor for cerebral palsy? // *Isr. Med. Assoc. J.* 2005. Vol. 7. N. 12. P. 808–11.
15. Fattal-Valevski A., Kenet G., Kupferminc M.J., et. al. Role of thrombophilic risk factors in children with non-stroke cerebral palsy // *Thromb. Res.* 2005. Vol. 116. N 2. P. 133-7.
16. Wu D., Zou Y.F., Xu X.Y., et. al. The association of genetic polymorphisms with cerebral palsy: a meta-analysis. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2011. Vol. 53. N. 3. P. 217-25.
17. Gibson C.S., MacLennan A.H., Hague W.M. et. al. Associations between inherited thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005. 193(4). 1437.e1-1437.e12.
18. Исмагилов М.Ф., Гайнетдинова Д. Д., Семенов В.В. Клинико-томографическое и иммуногенетическое исследование больных детским церебральным параличом // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова.* 2005. Т. 105. № 2. С. 55–58.
19. Kapitanović Vidak H., Catela Ivković T., Jokić M., et. al. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants // *Cytokine.* 2012. Vol. 58. N. 1. P. 57–64.
20. Gibson C.S., MacLennan A.H., Goldwater P.N. The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 194. N. 3. P. 1–11.
21. Kadhim H., Tabarki B., De Prez C. Cytokine immunoreactivity in cortical and subcortical neurons in periventricular leukomalacia: are cytokines implicated in neuronal dysfunction in cerebral palsy? // *Acta Neuropathol.* 2003. Vol. 105. N. 3. P. 209–16.
22. Gibson C.S., MacLennan A.H., Goldwater P.N, Mannose-binding lectin haplotypes may be associated with cerebral palsy only after perinatal viral exposure // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198. N. 5. P. 1–8.
23. Абатуров А. Е. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта: распознавание патоген ассоциированных молекулярных // *Здоровье ребенка.* 2006. № 2. С. 87–92.
24. Turner M.W. The role of mannose-binding lectin in health and disease // *Mol. Immunol.* 2003. Vol. 40. N. 7. P. 423–9.
25. Chambers C.A., Kang J., Wu Y., Held W., Raulet D.H., Allison J.P. The lymphoproliferative defect in CTLA-4-deficient mice is ameliorated by an inhibitory NK cell receptor // *Blood.* 2002. Vol. 99. N. 12. P. 4509-16.

26. McCoy K.D., Le Gros G. The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses // *Immunol Cell Biol.* 1999. Vol. 77. N. 1. P. 1–10.
  27. Thompson C.B., Lindsten T., Ledbetter J.A.. CD28 activation pathway regulates the production of multiple T-cell-derived lymphokines/cytokines // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. Vol. 86. N. 4. P. 1333–7.
  28. Kouki T., Sawai Y., Gardine C.A., Fisfalen M.E., Alegre M.L., DeGroot L.J. CTLA-4 gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. N. 11. P. 6606–11.
  29. Grütz G. New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression // *J. Leukoc. Biol.* 2005. Vol. 77. N. 1. P. 3–15.
  30. Turner D.M., Williams D.M., Sankaran D., Lazarus M., Sinnott P.J., Hutchinson I.V. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter // *Eur. J. Immunogenet.* 1997. Vol. 24. N. 1. P. 1–8.
  31. Liu J., Song B., Bai X., Liu W., Li Z., Wang J., Zheng Y., Wang Z. Association of genetic polymorphisms in the interleukin-10 promoter with risk of prostate cancer in Chinese // *BMC Cancer.* 2010; 10:456.
  32. Myhr K.M., Vagnes K.S., Maroy T.H., Aarseth J.H., Nyland H.I., Vedeler C.A. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with Guillain-Barré syndrome // *J. Neuroimmunol.* 2003. Vol. 139. N. 1. P. 81–3.
  33. Karabon L., Kosmaczewska A., Bilinska M. The CTLA-4 gene polymorphisms are associated with CTLA-4 protein expression levels in multiple sclerosis patients and with susceptibility to disease // *Immunology.* 2009. Vol. 128. E. 787–96.
  34. Ghaderi A. CTLA4 gene variants in autoimmunity and cancer: a comparative review // *Iran J. Immunol.* 2011. Vol. 8. N. 3. P. 127–49.
- Jin P., Wang E. Polymorphism in clinical immunology – from HLA typing to immunogenetic profiling // *J. Transl. Med.* 2003. Vol. 18. N. 1. P. 1–11

---

Львова Ольга Александровна - заведующая кафедрой неврологии детского возраста и неонатологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, к.м.н., доцент, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, тел. (343)3723259, факс – (343)3716400, e-mail:olvova@bk.ru

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Луговкина Т.К., Тютикова Н.А.

*ГБУЗ СО ДКБВЛ «Научно-практический центр «Бонум»*

Совершенствование системы качества медицинской помощи - приоритетная задача социального и экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года. Обсуждены понятия «медицинская помощь» и «медицинская услуга» в разных понятийных средах. Одно из направлений совершенствования медицинской помощи - создание «паспортов качества» медицинских организаций - поставщиков медицинских услуг. В крупных многопрофильных медицинских организациях важным инструментом управления качеством медицинской помощи служат информационные технологии, а также программные средства поддержки принятия решений, самоконтроля и мониторинга персонализированной медицинской помощи.

**Ключевые слова:** качество медицинской помощи, программы поддержки принятия решений, персонализированная медицинская помощь.

### Improvement of the medical care quality system at clinical hospital

Lugovkina T., Tutikova N.

*Scientific and Practical Center "Bonum", Ekaterinburg*

Development of the medical care quality system is the priority task of the concept of the long-term social and economic development of the Russian Federation for the period until 2020. The terms "medical care" and "medical services" at different conceptual fields of Russian health care system are discussed. The medical care quality passports of the medical care supplies are the important trend of the quality development. The information technologies have a special influence on the results of the medical care quality system governance at the big multi-profiled hospitals. Decision support computer programs for self control and monitoring of personalized medical care are also very useful for this process.

**Keywords:** personalized medical care quality system, programs to support the decision-making.

Формирование и совершенствование системы качества медицинской помощи является приоритетной задачей Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020г [1]. За последние 10 лет опубликовано много научно-исследовательских работ, посвященных вопросам качества медицинской помощи [2,3,4,5]. Важным условием эффективного

функционирования системы является взаимопонимание и однозначность трактовки используемых участниками системы терминов и понятий.

Согласно п.3 ст.2 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (далее - закон № 323-ФЗ) медицинская помощь - это «комплекс мероприятий, направленных на поддержание и (или) восстановление

здоровья и включающих в себя предоставление медицинских услуг» (т.е., согласно п.п. 4 и 5 ст.2 закона №323 ФЗ, - «медицинских вмешательств», выполняемых медицинским работником по отношению к пациенту) [6].

Если рассматривать медицинскую помощь с позиций системного подхода, то, прежде всего, необходимо определить структуру, управляющий субъект этой системы и объект её управления. П.9 ст.2 закона № 323-ФЗ определяет пациента как «физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи...» [6], т.е. пациент в данном случае рассматривается как объект «медицинских вмешательств» или объект системы медицинской деятельности.

П.10 ст.2 закона № 323-ФЗ [6] определяет медицинскую деятельность как профессиональную деятельность по оказанию медицинской помощи. Такая профессиональная медицинская деятельность является содержанием системы клинической практики. Именно в рамках системы клинической практики, пациент является реципиентом медицинских услуг как комплекса активных медицинских воздействий (т.е. является объектом системы клинической практики).

Согласно, п.4.ст.2. закона № 323-ФЗ медицинская услуга - это «медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение» [6]. В данном контексте понятие «медицинская услуга» носит технологический характер и применяется для структурирования информации о медицинских воздействиях в системе клинической практики. Такая структура позволяет описывать «медицинские вмешательства» как отдельные технологии, условия их выполнения, их ресурсное сопровождение, критерии качества каждого элемента и всей медицинской услуги в целом.

Управляющим субъектом такой системы выступает медицинский персонал, действующий в соответствии с принятыми профессиональным медицинским сообществом стандартами технологий, клиническими протоколами, инструкциями, принципами профессиональной этики и деонтологии.

Пациент может стать управляющим субъектом только в рамках такой системы, в которой он способен активно воздействовать на объект системы (т.е. управлять объектом). Например, пациент как потребитель может принимать решения в пределах своей компетенции и

ответственности, которая не относится к профессиональной медицинской деятельности.

В Федеральном законе «О защите прав потребителей» от 07.02.1992 г. № 212-ФЗ [7] можно найти определение понятия «потребитель»: «Потребитель - гражданин, имеющий намерение заказать или приобрести либо заказывающий, приобретающий или использующий товары (работы, услуги) исключительно для личных, семейных, домашних и иных нужд, не связанных с осуществлением предпринимательской деятельности». Из данного определения следует, что пациент-потребитель может реализовывать свой потенциал управляющего субъекта в рамках такой системы, в которой имеются:

1) достаточное количество поставщиков медицинских услуг, когда пациент или его родственники (опекуны) должны принимать самостоятельные решения при выборе конкретного поставщика медицинских услуг;

2) достаточная и качественная информация для принятия решений при выборе удовлетворяющего их запросам поставщика медицинских услуг.

Например, осуществлять самостоятельный выбор:

- страховой медицинской организации (СМО);

- лечебно-профилактической организации (ЛПО);
- частной врачебной практики;
- конкретного врача;
- между согласием или отказом от получения конкретного вида медицинской помощи, если последний не создаёт угрозы окружающим пациента людям.

Любая деятельность должна быть оценена в материальном выражении. Медицинская деятельность не является исключением. Экономическая модель медицинской услуги - модель для расчета материальных затрат при оказании медицинской помощи пациентам. Перенос понятия «медицинская услуга» в систему экономических отношений (ЛПО – СМО, СМО-пациент, ЛПО-пациент) меняет его семантическую миссию, превращает в элемент системы товарных отношений и делает это понятие основой для финансовых расчетов.

Чаще всего экономическая модель медицинской услуги оценивается только с позиции ресурсного обеспечения. Недостаточно разработанными остаются вопросы оценивания рисков при выполнении медицинских услуг с точки зрения вероятности «недостижения» запланированного результата в зависимости от особенностей конкретной клинической ситуации. Не поддаются материальному отражению интеллектуальные, психо-эмоциональные



и физические усилия медицинских работников при выполнении медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Таким образом, понятие медицинской услуги является дуальным и одновременно выполняет разные функции в двух взаимосвязанных системах:

1. В системе клинической практики – это содержание медицинской помощи, которая должна быть оказана в соответствии с потребностями клинической ситуации при наличии обоснованных показаний к её выполнению или угрозе:

- здоровью и жизни окружающих людей;
- жизни пациента,
- стойкой утраты функций жизненно-важных органов,
- временной или стойкой утраты трудоспособности,
- снижения качества жизни пациента (физического, психического, эмоционального).

Наличие обоснованных показаний к выполнению медицинских услуг при угрозе здоровью или жизни пациента (или окружающих людей) является отличительным признаком медицинской услуги как медицинской помощи в системе клинической практики. По этой причине, система профессиональной медицинской деятельности (система клинической практики или медицинской помощи) не

может быть отнесена к общему ряду других видов деятельности в сфере услуг, которые могут быть оказаны только при условии наличия заказа или приобретения услуги потребителем (пациентом).

2. В системе финансовых отношений в здравоохранении, где перечень и содержание медицинских услуг необходимы для расчетов тарифов и регулирования денежных отношений.

Общим «предметом» системы управления клинической практикой и развивающейся системы рынка медицинских услуг служит качество медицинской помощи. Именно качество является основной движущей силой развития этих систем.

П.21 ст.2 закона № 323-ФЗ определяет качество медицинской помощи, как «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата» [6].

Структура понятия «качество медицинской помощи» включает постоянную, переменную и интегральную составляющие:

1) постоянная составляющая (Constant) - образцовая модель медицинской услуги (медицинского воздействия). Такой

образец обладает конкретными характеристиками (условиями, требованиями к выполнению) и согласованными критериями качества для оценки соответствия выполненной (фактической) медицинской услуги установленному образцу. Данное понятие отражает качество профессиональной деятельности при выполнении конкретных медицинских вмешательств. Постоянство данной модели относительно, т.к. с появлением новых знаний и технических возможностей требования к качеству профессиональной медицинской деятельности возрастают;

2) переменная составляющая (Variable) - показатель определяется уровнем качества условий оказания медицинских услуг, которые может обеспечить та или иная ЛПО (ресурсное обеспечение, уровень инфекционной безопасности, уровень организационной культуры и т.д.). Например, показатели инфекционной безопасности: доля (%) высева *Clostridium difficile* с объектов внешней среды и из биологических образцов пациентов, уровень резистентности госпитальной флоры, частота возникновения внутригоспитальных инфекций и т.д.);

3) интегральная составляющая (Integrative) - характеристики, отражающие процент достижения запланированного результата

деятельности ЛПО по снижению показателей общей заболеваемости, летальности, процент социальной удовлетворенности пациентов по данным анкетирования и т.д.

Каждая ЛПО должна иметь свой паспорт качества (Label Quality). Паспорт качества должен быть согласован и утверждён с органами управления здравоохранением, представлен страховым медицинским организациям и доступен для ознакомления застрахованным гражданам. Только при условии доступности объективной, качественной информации, пациент или СМО могут стать управляющими субъектами на рынке поставщиков медицинских услуг и принимать решения о выборе ЛПО, частной врачебной практики, отдельного врача для заключения договора и получения медицинских услуг.

Как управляющий субъект в системе рыночных отношений пациент выбирает:

- вид своей медицинской страховки (например, стандартная страховка по программе обязательного медицинского страхования, дополнительная программа профилактического комплекса медицинских услуг, программы добровольного медицинского страхования по профильным медицинским услугам и т.д.);

- конкретного врача для получения у него медицинской помощи или отдельной медицинской услуги;

- лекарственный препарат среди синонимов в ценовом ряду (оригинальный, воспроизведённые), когда назначенный врачом препарат приобретается пациентом за собственные деньги.

Страховая медицинская организация при заключении договоров с ЛПО делает выбор по критериям, которые соответствуют определённому уровню качества медицинской помощи.

Каждая ЛПО должна иметь не только целевые критерии для оценки качества оснащённости медицинским оборудованием, кадрами и т.д., но и согласованные критерии для оценки качества персонализированной медицинской помощи конкретному пациенту при конкретной клинической ситуации.

Персонализированная медицинская помощь – это модель оказания медицинских услуг конкретному пациенту в соответствии с требованиями качественной клинической практики, которая:

- отвечает обоснованным потребностям конкретной клинической ситуации с позиций современных профессиональных знаний,
- соответствует принципам безопасности и достоверно доказанной

эффективности применяемых медицинских технологий, средств, правил оказания медицинской помощи,

- обеспечена адекватными для оказания надлежащей помощи ресурсами, организацией процессов, технологиями, условиями выполнения качественных медицинских услуг и отношениями, отвечающими принципам профессиональной этики.

Фактический уровень качества предоставляемой персонализированной медицинской помощи в разных ЛПО отличается, т.к. определяется имеющимися ресурсами (финансовыми, кадровыми, материально-техническими и т.д.), социо-культурной внутренней и внешней средой, организационным опытом менеджеров медицинской организации и характеристиками конкретных клинических ситуаций.

Согласно приказу министра Минздравсоцразвития РФ от 5 мая 2012г №502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» [8], в ЛПО должна эффективно работать система врачебных комиссий.

Врачебная комиссия (ВК), наряду с функциями по выдаче справок, заключений, медицинского освидетельствования, определения нетрудоспособности пациента, регламентированного права на получение

изделий медицинского назначения на льготных условиях и т.д., должна выполнять функции управляющего субъекта системы качественной медицинской помощи - п.п. 4.1; 4.6; 4.8; 4.9; 4.10; 4.11; 4.16; 4.18; 4.19; 4.20; 4.21; 4.22 приказа.

В общей системе ВК ЛПО (см. п.6 «Порядка создания и деятельности

врачебной комиссии») предусмотрено создание подсистем ВК, обеспечивающих управление качеством медицинской помощи, т.е. организацию, контроль и развитие качества, что соответствует процессам управления (в системе менеджмента качества).



Рис. Общая структура Центральной врачебной комиссии в ЛПО

Управляющий субъект подсистемы Управления качеством медицинской помощи в ЛПО - Комитет по качеству медицинской помощи (см. рисунок). В свою очередь, система Управления качеством медицинской помощи включает в себя подсистемы:

- профильных комиссий по управлению качеством персонализированной медицинской помощи в клинических отделениях;
- комиссий по организации и обеспечению условий оказания качественной медицинской помощи в ЛПО;

- комиссии по управлению качеством лекарственной помощи в ЛПО и др.

Согласно системному принципу иерархии, все профильные комиссии по управлению качеством медицинской помощи являются управляющими субъектами на своём уровне. Они организуют, контролируют и несут ответственность за соблюдение требований к качеству выполнения медицинских технологий, процедур, манипуляций; проводят внутренний клинический аудит, занимаются диагностикой проблем и вносят предложения по совершенствованию

качества в Комитет по управлению качеством медицинской помощи ЛПО.

Важным признаком системно организованной деятельности является не только управляемость объекта, но и способность системы к развитию. Выработка новых знаний системой и дальнейшее совершенствование качества оказания медицинской помощи требуют накопления и анализа информации о результатах применения имеющихся медицинских технологий, протоколов оказания медицинской помощи в конкретных клинических ситуациях (анализа клинических событий).

Достоверность полученных результатов зависит не только от количества включенных в анализ наблюдений (клинических событий), но и от качества собранной информации. Формирование каналов обратной связи и выбор полезной информации для оценки качества – важный этап создания системы управления качеством медицинской помощи.

Постоянный мониторинг качества персонализированной медицинской помощи может быть обеспечен при условии систематизации клинических событий на момент принятия решений. Систематизация клинических событий необходима для организации объединенных баз данных и может быть осуществлена на основе методологии

квантизации информации. Данная методология [9,10], предполагает формирование образцов качественной клинической практики для поддержки принятия решений о назначении медицинских вмешательств или лекарственных препаратов в формате векторных кластеров клинических событий, состоящих из пяти базовых единиц (информационных квантов или кубитов).

Базовые информационные кванты (кубиты) содержат полезную информацию с критериями принятия решений о применении тех или иных медицинских воздействий при определённых характеристиках клинических ситуаций [9, 11]. Векторами клинических ситуаций являются: стадия, фаза, степень тяжести основного заболевания, общий класс клинического состояния пациента с учетом дополнительных факторов, влияющих на принятие решения. На основе разработанных критериев были созданы протоколы поддержки принятия решений для оказания персонализированной медицинской помощи при ряде клинических ситуаций. При вводе информации в электронную базу данных автоматически (на основе справочников базы знаний) присваивается соответствующий код клинической ситуации, которая подлежит мониторингу и анализу.

Любая клиническая ситуация в момент принятия решений может быть отражена системой кодов. Кроме общего кода заболевания (в соответствии с международной классификацией болезней 10-го издания), необходимо применять дополнительные коды, отражающие характеристики состояния пациента на момент принятия решения. Введение унифицированных дополнительных кодов – важный шаг на пути формирования объединенных электронных баз данных разных ЛПО, последующего анализа качества принятых решений и оценки их результатов.

Внедрение и применение принципов систематизации информации о клинических событиях и создание унифицированной структуры отражения информации в электронных базах знаний и базах данных способны в перспективе обеспечить мониторинг персонализированной медицинской помощи в момент принятия решений и непрерывное совершенствование качества медицинской помощи.

### Выводы

1. Содержание понятия «медицинская услуга» определяется средой его применения: в системе клинической практики – это технологическая модель качественной клинической практики в рамках оказания медицинской помощи пациенту; в системе рынка – это товар как

предмет выбора источника медицинских услуг.

2. Система клинической практики отражает структуру и содержание профессиональной медицинской деятельности, где пациент является объектом управления.

3. Условием реализации потребительского потенциала пациента является наличие рынка поставщиков медицинских услуг и доступность информации о поставщиках медицинских услуг на рынке.

4. Качество медицинской помощи является областью взаимодействия системы клинической практики и рынка медицинских услуг. Управляющий субъект системы качества в ЛПО – Комитет по качеству медицинской помощи как интегрированная форма работы врачебных комиссий.

5. Важным направлением совершенствования качества медицинской помощи является создание «паспортов качества» поставщиков медицинских услуг, внедрение информационных технологий и программных средств для мониторинга персонализированной медицинской помощи.

6. Организация структуры электронных баз данных и баз знаний клинических событий и ситуаций может быть обеспечена при условии их систематизации на момент принятия решений, кодирования и хранения

информации для последующего решений может быть положен принцип проведения автоматизированного анализа. вектора события на кластер из пяти

7. В основу методологии систематизации клинических событий на момент принятия квантов (или кубитов).

#### Список литературы

1. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года (утверждена Распоряжением Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 г. № 1662-р).
2. Бедорева И.Ю. Научное обоснование системы менеджмента качества медицинской организации. Дисс.на соиск. уч. степ. д.м.н. Новокузнецк, 2009. - 366 с.
3. Брескина Т.Н. Основные направления совершенствования качества медицинской помощи в многопрофильном стационаре. Дисс.на соиск. уч. степ. д.м.н. Москва, 2008. - 322 с.
4. Серегина И.Ф. Концептуальные подходы к государственной системе контроля и надзора и ее роль в управлении качеством медицинской помощи. Автореферат дисс.на соиск. уч. степ. д.м.н. Москва, 2010. – 48 с.
5. Чумаков А.С. Модель непрерывного улучшения качества медицинских услуг в условиях обязательного медицинского страхования с позиций их потребителей (концептуальные и методические подходы). Дисс.на соиск. уч. степ. д.м.н. Москва, 2009. – 374 с.
6. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21 ноября 2011г. № 323-ФЗ// Российская газета. 2011. 23 ноября.
7. Федеральный закон «О защите прав потребителей» от 7 февраля 1992 г. № 212-ФЗ // Российская газета. 1992. 7 апреля.
8. Приказ Минздравсоцразвития РФ «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» от 5 мая 2012 г. № 502н.
9. Стародубов В.И., Луговкина Т.К. Клиническое управление. Теория и практика - М: Медицина, 2003. - 192с.
10. Луговкина Т.К. От хаоса – к порядку (системный подход и информационные технологии в организации качественной клинической практики применения антибиотиков). - Екатеринбург: Ажур, 2008. - 154 с.
11. Lugovkina T., Richards B. Clinical events classification for using the EHR to provide better patients care // Medical and care compunetics 6. L. Bos et al. (Eds.), IOS Press, Amsterdam, Berlin, Tokyo, Washington, DC. – 2010, P. 167-170.

## ЛЕКЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ЭКОНОМИКЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

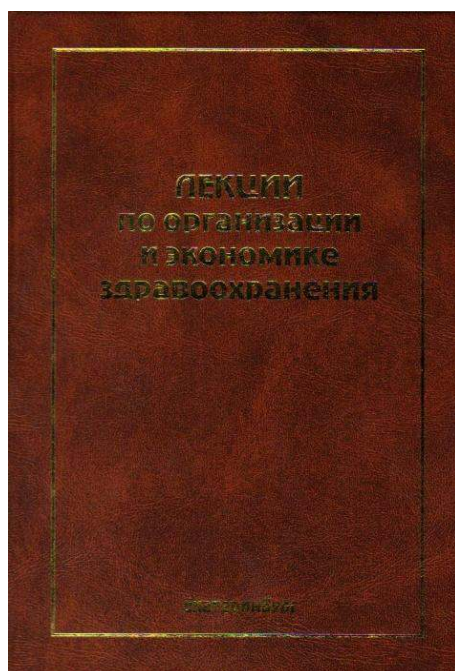
Уважаемые читатели!

Представляем Вашему вниманию очередную статью из сборника «Лекции по организации и экономике здравоохранения» (под общей редакцией А.Б. Блохина, Е.В. Ползика, Т.В. Черновой), изданного в Уралмедсоцэкономпроблем и ГБУЗ СО ДКБВЛ «НПЦ «Бонум» в 2010 году.

Книга посвящена актуальным проблемам организации, управления и экономике в данной отрасли, адресована руководителям здравоохранения, преподавателям медицинских ВУЗов и факультетов усовершенствования врачей, студентам, аспирантам, научным работникам.

В этом номере публикуем лекцию к.т.н., доцента кафедры вычислительной техники физико-технологического института УрФУ, руководителя отдела координации научных исследований и новых технологий ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум» Ткаченко Татьяны Яковлевны и д.м.н., профессора, действительного члена АИН им. А.П. Прохорова, заслуженного врача РФ, директора ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум» Блохиной Светланы Ивановны, посвященную основам информатизации регионального здравоохранения.

По вопросам приобретения книжного издания обращаться в редакцию журнала.





## ОСНОВЫ ИНФОРМАТИЗАЦИИ РЕГИОНАЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Ткаченко Т.Я., Блохина С.И.**

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области  
Детская клиническая больница восстановительного лечения  
Научно-практический центр «Бонум»*

Информатизация регионального здравоохранения непосредственно связана с задачами совершенствования управления оказания медицинской помощи в регионах.

Обобщенно, эффективный процесс управления – это, прежде всего, выработка прогрессивной стратегии развития/выживания объекта управления и своевременная адекватная коррекция отклонений от направлений достижения стратегических целей. Качество управления определяется качеством принятых решений, позволяющих достичь стратегических целей в рамках заданных критериев и ограничений. Таким образом, процесс управления представляет собой информационный процесс и начинается он с поступления информации о состоянии объекта управления и заканчивается информацией о принятых решениях по корректировке отклонений. Естественно, что для работы с информацией в процессе управления

нужно использовать и специальный информационный инструментарий.

Известно, что система управления (рис. 1) включает две основные составляющие - объект управления и управленческую подсистему, которые взаимодействуют по двум основным каналам связи – прямому и обратному.

Обе составляющие испытывают на себе воздействия окружающей среды.

Окружающая среда, в частности, создает внешние помехи, влияет на формирование целей управления и определение интегрального критерия качества деятельности. Интегральный критерий включает требования к качеству как результатов деятельности объекта управления, так и результатов работы самой подсистемы управления – управляющих воздействий  $u(t)$ . При этом внешняя среда влияет на структуру и свойства управляющей подсистемы, а, следовательно, и на выработку управляющих воздействий.



Рис. 1 Обобщенная структура системы управления

В организациях здравоохранения процесс управления включает в себя мероприятия следующего рода:

- изучение объекта управления и окружающих его воздействий, исследование современных и будущих проблем;

- формулирование этих проблем с тем, чтобы оценить их значение, определить цели и задачи;

- разработку средств достижения целей, их изучение и выбор между ними;

- интегрирование (всегда возможны ограничения) ресурсов (материальных, кадровых, финансовых и информационных), необходимых для использования выбранных средств;

- определение задач (организации, а также отдельных лиц или групп) таким образом, чтобы эффективно использовать имеющиеся знания и навыки;

- развитие и расширение знаний, навыков и способностей;

- принятие адекватных решений, в том числе на перспективу;

- доведение решений до исполнителя;

Подсистема управления

- побуждение людей к принятию поставленных целей и к работе по их достижению с помощью выбранных средств;

- осуществление надзора, контроля и оценки (мониторинг) в целях достижения соответствия выбранных средств имеющейся квалификации и опыту.

Система управления здравоохранением (на уровне региона или отдельного медицинского учреждения) включает объект управления – бизнес-процессы медицинской деятельности, а также управленческую подсистему, организованную на нескольких уровнях: от технологического до политического.

Формирование управляющих воздействий также можно

рассматривать как бизнес-процессы. Они перерабатывают входную информацию (в том числе, о качестве предоставленных медицинских услуг) в выходную (принимаемые решения по коррекции действий в виде программ, планов и др.).

Кроме того, на выходе управленческих бизнес-процессов должна быть сформирована информация о качестве медицинской помощи, качестве принятия решений и качестве деятельности в целом.

Качество медицинской помощи (quality of medical care) определено как совокупность характеристик, подтверждающих соответствие оказанной медицинской помощи имеющимся потребностям пациента (населения), его ожиданиям, современному уровню медицинской науки и технологии.

Характеристики качества медицинской помощи включают адекватность (appropriateness); доступность (availability); преемственность и непрерывность (continuity); действенность (efficacy); результативность (effectiveness); эффективность (efficiency); безопасность (safety); своевременность (timeliness); способность удовлетворять ожидания и потребности (satisfaction);

стабильность процесса и результата (stability); постоянное совершенствование и улучшение (improvement).

В связи с вышесказанным, задачи информатизации регионального здравоохранения можно объединить в следующие основные группы:

1. Обеспечение единого информационного пространства для взаимодействия всех участников процесса оказания медицинской помощи и медицинских услуг населению региона.

2. Мониторинг и многомерный анализ состояния системы регионального здравоохранения.

3. Предоставление достоверных и полных данных для принятия решений и выработки управленческих воздействий на всех уровнях системы управления здравоохранением.

Без единого пространства обмена информацией невозможно оперативно получать и обрабатывать достоверные, представленные в совместимых форматах, данные о состоянии системы здравоохранения, а также обеспечивать «прозрачность» процессов и информированность населения (реальных и потенциальных пациентов и потребителей медицинских услуг).

Без многомерного анализа данных невозможно своевременно выявить проблемные ситуации в системе здравоохранения региона и, тем более, определить причины возникших проблем. Не зная состояние и тенденции развития проблемных ситуаций, невозможно принять своевременные качественные решения и сформировать эффективные управленческие воздействия для предотвращения / разрешения проблемных ситуаций.

Без обеспечения достоверности и полноты собираемых данных нет смысла говорить о качестве решений, принимаемых на их основе. При этом нужно помнить, что последствия управленческих ошибок на технологическом уровне связаны со сравнительно небольшими потерями (экономическими, имиджевыми и др.), в то время, как ошибки на стратегическом уровне могут вести к социально значимому, иногда невосполнимому, ущербу.

Основные отношения в сфере информатизации в России определены в Федеральном Законе «Об информации, информационных технологиях и о защите информации», который был принят Государственной Думой 8 июля 2006 г. и одобрен

Советом Федерации 14 июля 2006 г. В этом законе вводятся следующие определения основных понятий:

1) информация – сведения (сообщения, данные) независимо от формы их представления;

2) информационные технологии – процессы, методы поиска, сбора, хранения, обработки, предоставления, распространения информации и способы осуществления таких процессов и методов;

3) информационная система – совокупность содержащейся в базах данных информации и обеспечивающих ее обработку информационных технологий и технических средств;

4) информационно-телекоммуникационная сеть – технологическая система, предназначенная для передачи по линиям связи информации, доступ к которой осуществляется с использованием средств вычислительной техники;

Однако закон не определяет понятие «информатизация». Поэтому приведем определения этого понятия из различных современных словарей:

- Информатизация – организационный социально-экономический и научно-технический процесс создания оптимальных условий

для удовлетворения информационных потребностей и реализации прав граждан, органов государственной власти, органов местного самоуправления, организаций, общественных объединений на основе формирования и использования информационных ресурсов (юридический словарь).

- Информатизация — процесс формирования оптимальных условий для удовлетворения информационных потребностей пользователей за счет применения соответствующих технологий (словарь бизнес- терминов).

- Информатизация — комплекс мер, направленных на обеспечение оперативного доступа к информационным ресурсам (финансовый словарь).

- Информатизация — процесс, направленный на построение и развитие телекоммуникационной инфраструктуры, объединяющей территориально распределенные информационные ресурсы, ключевое значение в котором имеют управляющие и аналитические информационные системы, созданные на базе компьютерной техники и компьютерных сетей, информационных технологий и телекоммуникационной

связи (Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения).

Под информатизацией общества понимают глобальный, общецивилизационный процесс активного формирования и широкомасштабного использования информационных ресурсов. В процессе информатизации общества происходит преобразование традиционного технологического способа производства и образа жизни в новый постиндустриальный, на основе использования кибернетических методов и средств. Для здравоохранения как части общества и общественных отношений это определение подходит в полной мере. Глобальный смысл современных процессов информатизации – именно в переходе на качественно новый уровень общественно-производственных отношений, на интеллектуализацию процессов, получение и использование нового знания на благо общества. Необходимо различать процессы информатизации и компьютеризации. Последний заключается лишь в оснащении бизнес-процессов отрасли компьютерной вычислительной и телекоммуникационной техникой для

автоматизации деятельности в организациях здравоохранения.

На федеральном уровне структура органов управления информатизацией здравоохранения традиционно включала следующие составляющие: специализированные отделы Минздравсоцразвития РФ (до недавнего времени они назывались отделами АСУ); федеральный НИИ организации и информатизации здравоохранения; ассоциацию медицинской информатики с экспертным советом; Федеральный фонд ОМС; подразделения Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ЦГСЭН), а также Совет директоров медицинских информационно-аналитических центров (к сожалению, работавший нерегулярно).

Исторически сложилось, что в России в большинстве региональных органов управления здравоохранением (министерствах, департаментах) за медицинскими информационно-аналитическими центрами (МИАЦ) закреплены основные функции по сбору и обработке информации о состоянии оказания медицинской помощи в регионе. В недавних условиях недостаточной компьютеризации хранения, передачи и обработки

данных в системе здравоохранения, функции МИАЦ были сведены, в большинстве случаев, к ведению статистической отчетности. Технологии сбора сведений не обеспечивали их достоверность и полноту, поэтому не ставились и задачи полномасштабной многомерной обработки данных для подготовки управленческих решений.

МИАЦ создавались как вспомогательная служба в системе управления региональным здравоохранением, их техническое и программное обеспечение много лет не обновлялось, финансирование всегда велось «по остаточному принципу». Часто и сегодня в этих подразделениях сохраняются проблемы недостаточной обеспеченности, как материально-технической базой, так и квалифицированными кадрами.

Однако тенденции развития мировой экономики требуют значительных преобразований в информационной сфере российского здравоохранения, что находит свое отражение в стратегических направлениях, разрабатываемых на федеральном уровне управления здравоохранением.

В 2008 г. в составе Министерства здравоохранения и социального развития РФ был организован Департамент информатизации. Его

основные задачи связаны с координацией деятельности Министерства по вопросам создания, внедрения, развития и обеспечения функционирования информационных систем и баз данных; эксплуатации средств связи и вычислительной техники, сетевого и телекоммуникационного оборудования; организации взаимодействия с внешними информационными системами и базами данных, подготовки нормативных правовых актов и разработки инструктивно-методических документов в области информатизации.

Структура департамента включает следующие отделы:

- обеспечения поддержки информационно-коммуникационной технологической инфраструктуры центрального аппарата;
- информационной политики в сфере здравоохранения, социального развития и трудовых отношений;
- развития информационно-коммуникационной технологической инфраструктуры системы здравоохранения, социального развития и трудовых отношений;
- информационно-аналитический;
- обеспечения информационной безопасности и защиты персональных данных.

Директор департамента информатизации О.В.Симаков таким образом сформулировал стратегические задачи информатизации здравоохранения: «В рамках реализации Концепции развития здравоохранения до 2020 года, программа информатизации сферы здравоохранения занимает особое место.

Создание единого информационного пространства в регионах в сфере здравоохранения, комплексные информационные решения – позволят не только контролировать текущую деятельность, но и осуществлять стратегическое планирование ресурсов, будут способствовать увеличению доступности и повышения качества медицинской помощи населению».

Министр здравоохранения и социального развития РФ Т. А. Голикова на заседании Совета по развитию информационного общества при Президенте РФ 08.07.2010 г. также отметила актуальность проблемы широкомасштабной информатизации здравоохранения. Несмотря на некоторые успехи в оснащении компьютерной техникой медицинских учреждений (одно информатизированное рабочее место на пять медицинских служащих; в

среднем 37 компьютеров на одно медицинское учреждение), общая ситуация в России продолжает оставаться далекой от требований информационной экономики (1,7–2,5 служащих на одно информатизированное рабочее место).

С целью активизации внедрения информационно-коммуникационных технологий в системе здравоохранения разработана Концепция информатизации российского здравоохранения. Процесс разработки был достаточно длительным (2 года) и открытым (обсуждение проводилось на сайте Минздравсоцразвития РФ). В 2010 г. документ одобрен Советом по развитию информационного общества при Президенте России и направлен для реализации.

Концепция содержит следующие приоритетные направления:

- создание информационной системы для ведения персонифицированного учета оказания медпомощи гражданам Российской Федерации в рамках предоставления государственных гарантий по оказанию бесплатной медицинской помощи населению;
- создание и развитие информационно-аналитических систем (в их числе электронные библиотеки,

информационные сети медработников и экспертные системы);

- развитие технологий персонального мониторинга здоровья пациентов (практика применения подобных технологий особенно востребована для отслеживания состояния здоровья больных сахарным диабетом и сосудистыми заболеваниями).

На федеральном уровне управления здравоохранением признана комплексность задач информатизации для всех государственных структур и, на этом основании, определена целесообразность инкорпорирования сегмента информатизации здравоохранения в государственную программу «Информационное общество 2011–2020».

Среди задач информатизации здравоохранения, сформулированных Минздравсоцразвития РФ на ближайшие годы, можно выделить следующие:

- создание информационной системы для управления и организации обратной связи при реализации региональных программ модернизации здравоохранения;
- формирование федерального регистра медицинского и фармацевтического персонала, который



охватывает данные 40% регионов России;

- введение электронных медицинских паспортов регионов России и электронных паспортов отдельных медучреждений;

- развитие технологий интернет-порталов по отдельным проектам, связанным, например, с профилактической работой среди населения (информационный портал «Такздорово.ру», посвященный здоровому образу жизни и т.п.).

Научно-методическую поддержку федеральных планов информатизации здравоохранения осуществляет Федеральное государственное учреждение Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздравсоцразвития РФ (ЦНИИОИЗ).

Одним из традиционных направлений деятельности ЦНИИОИЗ является организация и управление сбором и обработкой медицинской статистики.

В рамках этого направления решаются следующие задачи:

- разработка, внедрение и сопровождение программ для формирования годовых отчетов лечебно-профилактических учреждений и территорий Российской Федерации, ведения сводного годового отчета, а

также составления различных статистических сборников по заболеваемости, демографической ситуации и состоянию системы здравоохранения;

- организация сбора годовых отчетов территорий и формирования итоговых сборников;

- контакты с территориальными органами управления здравоохранением;

- выполнение работ по оперативной обработке запросов и выдаче информации органам управления здравоохранения Российской Федерации.

Кроме управления статистической информацией, специалисты института разрабатывают научно-методическое обеспечение по информатизации систем обязательного медицинского страхования и дополнительного лекарственного обеспечения, ведения регистров декретированных контингентов пациентов (дети-инвалиды, больные СПИДом, больные онкологическими заболеваниями и т.д.), ресурсной базы здравоохранения, страховых медицинских организаций и лечебно-профилактических учреждений. В институте производятся также испытания программной

продукции, используемой в здравоохранении.

Следующее важное направление работы ЦНИИОИЗ - взаимодействие с медицинскими информационно-аналитическими центрами и службами информатизации территориальных органов управления здравоохранения. При этом решаются задачи по определению комплексных мероприятий по развитию региональных медицинских информационных систем, основных направлений деятельности служб и разрабатываются научно-методические материалы.

ЦНИИОИЗ занимается также разработкой, внедрением и сопровождением медицинских информационных систем в интересах Минздравсоцразвития России и подведомственных ему служб - Росздравнадзора, Роспотребнадзора, Федерального фонда ОМС и служб информатизации территориальных органов управления здравоохранением.

Но самым значимым направлением деятельности ЦНИИОИЗ в условиях активизации работ по внедрению современных информационных технологий в российское здравоохранение является стандартизация: организована работа

Технического комитета № 468 по стандартизации «Информатизация здоровья», разрабатываются национальные стандарты в области информационных технологий в здравоохранении и создании единой системы классификаторов.

Трудно переоценить значимость общероссийских стандартов по работе с информационными технологиями и системами в учреждениях здравоохранения. Без системы стандартов невозможно обеспечить высокое качество работы с данными и знаниями, совместить многочисленные медицинские информационные системы, уже действующие в системе здравоохранения, а, главное, - получить действительно достоверные сведения о состоянии системы здравоохранения в целом и каждого ее элемента.

Сегодня технические требования к типовой медицинской информационной системе основываются на следующей нормативно-справочной документации:

- ГОСТ 34.201–89. Информационная технология. Комплекс стандартов на автоматизированные системы. Виды, комплектность и обозначение документов при создании автоматизированных систем.

- ГОСТ 34.601–89. Информационная технология. Комплекс стандартов на автоматизированные системы. Стадии создания.

- ГОСТ 34.602–89. Информационная технология. Комплекс стандартов на автоматизированные системы. Техническое задание на создание автоматизированной системы.

- ГОСТ 34.603–92. Информационная технология. Комплекс стандартов на автоматизированные системы. Виды испытаний автоматизированных систем.

- ГОСТ Р 52600–2006 Протоколы ведения больных. Общие положения.

- ГОСТ Р 52636–2006 Электронная история болезни. Общие положения.

- ГОСТ Р ИСО/ТС 18308–2008 Информатизация здоровья. Требования к архитектуре электронного учета здоровья.

- ГОСТ Р 52979–2008 Информатизация здоровья. Состав данных сводного регистра застрахованных граждан для электронного обмена этими данными. Общие требования.

- ГОСТ Р 52977–2008 Информатизация здоровья. Состав данных о взаиморасчетах за пролеченных пациентов для электронного обмена этими данными. Общие требования.

- ГОСТ Р 52978–2008 Информатизация здоровья. Состав данных о лечебно-профилактическом учреждении для электронного обмена этими данными. Общие требования.

- ГОСТ Р 52976–2008 Информатизация здоровья. Состав первичных данных медицинской статистики лечебно-профилактического учреждения для электронного обмена этими данными. Общие требования.

- РД 50-34.698–90. Методические указания. Комплекс стандартов и руководящих документов на автоматизированные системы. Требования к содержанию документов.

Видно, что большинство стандартов и руководящих документов разработаны давно и не могут учесть уровень развития современных интеллектуально-информационных технологий. Поэтому важнейшим вкладом ЦНИИОИЗ в развитие информатизации является активная работа по разработке общедеревольных стандартов, учитывающих новые требования к медицинским информационным системам. Сегодня на различных стадиях разработки, согласования и утверждения находятся стандарты, представленные в табл. 1.

Таблица 1.

Стандарты в сфере информатизации здравоохранения, находящиеся в разработке на октябрь 2010 г.

№ п/п	Шифр	Наименование
1	ГОСТ Р	Информатизация здоровья. Основные положения
2	ISO 17432:2004.	Информатизация здоровья. Сообщения передачи информации. Web-доступ к файловым объектам системы DICOM
3	ISO 12052:2006.	Информатизация здоровья. Унифицированный стандарт для передачи и хранения медицинских изображений (DICOM) включая рабочий процесс и управление данными
4	ISO/TR 16056-1:2004.	Информатизация здоровья. Взаимная приемлемость систем и сетей телездравоохранения. Часть 1. Введение и определения
5	ISO/TS 17090-1:2002.	Информатизация здоровья. Инфраструктура открытого ключа. Часть 1. Обзор служб цифровых сертификатов
6	ISO 17115:2007.	Информатизация здоровья. Словарь терминологических систем
7	ISO/TR 17119:2005	Информатизация здоровья. Схема профилирования в информатизации здоровья
8	ISO/TS 21667:2004	Информатизация здоровья. Концептуальная основа показателей состояния здоровья
9	ISO/TR 20514:2005	Информатизация здоровья. Электронные медицинские записи. Определение, область применения и контекст
10	ISO 20301:2006	Информатизация здоровья. Пластиковая карта пациента. Общие характеристики
11	ISO 20302:2006	Информатизация здоровья. Пластиковая карта пациента. Система нумерации и процедуры регистрации для обеспечения идентификации
12	ISO 21549-1:2004	Информатизация здоровья. Состав данных на пластиковой карте пациента. Часть 1. Общая структура
13	ISO 21549-2:2004	Информатизация здоровья. Состав данных на пластиковой карте пациента. Часть 2. Общие объекты
14	ISO 21549-3:2004	Информатизация здоровья. Состав данных на пластиковой карте пациента. Часть 3. Ограниченные клинические данные
15	ISO 21549-4:2004	Информатизация здоровья. Состав данных на пластиковой карте пациента. Часть 4. Расширенные клинические данные
16	ISO/TS 22600-1:2006	Информатизация здоровья. Управление привилегиями и правами доступа. Часть 1. Общие сведения и управление политиками доступа
17	ISO/TS 22600-2:2006	Информатизация здоровья. Управление привилегиями и правами доступа. Часть 2. Формальные модели
18	ISO/TR 22790:2007	Информатизация здоровья. Функциональные характеристики систем поддержки лекарственных назначений
19	ISO/TS 25238:2007	Информатизация здоровья. Классификация рисков опасности от программного обеспечения в здравоохранении
20	ISO/TR 27809:2007	Информатизация здоровья. Меры обеспечения безопасности пациента при использовании программных средств

Основной стандарт «Информатизация здоровья. Основные положения» устанавливает общие для Российской Федерации положения комплекса национальных стандартов информатизации сферы здравоохранения и определяет для этого комплекса основные цели и задачи стандартизации, организацию работ по стандартизации, а также структуру комплекса стандартов и их обозначение.

В стандарте вводится понятие комплекс национальных стандартов информатизации здоровья как совокупность взаимоувязанных стандартов, устанавливающих требования, нормы и правила, способы и методы, направленные на применение информационно - коммуникационных технологий в сфере здравоохранения. Комплекс стандартов информатизации здоровья подразделяется на группы стандартов:

- 0 – Общие положения;
- 1 – Информация о состоянии здоровья и медицинской помощи;
- 2 – Электронный обмен данными;
- 3 – Терминологические ресурсы и представление медицинских знаний;
- 4 – Безопасность;
- 5 – Идентификация участников и применение персональных электронных носителей информации;

6 – Идентификация лекарственных средств и изделий медицинского назначения, описание их назначения и применения;

7 – Взаимодействие с медицинскими приборами;

8 – Требования к электронной истории болезни;

9 – Гармонизация стандартов информатизации здоровья и профили;

10 – Резерв.

С начала 80-х годов XX в. традиционная индустриальная экономика в наиболее развитых странах мира трансформировалась преимущественно в инновационную и информационную экономику. Основные источники экономического роста и повышения благосостояния людей все более и более перемещаются от физического капитала и сырьевых ресурсов к накопленным передовым научным знаниям и информационным ресурсам.

В информационной экономике хозяйственная деятельность организации – это, главным образом, производство и применение информации с целью сделать все другие формы производства более эффективными и, тем самым, создать больше материального богатства. Лимитирующий фактор здесь – наличие знаний. Поэтому экономическая и политическая власть переходит к производителям знаний. Происходит

резкое повышение информационных потребностей отдельных людей, фирм, корпораций и общества в целом. На их удовлетворение ориентируется все больше и больше отраслей и сфер экономики. Формируется единая информационно-коммуникационная система, в которую включены все наиболее развитые страны мира. Возникновение глобальной информационно-коммуникационной экономической системы означает интеграцию национальных рынков в единый глобальный мировой рынок. Традиционные бумажные деньги уступают место электронным деньгам, а традиционные методы предоставления услуг – информационно-компьютерным.

Результатом таких преобразований является построение информационной экономики, ориентированной на быстрые изменения в организации процессов производства и потребления за счет переработки сквозной релевантной информации. Информационный бизнес (называемый также электронным или E-бизнесом) требует применения электронных систем информационно-телекоммуникационной обработки данных и знаний. Поэтому все отрасли деятельности значительно зависят от развития электронной индустрии, информационных и телекоммуникационных технологий.

Все рассмотренные тенденции формирования информационной экономики в полной мере относятся и к сфере деятельности учреждений здравоохранения. Необходимость формирования многочисленных взаимосвязей между различными видами и формами экономической деятельности в медицинских учреждениях определяет три существенных требования по обеспечению:

- компьютерной поддержки (в виде программных, телекоммуникационных средств, автоматизированных систем и т.п.);
- интеллектуально-информационной поддержки (в виде данных, знаний и средств их обработки);
- системной поддержки для интеграции многопрофильной деятельности и обеспечения направленности к единой глобальной цели учреждения (качественная реабилитация, конкурентоспособность, развитие и т.п.).

Опыт информатизации медицинских учреждений в России позволяет утверждать, что проблематика использования информационных систем за последние годы трансформировалась. Активное применение информационных средств и технологий в медицине сдерживается не отсутствием или ограниченностью материальных ресурсов, что было характерным несколько лет

назад. Новые формы организации деятельности медицинских учреждений, постепенное формирование рынка медицинских услуг частично устранили, или, по крайней мере, снизили остроту вопросов, связанных с недостатком материально-технической базы информационной поддержки деятельности учреждений здравоохранения.

Сегодня на первый план выдвигаются проблемы создания комплексного информационного обеспечения, а также формирования технологий использования информации и, в первую очередь, знаний на всех управленческих уровнях и по всем аспектам деятельности организации. Стремительно развивающиеся современные информационные технологии, в том числе, телекоммуникационные и интеллектуальные, создают условия для формирования потребностей учреждений здравоохранения в сфере информационной поддержки на совершенно ином качественном уровне. Сегодня выбор в качестве стратегической перспективы формирования единого медицинского информационного пространства выглядит совершенно реально.

Однако создание системы интеллектуально-информационной поддержки деятельности медицинского учреждения подразумевает, во-первых,

существенные изменения всех технологических процессов, а, во-вторых, ведение деятельности, не характерной для медицинских учреждений, в частности, проведения системных исследований и проектных работ. Кроме того, значительно изменяются требования к структуре и качеству всех видов ресурсов.

Для обоснования задач формирования системы интеллектуально-информационной поддержки деятельности современного учреждения здравоохранения целесообразно рассмотреть состояние проблемы с точки зрения основных видов обеспечения.

Аппаратное обеспечение систем поддержки деятельности включает компьютеры, сетевое оборудование, оргтехнику. Существующий парк персональных компьютеров в современных учреждениях здравоохранения пригоден для автоматизации отдельных видов деятельности. Он используется для решения технологических, статистических, административных (регулирование, учет и т.п.) и, реже, исследовательских задач. Возможности локальных сетей в крупных медицинских организациях активно используются, однако, применение Интернет-технологий совершенно недостаточно.

Программное обеспечение включает системное и прикладное, последнее объединяет общефункциональные и специализированные программы.

Медицинские учреждения в равной степени используют покупные и самостоятельно разработанные программные продукты. Такая неоднозначная ситуация связана с несформированностью рынка информационной продукции медицинского назначения и отсутствием действующих стандартов организации деятельности. Учреждению проще содержать небольшой штат программистов и разработать собственный, учитывающий специфику деятельности, программный продукт, чем вкладывать деньги в «готовую», но дорогую, требующую существенной доработки и настройки на специфические задачи продукцию. Унифицированные, централизованно производимые в системе здравоохранения, удобные в использовании программные продукты, к сожалению, очень редки.

Информационное обеспечение систем поддержки деятельности подразумевает наличие систем хранения данных и знаний. Базы данных и системы управления ими широко распространены в медицинских учреждениях. Зачастую, вся информационная поддержка и заключается в создании специализированных и интегрированных

баз данных. Однако невозможно говорить об интеллектуально-информационной поддержке без создания систем знаний о деятельности организации и систем управления этими знаниями.

Организационное обеспечение включает наличие документально оформленных решений по исследовательской и проектной деятельности при создании и использовании системы информационной поддержки. К этому же виду обеспечения относятся пакеты моделей работы медицинской организации, управления ей, а также техническая документация на программный продукт, в том числе, регламентирующая его сопровождение и модификацию.

Сегодня в учреждениях здравоохранения практически не уделяют внимание этому виду обеспечения, что не дает возможности ни управлять информационной поддержкой, ни оценить экономические затраты и выгоды от ее использования.

Три следующих вида обеспечения – методическое, лингвистическое и психологическое – находятся в сфере здравоохранения в зачаточном, недостаточно проработанном состоянии. Можно говорить только о требованиях к этим видам обеспечения, а не об их состоянии. Методическое обеспечение, кроме семантически верных алгоритмов и



моделей работы, должно включать программы и систему организации обучения различных категорий пользователей в учреждениях здравоохранения. Лингвистическое обеспечение должно включать описание используемых языков моделирования предметной области, проектирования и создания программных средств. Для согласования всех языковых средств, использующихся в системе интеллектуально-информационной поддержки деятельности, должны быть разработаны специальные структуры понятий – тезаурусы, и применяться только стандартизованная терминология. Психологическое обеспечение должно быть направлено на разработку и применение методов и средств социопсихологии, менеджмента при внедрении новых технологий работы, на преодоление сопротивления организационным изменениям, на управление конфликтными ситуациями, антикризисное управление и т.д.

Существующее состояние позволяет сформулировать следующие основные задачи формирования системы интеллектуально-информационной поддержки деятельности современного медицинского учреждения. Во-первых, необходимо разработать системно обоснованную комплексную программу создания, внедрения и использования

системы интеллектуально-информационной поддержки. Создание подобной программы требует проведения системного исследования и, следовательно, привлечения специалистов – системных аналитиков, системотехников.

Во-вторых, необходимо моделирование и построение эффективных внутренних и внешних информационных взаимосвязей, отработка информационно-коммуникационных технологий взаимодействия между подразделениями, специалистами, программными продуктами и т.д. для формирования единого информационного пространства организации. Особое внимание при этом необходимо уделить системам групповой работы, управлению проектами, специальным инструментам - корпоративному portalу, структуре корпоративного сайта, а также обеспечению возможности ведения телемедицинской (консультативной, образовательной и т.д.) деятельности.

В-третьих, необходим пересмотр взглядов на кадровую политику медицинской организации. С одной стороны, нужно существенно повысить требования к специалистам медицинского профиля в части информационно - компьютерной подготовки. С другой стороны, нужно полное осознание и содействие введению совершенно новых

для медицины должностей и функций, связанных с обеспечением интеллектуально-информационной поддержки основной деятельности. Существующие штатные позиции «программист» и «оператор» (регистратор) не могут обеспечить выполнение изменяющихся информационных функций. Требуется введение таких должностей, как руководитель информационно-аналитической службы, системный администратор, системный аналитик, администратор корпоративной системы знаний, администратор корпоративного сайта, методист телемедицинского консультативно-образовательного подразделения, инженер по сопровождению информационных систем, техник-электроник. Кроме того, изменяются и требования к знаниям и умениям специалистов по информационным технологиям, работающих в здравоохранении. Современные тенденции интеллектуализации программного продукта, необходимость построения систем, основанных на знаниях, определяют новые требования к подготовке и квалификации специалистов по информационным технологиям.

Совершенно новые, масштабные задачи построения системы информатизации деятельности медицинского учреждения

требуют активной работы по изменению корпоративной культуры, по созданию творческой, креативной атмосферы и поддержанию командного духа, без которого невозможно провести кардинальные целостные изменения в бизнес-процессах при внедрении системы информационной поддержки. Такая деятельность также требует введения относительно новых для здравоохранения позиций в штатном расписании, например, психолога по персоналу.

Решение указанных выше задач призвано качественно изменить процесс и результаты работы медицинского учреждения, повысить мотивацию сотрудников и обеспечить значительные стратегические перспективы развития организации, регионального здравоохранения и системы здравоохранения страны в целом.

Первым шагом в реализации планов по электронизации государственных услуг в здравоохранении в г. Екатеринбурге стало внедрение электронной записи на прием к врачу. В 2010 г. разработан и запущен в тестовом режиме специальный сервис на официальном портале г. Екатеринбурга, позволяющий жителям города записаться к врачу, минуя регистратуру. В 2011 г. запланирована полномасштабная эксплуатация данного интернет-ресурса, осуществляющего взаимодействие со

всеми больницами города (<http://www.ezburg.ru/med/>).

Однако этот пример является, к сожалению, единичным и не свидетельствует о ведении на уровне региона целенаправленной стратегии на внедрение информационных медицинских услуг.

При этом в Свердловской области существует хороший задел для формирования эффективной системы информатизации здравоохранения. В 2008г. была разработана и утверждена областным Правительством Концепция информатизации Свердловской области.

В этом документе было проанализировано состояние информатизации здравоохранения регионов России, мировые тенденции в

этой сфере, и сформулированы направления развития, цели, задачи, требуемые ресурсы для создания, поддержки функционирования и обеспечения информационной безопасности, а также предполагаемые результаты и эффекты от информатизации регионального здравоохранения. Особенно важно, что, кроме обозначения перспектив и описания желаемого состояния, документ содержит предлагаемую структуру для управления проектом по реализации положений.

Концепция и обозначает основные подсистемы, эффективное взаимодействие которых может гарантировать успех информатизации регионального здравоохранения (рис. 2).



Рис. 2. Взаимодействие подсистемы в процессе информатизации регионального здравоохранения

Для достижения обозначенной в Концепции глобальной цели – эффективного функционирования и устойчивого развития системы здравоохранения Свердловской области – необходимо обеспечить достижение нескольких локальных целей:

- Повышение качества и эффективности управления здравоохранением Свердловской области (на всех уровнях) за счет формирования единой информационно-аналитической системы отрасли, а также информационного обеспечения оценки состояния здоровья населения, окружающей среды, самой системы здравоохранения, управленческого мониторинга и анализа, прогнозирования развития системы здравоохранения.

- Повышение доступности качественной медицинской помощи для широкого круга населения Свердловской области на основе применения современных информационных, в том числе, телемедицинских, технологий.

- Обеспечение качественной информационной поддержки деятельности специалистов медицинских учреждений Свердловской области всех уровней.

- Качественный информационный сервис для потребителей медицинских услуг – населения Свердловской области и других регионов.

В качестве основных направлений информатизации выбраны совершенствование систем мониторинга и анализа здоровья населения, а также ресурсного обеспечения системы здравоохранения Свердловской области; развитие телекоммуникационной сети; реинжиниринг систем управления региональным здравоохранением и медицинскими учреждениями. В рамках этих основных направлений необходимо предусмотреть реализацию следующих систем:

- электронного здравоохранения в качестве эффективной высокотехнологичной компоненты общей системы здравоохранения области;

- многоуровневых информационных, в том числе, интеллектуальных и телемедицинских, систем, обеспечивающих современный уровень информационного обмена учреждений здравоохранения Свердловской области;

- электронного документооборота здравоохранения области, обеспечивающего переход на безбумажную технологию ведения медицинской документации;

- дистанционного онлайн-обучения и повышения квалификации врачей и организаторов здравоохранения области;

- корпоративной телекоммуникационной медицинской сети Свердловской области;

- комплексной системы персонифицированного сбора информации; информационной безопасности учреждений здравоохранения области, каналов передачи и хранения персонифицированной информации.

Одним из важнейших мероприятий в проекте информатизации регионального здравоохранения, безусловно, является подготовка и переподготовка кадров. Необходимо обеспечить, во-первых, совершенствование системы профессиональной подготовки медицинских кадров с учетом современного уровня развития информационных образовательных технологий. Во-вторых, сформировать систему подготовки специалистов в области информационных технологий для сферы здравоохранения (сегодня в Свердловской области есть уникальный для России пример подготовки инженеров-системотехников по специальности «Информационные системы и технологии в медицине»). В-третьих, нужно обратить внимание на разработку и внедрение корпоративных систем дистанционного и самообучения в учреждениях здравоохранения, чтобы обеспечить непрерывность повышения

информационной квалификации сотрудников в условиях быстро развивающихся информационных технологий.

Для реализации изменений в системе подготовки и переподготовки кадров должно быть определено ее ресурсное обеспечение с внесением соответствующих изменений в нормативные и финансовые документы, регламентирующие деятельность медицинских учреждений.

Концепция развития информатизации здравоохранения Свердловской области определяет предполагаемые эффекты в случае реализации предложенных мероприятий. Предполагаемый медицинский эффект заключается в индивидуализации предоставления медицинской услуги; повышении качества ее информационной составляющей; своевременных и качественных диагностике, лечении, реабилитации.

Предполагаемый социальный эффект связан с информированностью заинтересованных субъектов медицинского обслуживания и оказания медицинской помощи; повышении доступности медицинской услуги, а также в удобстве пользования информационными ресурсами системы здравоохранения.

Эффект для управления состоит в повышении качества подготовки решений

на основе использования достоверной, точной, своевременной информации и адекватных средств ее анализа и представления. Кроме того, должны возрасти оперативность, гибкость, устойчивость процесса управления; возможности оценки деятельности системы здравоохранения, ее качества и управляемости.

Экономический эффект должен быть определен на основе выявления информационного вклада в результат медицинского обслуживания пациентов, обеспечивающего повышение продолжительности жизни, снижение инвалидизации, социальную адаптацию и вовлечение в процесс общественного производства.

Предложенная в Свердловской области Концепция информатизации

здравоохранения отличается от аналогов, принятых в других регионах, так как рассматривает введение электронного здравоохранения как компонента общей системы здравоохранения области, делает акцент на интеллектуализацию информационно-компьютерной поддержки в системе здравоохранения, а также охватывает весь жизненный цикл системы информатизации регионального здравоохранения. В условиях достаточного финансирования и формирования требуемой системы управления проектом реализация рассмотренной Концепции может стать реальным вкладом в переход российского здравоохранения на новый качественный уровень, сравнимый с мировыми стандартами.

## ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Уважаемые читатели!

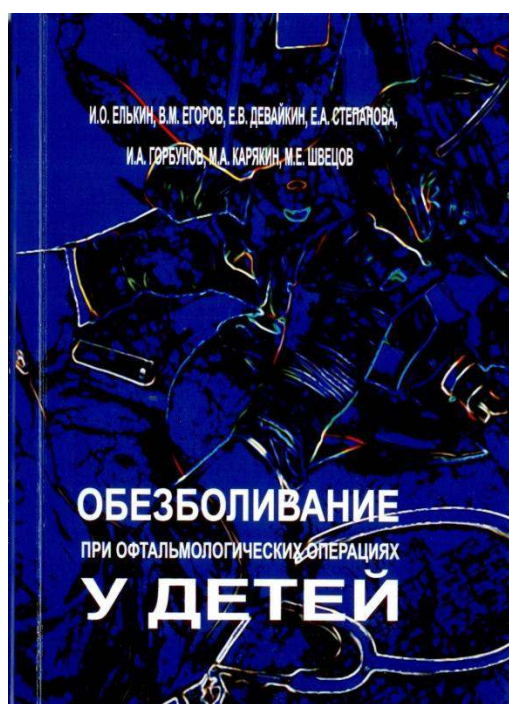
Представляем Вашему вниманию вторую главу монографии «Обезболивание при офтальмологических операциях у детей».

Авторы: И.О. Елькин, В.М. Егоров, Е.В. Девайкин, Е.А. Степанова, И.А. Горбунов, М.А. Карякин, М.Е. Швецов

В монографии изложены основные принципы анестезии и интенсивной терапии при офтальмологических операциях у детей. Рассмотрена анатомия и физиология органа зрения с позиции анестезиолога-реаниматолога.

Представлены рациональные методы анестезии и респираторной поддержки для детей с офтальмологической патологией разного возраста, в том числе новорожденных с критической массой тела, с различными сопутствующими заболеваниями. На основании исследования состояния гемодинамики, газообмена и послеоперационного состояния психики дана сравнительная оценка различных видов анестезии. Специальный раздел монографии посвящен проблемам адекватности безопасности анестезиологического пособия. Книга предназначена для врачей анестезиологов-реаниматологов, офтальмологов.

По вопросам приобретения книжного издания обращаться в редакцию журнала.



## ГЛАВА 2

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ РЕБЕНКА

## 2.1 Нервная система

Формирование нервной системы к моменту рождения не заканчивается как анатомически, так и функционально. Хотя масса мозга доношенного новорожденного составляет примерно 10% от массы тела, число нервных клеток не превышает 25% от их количества у взрослого. К моменту рождения ствольные структуры ЦНС сформированы примерно на 60%, а кора головного мозга – на 10–20%. Период интенсивного роста мозга начинается примерно с середины гестационного развития и заканчивается к концу второго года жизни. Один из наиболее бурных периодов развития коры мозга приходится на III триместр беременности, поэтому в это время наиболее высока вероятность повреждающего воздействия различных неблагоприятных факторов, в первую очередь гипоксии. Миелинизация нервных волокон в разных отделах нервной системы протекает в разное время. В ЦНС вначале миелинизируются чувствительные нейроны, а затем двигательные; в периферической – наоборот. Миелинизация полушарий головного мозга протекает преимущественно постнатально и завершается к 3–4 году жизни [60].

Все нейрофизиологические компоненты необходимые для восприятия боли имеются у плода уже с середины гестационного периода. Поэтому анестезиолог всегда должен помнить, что новорожденные, даже глубоко недоношенные, способны испытывать боль и реагируют на нее гипертензией, тахикардией, увеличением внутричерепного давления, выраженной нейроэндокринной реакцией. Более того, болевой порог у новорожденных значительно ниже, чем у старших детей или взрослых. Маленький ребенок не может локализовать боль, и ответная реакция имеет более диффузный характер, быстро истощая компенсаторные возможности. При этом в первую очередь нарушается нормальное функционирование системы дыхания и кровообращения. Поэтому адекватное обезболивание во время операции, в послеоперационном периоде и при проведении интенсивной терапии способствует улучшению результатов лечения и выживаемости больных.

Регуляция мозгового кровотока осуществляется комплексом нейрогуморальных факторов. Считается, что у взрослых мозговой кровоток



остаётся постоянным в диапазоне колебаний среднего АД от 50 до 150 мм Нг. Для новорожденных детей границы такого диапазона не определены, но считается, что они гораздо уже, чем у взрослых. Ауторегуляция мозгового кровотока у младенцев нарушается при воздействии различных неблагоприятных факторов, таких как гипоксия, операционный стресс, гипотермия и т.п. Колебания системного АД на этом фоне беспрепятственно передаются на артериальное русло головного мозга, вызывая выраженную «флюктуацию» мозгового кровотока. При этом и без того хрупкие сосуды головного мозга не выдерживают колебаний внутрисосудистого давления и разрываются, обуславливая развитие перивентрикулярных (ПВК), а после прорыва крови в полость боковых желудочков и внутрижелудочковых (ВЖК) кровоизлияний.

Особое внимание следует обратить на ятрогенные этиологические факторы ПВК. Так, резкое повышение внутригрудного давления на фоне применения жестких параметров давления в процессе ИВЛ, десинхронизации ребенка с респиратором, развития пневмоторакса и других синдромов утечки воздуха из легких может обусловить как колебания системного АД, так и затруднение

венозного оттока из головного мозга с последующим развитием ПВК. Быстрое восполнение дефицита ОЦК коллоидными препаратами и струйное введение гиперосмолярных растворов, интубация, санация трахеи и бронхов, грубое выполнение лечебно-диагностических манипуляций без предварительной седации и обезболивания, вызывают резкие колебания системного АД и газового состава крови, провоцируя развитие кровоизлияний [27].

Спинномозговая жидкость (ликвор) заполняет желудочки мозга и субарахноидальное пространство, окружающие головной и спинной мозг. Ликвор продуцируется хориоидальными сплетениями желудочков головного мозга. У взрослого человека в сутки вырабатывается около 750 мл спинномозговой жидкости, что примерно в 5 раз превышает объем всей ликворной системы. Первоначально поток жидкости создается за счет пульсации хориоидального сплетения. Из боковых желудочков ликвор поступает через отверстие Монро в третий желудочек, далее по Сильвиеву водопроводу в четвертый желудочек, а затем через отверстия Люшки и Мажанди проникает в субарахноидальное пространство, омывая полушария головного мозга. Из субарахноидального пространства ликвор частично адсорбируется в сосуды

паутинной оболочки, а частично направляется к спинному мозгу.

Обструкция ликворной системы приводит к развитию гидроцефалии – дилатации желудочковой системы головного мозга и увеличению окружности головы. Гидроцефалия называется «несообщающейся», если обструкция находится проксимальнее отверстий Люшки и Мажанди и «сообщающейся», если ликвор свободно оттекает через отверстия на основании мозга, но затруднен его дренаж из субарахноидального пространства.

## 2.2 Система дыхания

Полость носа у ребенка относительно уже, а ее дно наклонено таким образом, что язык соприкасается с задней стенкой глотки на большем протяжении, чем у взрослых. Поэтому при ингаляции кислорода или проведении анестезии масочным способом могут возникнуть трудности, связанные с поддержанием свободной проходимости верхних дыхательных путей. Носовые ходы у маленького ребенка уже, чем у взрослого, и поэтому при отеке слизистой оболочки или повышенной секреции значительно затрудняет носовое дыхание, а иногда делают его невозможным. А поскольку новорожденный не может быстро перейти от носового дыхания к дыханию через рот, то возникают приступы апноэ.

Гортань у новорожденного ребенка расположена относительно высоко, на три позвонка выше, чем у взрослого; голосовая щель находится на уровне III шейного позвонка. Анатомические взаимоотношения языка надгортанника и гортани усложняют проведение прямой ларингоскопии и интубации трахеи и могут затруднять использование изогнутого клинка Макинтоша. Надгортанник относительно длиннее и шире, чем у взрослых и располагается под углом 45° к продольной оси. Поэтому, не приподняв клинком ларингоскопа надгортанник, невозможно увидеть голосовую щель.

Наиболее узким местом дыхательных путей является трахея в области перстневидного хряща. Утолщение слизистой оболочки в этом месте на 1 мм (например, при катаральном воспалении) уменьшает просвет дыхательных путей на 75% у новорожденных и детей грудного возраста, а у детей старшего возраста только на 20%. Именно по этому отек слизистых оболочек у маленьких детей очень опасен и может быстро привести практически полной обструкции дыхательных путей.

Трахея у новорожденного ребенка длиной около 5 см, поэтому требуется особая аккуратность при введении и фиксации интубационной трубки. Стенки трахеи довольно мягкие и могут быть

сдавлены пальцами анестезиолога даже при наложении лицевой маски.

Грудная клетка маленького ребенка более эластична, чем у взрослого, поэтому при обструкции дыхательных путей у ребенка раньше возникают выраженные втяжения уступчивых мест. Ребенок не может создать необходимое для расправления легких отрицательное внутриплевральное давление, в связи с чем ограничивается возможность увеличения дыхательного объема, раньше возникает экспираторное закрытие дыхательных путей [86].

Неспособность ребенка к значительному увеличению объема вентиляции также связана с более горизонтальным, чем у взрослого расположением ребер и меньшей кривизной купола диафрагмы, являющейся основной дыхательной мышцей. Состав мышечных волокон новорожденного и взрослого также значительно различаются. Волокна I типа (медленно сокращающиеся, устойчивые к усталости) составляют у недоношенного ребенка всего 10%, у доношенного – 30% и только после года их количество приближается к уровню взрослого (55%).

У младенца, родившегося в срок, имеется примерно 24 млн. альвеол, к 3-м месяцам их количество утраивается, к году возрастает в 5–6 раз (300– 600 млн у взрослого). Общая газообменная

поверхность легких у новорожденного в 20 раз меньше, чем у взрослого, что примерно соответствует соотношению масс тела [72].

Первые дыхательные движения плода обнаруживаются уже на 11 неделе гестационного периода. Периоды дыхания редко длятся более 10 минут и чередуются с апноэ продолжительностью до 1–2 часов. В третьем триместре беременности продолжительность дыхательных движений у плода достигает нескольких часов в сутки.

У доношенного новорожденного общая емкость легких составляет около 160 мл и примерно половина от этой величины приходится на функциональную остаточную емкость. Дыхательный объем новорожденного равен примерно 6 мл/кг, а минутная вентиляция – 200–300 мл/кг/мин.

Как известно, не весь воздух, поступающий в легкие, достигает перфузируемых альвеол и принимает участие в газообмене. Часть дыхательного объема ( $V_T$ ), не вступившего в газообмен с кровью, принято называть дыхательным мертвым пространством ( $V_D$ ). Фракция мертвого пространства в дыхательном объеме ( $V_D/V_T$ ) примерно одинакова во всех возрастных группах (0,3). Однако малые абсолютные величины мертвого пространства у новорожденных (2 мл/кг), определяют необходимость уделять

особое внимание выбору элементов дыхательного контура наркозной и дыхательной аппаратуры.

Альвеолярная вентиляция (VA) у новорожденного (100-150 мл/кг/мин) значительно выше, чем у взрослого (60 мл/кг/мин.).

Газообмен между альвеолярным воздухом и внешней средой осуществляется вследствие ритмических сокращений дыхательных мышц. Величина мышечного усилия определяет объем и скорость движения газа, поэтому взаимодействие этих показателей, с известной долей приближения, может быть описано на основе законов механики. Перемещению воздуха по дыхательным путям противодействует сопротивление двух типов: эластическое и неэластическое (аэродинамическое).

В клинической физиологии для характеристики эластических свойств легких и грудной клетки чаще используют термин «податливость» – величина, обратная эластичности. Податливость (C) определяется как способность к изменению объема на единицу изменения давления:  $C = DV/DP$  и выражается в литрах на 1 см вод. ст. Податливость легких сильно изменяется с возрастом (CL новорожденного составляет 0,004 л/см H<sub>2</sub>O, а взрослого – 0,15 л/см H<sub>2</sub>O).

Величина податливости зависит от морфологических особенностей легкого,

объема крови в легочных сосудах, количества жидкости в интерстициальном пространстве, объема легочной ткани, участвующей в газообмене, бронхиального тонуса. Снижение податливости наблюдается при респираторном дистресс-синдроме, отеке легких, ателектазах, интерстициальной эмфиземе, после продолжительных оперативных вмешательств [97].

Аэродинамическое сопротивление дыхательных путей определяется величиной перепада давлений, которая необходима для получения данной объемной скорости движения воздуха:  $RAW = DP/V$ , см H<sub>2</sub>O/ (л · с).

На величину аэродинамического сопротивления наибольшее влияние оказывает диаметр воздухоносных путей, а также их длина и вязкость газа. Однако периферические дыхательные пути создают не более 20% от общей величины аэродинамического сопротивления. Это связано с тем, что в результате деления бронхов, начиная с четвертой генерации, их суммарный просвет прогрессивно возрастает. Поэтому в клинической практике заметное увеличение аэродинамического сопротивления отмечается при нарушениях свободной проходимости верхних и первых трех генераций нижних дыхательных путей. Резко повышается аэродинамическое сопротивление при крупе, подвязочном

отеке, стенозирующем трахеобронхите. Необходимо помнить, что проведение назогастрального зонда у новорожденного ребенка может увеличить аэродинамическое сопротивление дыхательных путей более чем на 50%.

Переход газов через альвеолярно-капиллярную мембрану протекает по физическим законам. Количество газа, переходящее через легочную мембрану в единицу времени, т.е. скорость диффузии, прямо пропорциональна давлению газа по обе стороны мембраны и обратно пропорциональна сопротивлению диффузии. Нарушения диффузии газов обычно сказывается лишь на газообмене кислорода, поскольку его растворимость, а соответственно и диффузионная способность в 20 раз меньше, чем у углекислого газа. Альвеолярно-артериальный градиент  $CO_2$  начинает увеличиваться тогда, когда диффузия падает более, чем в 10 раз.

Нарушения диффузионной способности наблюдаются при отеке легких, респираторном дистресс-синдроме, интерстициальной пневмонии, бронхолегочной дисплазии и некоторых других заболеваниях. Однако более значимые нарушения диффузионной способности происходят при уменьшении поверхности эффективного газообмена, например, после обширных резекций легочной ткани, а чаще при выраженных

нарушениях вентиляционно-перфузионных отношений.

Эффективность легочного газообмена зависит не столько от абсолютных значений альвеолярной вентиляции или легочного кровотока, сколько от соотношения этих величин. В первые сутки после рождения перфузия легких преобладает над вентиляцией. В дальнейшем уровень общего вентиляционно-перфузионного отношения устанавливается такой же, как у взрослых, и составляет 0,8. Схематически могут быть представлены три варианта распределения вентиляции и кровотока.

1. Вентиляция соответствует кровотоку ( $VA/Q=0,8$ ). В этом случае кровь, оттекающая от альвеол, будет иметь нормальный газовый состав.

2. Вентиляция преобладает над кровотоком ( $VA/Q>0,8$ ). Этот вариант возникает при гипервентиляции нормально перфузируемых альвеол или при нормальной вентиляции и сниженном легочном кровотоке. При этом парциальное давление кислорода в крови останется нормальным, а  $PaCO_2$  – будет уменьшаться.

3. Вентиляция меньше кровотока ( $VA/Q<0,8$ ). Такая ситуация возможна при сниженной вентиляции на фоне сохранившегося кровотока или в случае увеличения кровотока выше нормальных величин. В этих условиях развивается

артериальная гипоксемия, а парциальное напряжение углекислого газа длительное время остается нормальным в связи с его высокой диффузионной способностью [117].

Во время операции и наркоза происходят заметные изменения как общих, так и регионарных вентиляционно-перфузионных отношений. Одной из главных причин, вызывающих эти изменения, является длительное неподвижное положение больного во время операции. Примерно через 1–2 часа происходит смещение регионарной вентиляции снизу вверх, в то время как перфузируются преимущественно нижележащие отделы легких. Кроме того, у пациента находящегося в горизонтальном положении, ЖЕЛ уменьшается в среднем на 8–10% из-за более высокого стояния купола диафрагмы. Влияние на вентиляционно-перфузионные отношения оказывают также ИВЛ, ингаляции гипероксических дыхательных смесей, действие анестетиков, миорелаксантов и некоторых других лекарственных препаратов. Следует отметить, что ИВЛ и положение больного влияют преимущественно на регионарное распределение вентиляции, в то время как анестетики изменяют главным образом регионарную перфузию [39].

Значительные изменения в распределении легочного кровотока происходят при снижении давления в легочной артерии. Прекращается перфузия верхних отделов легких, возрастает величина дыхательного мертвого пространства. Снижение давления в легочной артерии может наступить в результате применения вазодилататоров и ганглиоблокирующих препаратов, вследствие уменьшения ОЦК при кровотечении или потере жидкости.

Крайней степенью нарушения вентиляционно-перфузионных отношений является развитие внутрилегочного веноартериального шунтирования. Это явление наблюдается при полном прекращении вентиляции альвеол, но сохраняющемся кровотоке. Прекращение вентиляции и развитие ателектазов чаще всего происходит при обструкции бронхов, раннем экспираторном закрытии воздухоносных путей или первичном коллапсе альвеол, связанном со снижением уровня сурфактанта.

Сурфактант – это мономолекулярный слой поверхностно-активных веществ, находящийся на границе раздела между альвеолярным эпителием и воздухом. Уменьшая поверхностное натяжение, сурфактант препятствует спадению альвеол во время экспираторной фазы. Он также эмульгирует комочки мокроты, препятствуя агломерации и уменьшая

адгезию. Кроме того, липидные компоненты сурфактанта повышают макрофагальную фагоцитарную активность и уменьшают воспаление, ингибируя секрецию интерлейкинов (IL-1 и IL-6).

Сурфактант на 90% состоит из липидов и на 10% – из белков апопротеинов. Основная доля первых приходится на фосфолипиды, а из всех фосфолипидов более 70% составляют фосфатидилхолины, в основном дипальмитоилфосфатидилхолин, обладающий поверхностно-активными свойствами. Сурфактант синтезируется альвеолярными эпителиальными клетками 2-го типа, начиная с 22–26 недели внутриутробного развития. Скорость обновления поверхностно-активных фосфолипидов в легких у взрослых составляет 14 часов, а в период новорожденности она в 10–12 раз выше. Такие патологические состояния периода ранней адаптации как гипоксия, гипервентиляция, гипероксия, переохлаждение, перегревание, увеличивают скорость разрушения сурфактанта [41].

Недостаточный синтез и (или) быстрая инактивация сурфактанта, маленький диаметр альвеол, высокая податливость грудной клетки и низкая растяжимость легочной ткани у недоношенных детей приводит к прогрессирующему

ателектазированию легких и развитию респираторного дистресс-синдрома (РДС).

У новорожденного ребенка регуляция вентиляции так же, как у взрослого, осуществляется с помощью рефлекторных и биохимических механизмов, однако эффективность функционирования этой системы значительно ниже [112].

Так в ответ на гиперкапнию происходит очень непродолжительное по времени и незначительное увеличение объема вентиляции. При сопутствующей гипоксемии реакция на гиперкапнию может отсутствовать вовсе.

Новорожденные весьма чувствительны к изменениям  $P_{aO_2}$ . Назначение гипероксических дыхательных смесей приводит к заметному уменьшению объема вентиляции. Реакция на гипоксемию зависит от Недоношенные дети и доношенные моложе 1-й недели жизни в состоянии нормотермии обычно отвечают на гипоксемию двухфазной реакцией: непродолжительный период усиления дыхания с последующей депрессией. У охлажденных новорожденных в ответ на гипоксемию развивается депрессия дыхания без предшествующего увеличения вентиляции.

Рефлексы с барорецепторов легких, регулирующие глубину и частоту дыхания, у новорожденных детей выражены сильнее, чем у взрослых. При повышении

давления в дыхательных путях происходит заметное увеличение дыхательного объема и уменьшение частоты дыхания. Поэтому методика создания положительного давления к концу выдоха (ПДКВ) чаще и успешнее используется при лечении дыхательных расстройств у новорожденных детей, но следует помнить, что эти рефлексы угнетаются под действием анестетиков и седативных препаратов.

### 2.3 Система кровообращения

Закладка сердца начинается на 2–3 неделе после зачатия и уже к 6-й неделе гестационного развития сердце становится четырехкамерным с наличием атриовентрикулярных клапанов. Поэтому большинство врожденных пороков сердца (ВПС) формируется именно в этот период.

Относительно хорошо оксигенированная кровь из плаценты ( $SaO_2 - 80\%$ ) через пупочную вену и артериальный проток попадает в нижнюю полую вену, где смешивается с кровью из нижней части тела плода. Далее циркулирует только смешанная артериовенозная кровь и ни один из органов плода, за исключением печени, не снабжается кровью, насыщенной кислородом более чем на 60–65%.

Вследствие особенностей строения правого предсердия большая часть крови (примерно 2/3) попадает непосредственно в левое предсердие через овальное окно,

где смешивается с кровью из легочных вен. Эта кровь поступает в левый желудочек и выбрасывается в восходящую аорту, направляясь к верхним конечностям и голове. Оставшаяся часть крови из нижней полой вены смешивается в правом предсердии с кровью из верхней полой вены и затем выбрасывается правым желудочком в легочную артерию. Около 90% выброса правого желудочка сбрасывается через артериальный проток в нисходящую аорту, оставшиеся 10% питают легкие через систему легочной артерии. Таким образом, овальное окно и артериальный проток функционируют как обходные шунты, обеспечивающие поступление крови из полых вен, минуя легкие, в большой круг кровообращения. Величина давления в правом желудочке и легочной артерии превышает аналогичный показатель в левом желудочке и аорте на 10–20 ммрт.ст., а лёгочное сосудистое сопротивление превышает системное примерно в 4–5 раз.

Перевязка пуповины исключает из кровообращения плаценту с ее низким сосудистым сопротивлением. С первыми вдохами ребенка альвеолы заполняются воздухом, и артерии механически растягиваются. Легочное сосудистое сопротивление снижается примерно в пять раз и во столько же раз возрастает легочный кровоток.



Конечным результатом этих изменений является закрытие фетальных коммуникаций, несущих кровь в обход легких. Даже если и не происходит их полного закрытия, меняется соотношение сосудистых сопротивлений в малом и большом кругах кровообращения, и увеличенное системное сосудистое сопротивление направляет кровь в лёгочное русло.

Одной из основных составляющих работы сердечно-сосудистой системы является **сердечный выброс или минутный объем (СВ, МОС)**. МОС – показатель функции сердца, отражающий величину выброса крови желудочком в одну минуту. Для сравнения сердечного выброса у больных разного веса и возраста его относят к единице площади тела и таким образом определяют СИ (сердечный индекс). Можно несколько повысить МОС, увеличив частоту пульса, однако если частота сердечных сокращений находится в пределах физиологической нормы, то соответствующее увеличение МОС можно достичь увеличением ударного объема.

**Ударный объем (УО)** – это объем крови, выбрасываемой сердцем во время каждого сокращения, т. е. систолы. Его величину определяют три фактора: **1) преднагрузка; 2) постнагрузка; 3) контрактильный статус миокарда**. С позиций механики мышечное сокращение

определяется несколькими силами, воздействующими на миокард в покое (диастола) и при активном сокращении (систола). В покое состояние миокарда определяется величиной преднагрузки и эластичностью (способностью к растяжению). Преднагрузка желудочка – это диастолический объем крови, зависящий в определенной степени от конечно-диастолического давления и податливости миокарда. В клинических условиях измерение диастолического объема или податливости – трудная задача. Поэтому для характеристики этих показателей в клинических условиях определяют давление наполнения желудочка или предсердий, которое на практике позволяет судить о преднагрузке. Клинический критерий преднагрузки – величина конечно-диастолического давления в желудочках (КДД). Закон Старлинга характеризует взаимосвязь между КДД и УО.

В период систолы состояние миокарда зависит от способности к сокращению и величины постнагрузки. Так у здоровых детей при повышении сосудистого сопротивления и артериального давления пропорционально увеличивается мощность желудочков сердца (закон «гомеометрической регуляции»), а сердечный выброс и давление в левом и правом предсердии не меняются. При наличии симптомов недостаточности

сократительной способности миокарда появляется зависимость между сердечным выбросом и сосудистым сопротивлением.

Постнагрузка – сопротивление левому желудочку при его опорожнении. Наибольшее влияние на ее величину оказывают диаметр артерий и артериол. Наиболее точный индикатор постнагрузки – общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). На практике о величине постнагрузки судят по среднему давлению в аорте. Сократительная способность миокарда (контрактильность) – это свойство миокардиальных волокон изменять силу своих сокращений. И преднагрузка, и постнагрузка существенным образом влияют на сократимость миокарда. Вместе с тем они делают очень трудным определение истинных показателей состояния сократимости здорового сердца даже с применением методов катетеризации. Наиболее точно оценить контрактильность миокарда можно при выполнении венгерулографии с одновременной регистрацией внутрижелудочкового давления. Множество предложенных для клинической практики формул и коэффициентов лишь косвенно отражает контрактильность миокарда. Однако при этом необходимо иметь в виду, что каждый из факторов (преднагрузка, постнагрузка и контрактильность миокарда) может независимо

воздействовать на УО таким образом, что он достигает своего предельного значения. Следовательно, воздействие необходимо производить с учетом влияния этих факторов на соотношение «доставка кислорода миокарду/баланс потребления».

Регуляция преднагрузки. Преднагрузку можно увеличить путем дополнительной инфузии жидкости. Она повышается при венозном спазме и уменьшается при стимуляции диуреза, дилатации вен или увеличении ударного объема. О точном значении давления наполнения левого желудочка после операции можно судить по данным изучения внутрисердечной гемодинамики при помощи катетеризации полостей сердца или косвенно с помощью эхокардиографического исследования. В некоторых случаях желудочек мало податлив, для существенного увеличения диастолического объема необходимо большее давление наполнения. Одним из факторов, реально снижающих преднагрузку и часто встречающихся в клинической практике, является гиповолемия. Она приводит к снижению венозного возврата, и как следствие – сердечного выброса. Гиповолемия характеризуется снижением давления в левом предсердии [81].

При рентгенологическом исследовании это состояние может проявляться понижением венозного рисунка легких.

Лечение гиповолемии довольно простое, оно осуществляется заместительной инфузионной терапией. В основе контроля лежит определение уровня давления в левом предсердии при повышении сердечного выброса, косвенным показателем которого является центральное венозное давление (ЦВД).

Регуляцией постнагрузки широко пользуются в интенсивной терапии для улучшения сердечного выброса и функции миокарда, поскольку снижение постнагрузки приводит к увеличению МОС. У детей, перенесших операцию, особенно новорожденных, часто отмечается повышение общего периферического сопротивления. Вазодилататоры, как известно, снижают сосудистое артериальное сопротивление, при этом сердечный выброс повышается. Дальнейшее улучшение насосной функции миокарда может быть достигнуто использованием нескольких препаратов, улучшающих сократительную функцию (например, допамина).

Регуляция сократительной способности миокарда. Введение инотропных препаратов увеличивает силу и растяжимость миокардиальных волокон, что способствует лучшему опорожнению левого желудочка при каждом сокращении. Благодаря этому повышается сердечный выброс. Идеальное инотропное средство, по-видимому, должно

увеличивать сократимость миокарда, но при этом не действовать на частоту сердечных сокращений. К сожалению, в настоящее время такого средства нет. Однако, уже сейчас врач имеет несколько препаратов, каждый из которых повышает инотропные свойства миокарда.

Наиболее подходящим инотропным агентом является допамин – естественный предшественник норадреналина. Допамин увеличивает сократимость миокарда и уменьшает общее легочное и общее периферическое сосудистое сопротивление [60].

При назначении инотропных средств следует учитывать их метаболические эффекты. Инотропные препараты увеличивают потребление кислорода миокардом, что в свою очередь требует увеличения коронарного кровотока. Возникающий дисбаланс может усилить ишемию миокарда и даже привести к развитию некроза. Это важно учитывать в первую очередь при лечении недоношенных детей [48].

#### **2.4 Система мочевыделения**

Дифференциация нефронов у плода заканчивается примерно к 35 неделе гестационного развития. Плод продуцирует довольно большое количество мочи, которая является основной частью околоплодных вод. После рождения экскреция мочи сохраняется на довольно высоком уровне,

затем несколько снижается и вновь возрастает к концу первой недели. Для новорожденных нормальная скорость диуреза составляет 1–3 мл/кг/час.

Расположение почек относительно костных ориентиров у детей отличается от такового у взрослых. Нижний полюс почки у новорожденных лежит в большинстве случаев ниже гребня подвздошной кости, у детей старше 2 лет он не доходит до него, а в возрасте 3–5 лет топография почек становится как у взрослых. При рождении отмечается дольчатое строение почек. Дольчатость сохраняется до 2–4 лет, а затем исчезает. Мочеточники у детей имеют относительно более широкий просвет, извилистость, слабое развитие мышечных волокон. Мочевой пузырь у детей раннего возраста расположен выше, чем у взрослых, по отношению к костным ориентирам. У детей первого года жизни он прилегает к передней брюшной стенке и с увеличением возраста постепенно опускается в малый таз.

Скорость гломерулярной фильтрации у новорожденных в несколько раз меньше, чем у взрослых. У здорового ребенка такое ограничение функции не приводит к увеличению уровня мочевины и креатинина в крови, однако, при повышении осмотической нагрузки происходит довольно длительная задержка воды и электролитов – так называемая, гипертоническая экспансия

экстрацеллюлярной жидкости. Концентрационная способность почек у новорожденного также снижена и максимальная осмолярность мочи в первые дни жизни не превышает 700–800 мосмоль/кг и только к 6 месяцам может подниматься до 1200 мосмоль/кг. Функцию почек в поддержании КОС у младенцев можно считать удовлетворительной, поскольку уже с первых суток жизни кислотность мочи может поддерживаться на уровне pH 4,5–5,0, что обеспечивает выведение кислых метаболитов [60].

Более чем у 90% новорожденных, находящихся в критическом состоянии развивается нарушение функции почек, так называемая ишемическая нефропатия, основными причинами которой являются снижение сердечного выброса и гипоперфузия почек. При несвоевременном устранении действия преренальных факторов патологические изменения происходят и в паренхиме почек.

## 2.5 Пищеварительная система

При проведении обезболивания и процессе интенсивной терапии нередко производится зондирование желудка, поэтому анестезиолог должен знать возрастные размеры пищевода (табл. 3).

Размеры пищевода у детей в зависимости от возраста

Возраст	Длина, см	Диаметр, см
Новорожденные	10	0,7-0,8
1 год	12	0,9-1,0
5 лет	16	1,1-1,2
10 лет	18	1,2-1,5

У детей раннего возраста отмечается физиологическая слабость кардиального сфинктера и в то же время хорошее развитие мышечного слоя привратника. Все это предрасполагает к срыгиванию и рвоте. Об этом необходимо помнить при проведении анестезии, особенно с использованием миорелаксантов, так как в этих случаях возможна регургитация – пассивное (и поэтому поздно замечаемое) вытекание содержимого желудка, что

может привести к его аспирации и развитию тяжелой аспирационной пневмонии.

Емкость желудка увеличивается пропорционально возрасту до 1-2 лет. Дальнейшее увеличение связано не только с ростом тела, но и с особенностями питания. Примерные величины емкости желудка у новорожденных и грудных детей представлены в табл. 4.

Таблица 4

Емкость желудка у детей раннего возраста

Возраст	Емкость, мл
Новорожденные	30-50
3 мес.	100
1 год	250

Указанные величины весьма приблизительны, особенно в условиях патологии. Например, при непроходимости верхних отделов желудочно-кишечного тракта стенки желудка могут растягиваться, что ведет к увеличению его емкости в 2-5 раз.

Физиология желудочной секреции у детей разного возраста в принципе не отличается от таковой у взрослых. Кислотность желудочного сока может

быть несколько ниже, чем у взрослых, но это часто зависит от характера питания. рН желудочного сока у грудных детей 3,8-5,8, у взрослых в разгар пищеварения до 1,5-2,0.

Моторика желудка в нормальных условиях зависит от характера питания, а также от нейрорефлекторных импульсов. Высокая активность блуждающего нерва стимулирует гастроспазм, а

спланхического нерва – спазм привратника.

Время прохождения пищи (химуса) по кишечнику у новорожденных составляет 4-18 часов, у более старших детей – до суток. Из этого времени 7-8 часов тратится на прохождение по тонкому кишечнику и 2-14 часов – по толстому. При искусственном вскармливании грудных детей время переваривания может достигать до 48 часов [55].

## 2.6 Анатомо-физиологические особенности недоношенных детей

К недоношенным относят детей, родившихся до истечения 37 нед беременности и имеющих массу тела менее 2500 г и рост менее 45 см. Антропометрические показатели вследствие их значительной индивидуальной вариабельности могут быть отнесены к условным критериям недоношенности, так как многие доношенные дети рождаются с массой тела менее 2500 г, в то же время недоношенный ребенок может иметь массу более 2500 г.

Недоношенные дети имеют своеобразное телосложение — относительно большая голова с преобладанием мозгового черепа, иногда — открытые черепные швы, малый и боковой роднички, низкое расположение пупочного кольца; слабое развитие подкожной жировой клетчатки. Для

недоношенных характерно обильное пушковое оволосение (лануго), при значительной степени недоношенности — недоразвитие ногтей. Кости черепа податливы вследствие недостаточной минерализации, ушные раковины мягкие. У мальчиков яички не опущены в мошонку (у крайне незрелых детей мошонка вообще недоразвита); у девочек половая щель зияет вследствие недоразвития половых губ и относительной гипертрофии клитора. На основании внешнего осмотра ребенка можно сделать заключение о степени недоношенности (гестационном возрасте) по совокупности морфологических критериев, для чего разработаны оценочные таблицы этих признаков в баллах.

Для нервной системы недоношенных детей характерны слабость и быстрое угасание физиологических рефлексов (у глубоконедоношенных, включая сосательный и глотательный); замедленная реакция на раздражения; несовершенство терморегуляции; мышечная гипотония.

Морфология мозга недоношенного ребенка характеризуется сглаженностью борозд, слабой дифференцировкой серого и белого вещества, неполной миелинизацией нервных волокон и проводящих путей.

Реакции недоношенных детей на различные раздражения отличаются

генерализованностью, слабостью активного торможения, иррадиацией процесса возбуждения. Незрелость коры обуславливает преобладание подкорковой деятельности: движения хаотичны, могут отмечаться вздрагивания, тремор рук, клонус стоп.

Вследствие незрелости терморегуляционных механизмов недоношенные дети легко охлаждаются (сниженная теплопродукция и повышенная теплоотдача), у них нет адекватного повышения температуры тела на инфекционный процесс, и они легко перегреваются в инкубаторах. Перегреванию способствует недоразвитие потовых желез.

Система органов дыхания у недоношенного ребенка так же, как и нервная система, характеризуется незрелостью (предрасполагающий фон для патологии). Верхние дыхательные пути у недоношенных узкие, диафрагма расположена относительно высоко, грудная клетка податлива, ребра расположены перпендикулярно к груди, у глубоконедоношенных детей грудина западает. Дыхание поверхностное, ослабленное, частота 40—54 в минуту, объем дыхания по сравнению с доношенными детьми снижен. Ритм дыхания нерегулярный, с периодическими апноэ.

Сердечно-сосудистая система недоношенного ребенка по сравнению с другими функциональными системами является относительно зрелой, так как закладывается на ранних стадиях онтогенеза. Несмотря на это, пульс у недоношенных детей очень лабилен, слабого наполнения, частота 120—160 в минуту. Для наиболее незрелых детей характерен ритмический рисунок пульса типа эмбриокардии. Аускультативно тоны сердца могут быть относительно приглушены; при персистенции эмбриональных шунтов (боталлов проток, овальное окно) возможно наличие шумов. Артериальное давление у недоношенных детей по сравнению с доношенными более низкое: систолическое 50—80 мм рт. ст., диастолическое 20—30 мм рт. ст. Среднее давление 55—65 мм рт. ст.

Желудочно-кишечный тракт недоношенных детей характеризуется незрелостью всех отделов, малым объемом и более вертикальным положением желудка. В связи с относительным недоразвитием мышц кардиальной его части недоношенные дети предрасположены к срыгиваниям. Слизистая оболочка пищеварительного канала у недоношенных нежная, тонкая, легко ранимая, богато васкуляризована. Отмечаются низкая протеолитическая активность желудочного сока, недостаточная выработка

панкреатических и кишечных ферментов, а также желчных кислот. Все это затрудняет процессы переваривания и всасывания, способствует развитию метеоризма и дисбактериоза. У 2/3 недоношенных детей, даже находящихся на естественном вскармливании, имеется дефицит бифидофлоры кишечника в сочетании с носительством условно-патогенной флоры. Характер стула ребенка определяется особенностями вскармливания; как правило, в копрограмме у недоношенных много нейтрального жира.

Особенности функционирования эндокринной системы недоношенного ребенка определяются степенью его зрелости и наличием эндокринных нарушений у матери, обусловивших преждевременные роды. Как правило, координация деятельности эндокринных желез нарушена, прежде всего, по оси гипофиз — щитовидная железа — надпочечники. Процесс обратного развития фетальной зоны коры надпочечников у новорожденных заторможен, задержано становление циркадных ритмов выделения гормонов. Функциональная и морфологическая незрелость надпочечников способствует быстрому их истощению.

У недоношенных детей относительно снижены резервные возможности щитовидной железы, в связи с чем у них

возможно развитие транзиторного гипотиреоза. Половые железы у недоношенных детей менее активны, чем у доношенных, поэтому у них значительно реже проявляется так называемый половой криз в первые дни жизни.

Процессы метаболической адаптации у недоношенных детей замедлены. В возрасте 4—5 дней у них чаще наблюдается метаболический ацидоз в плазме крови в сочетании с компенсаторным сдвигом в сторону алкалоза внутри клетки; на 2—3-й неделе жизни внеклеточный ацидоз компенсируется внутриклеточными гормональными реакциями. У недоношенных детей (даже у условно здоровых) чаще отмечаются гипогликемия, гипоксемия, гипербилирубинемия.

Почечная регуляция кислотно-основного состояния и электролитного состава у недоношенных детей не совершенна; водно-солевой обмен лабилен, что проявляется как склонностью к возникновению отеков, так и быстрым обезвоживанием при патологических состояниях или неадекватном уходе. Незрелость почек обуславливает относительно высокие показатели остаточного азота в крови у недоношенных в первые 3 дня жизни (до 34,4 ммоль/л), в последующие дни этот показатель снижается; у недоношенного



ребенка устанавливается относительно стабильный диурез. Моча слабоконцентрированная пушком. Подкожный жировой слой не (вследствие низкой концентрационной выражен, соски и околососковые кружки способности почек), частота грудных желез едва видны; мочеиспускания обычно превышает ушные раковины плоские, бесформенные, такую у доношенных (относительно мягкие, прижаты к голове; ногти тонкие и большая интенсивность метаболизма и не всегда доходят до краев ногтевого водно-пищевая нагрузка).

Клинические признаки недоношенности. Разделяют четыре степени недоношенности детей в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении:

I степень соответствует 35-37 неделям и массе тела от 2001 до 2500 г;

II степень соответствует 34-32 неделям и массе тела от 1501 до 2000 г;

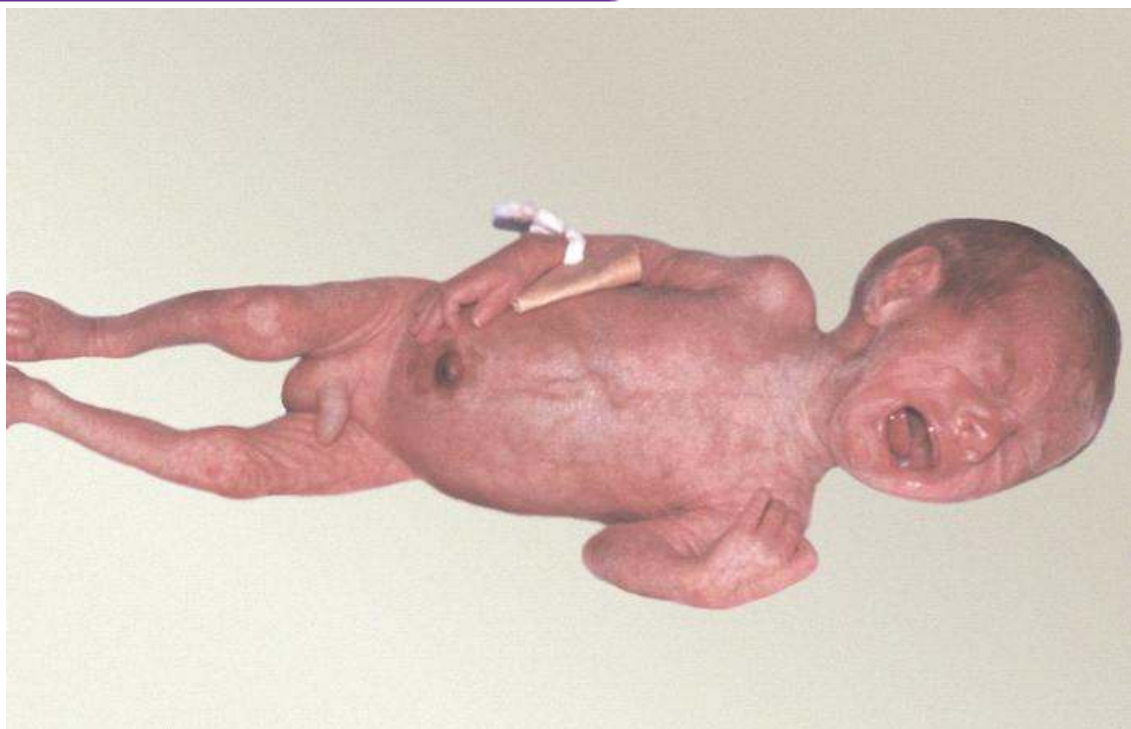
III степень соответствует 30-29 неделям и массе тела от 1001 до 1500 г;

IV степень соответствует 28 и ниже неделям и массе тела от 1000 г и менее.

Дети с массой тела при рождении меньше 1500 г считаются глубоко недоношенными.

Глубоконедоношенный ребенок имеет тонкую морщинистую кожу темно-красного цвета, обильно покрытую

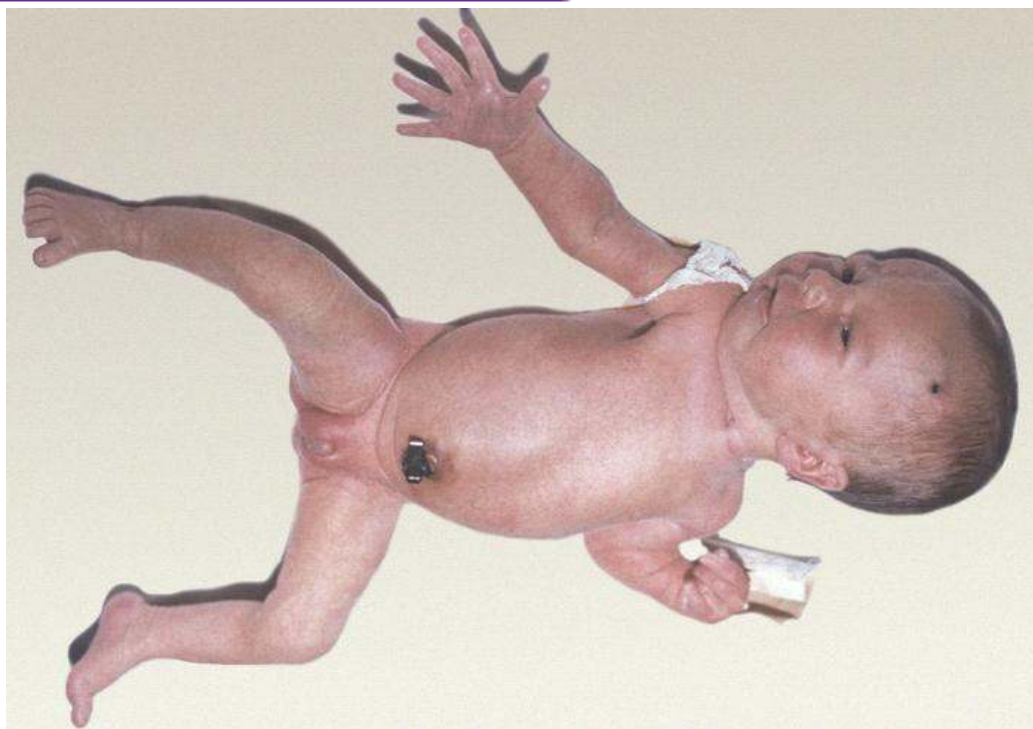
стабильный диурез. пушком. Подкожный жировой слой не выражен, соски и околососковые кружки грудных желез едва видны; ушные раковины плоские, бесформенные, мягкие, прижаты к голове; ногти тонкие и не всегда доходят до краев ногтевого ложа; пупок расположен в нижней трети живота, конечности короткие; голова относительно большая и составляет 1/3 от длины тела. Швы черепа и роднички открыты, кости черепа тонкие. Половая щель зияет в результате недоразвития больших половых губ, клитор выступает; у мальчиков яички (или одно из них) не опущены в мошонку (рис 2).



**Рис. 2. Ребенок с IV степенью недоношенности.** Выражены признаки морфофункциональной незрелости: подкожная клетчатка практически отсутствует, пупочное кольцо расположено в нижней трети живота ближе к лону, голова составляет 1/3 длины тела, кожа тонкая.

К признакам недоношенности относят мышечную гипотонию, снижение физиологических рефлексов, двигательной активности, нарушение терморегуляции, слабый крик. Глубоконедоношенный ребенок (III-- IV степень) при рождении лежит с

вытянутыми руками и ногами; сосательный, глотательный и другие безусловные рефлексы отсутствуют или слабо выражены. Температура тела непостоянная - может снижаться до 32-- 34° С и легко повышается (рис. 3).



**Рис. 3. Ребенок с III степенью недоношенности** (признаки морфофункциональной незрелости): большие половые губы не прикрывают малые.

При рождении после 30-й недели гестации у новорожденного отмечается частичное сгибание в коленных и тазобедренных суставах; сосательный рефлекс хороший (рис. 4).



**Рис. 4. Доношенный ребенок.**

Для физического развития недоношенных детей характерны более высокие темпы прироста массы и длины тела на первом

году жизни (за исключением первого месяца). К 2—3 мес они удваивают первоначальную массу тела, к 3—5 —

утраивают, к году — увеличивают в 4—7 раз. При этом крайне незрелые дети по абсолютным показателям роста и массы тела значительно отстают («миниатюрные» дети), 1—3 «коридор» центильных таблиц. В последующие годы жизни глубоконедоношенные дети могут сохранять своеобразную гармоническую «задержку» физического развития.

Темпы нервно-психического развития недоношенных детей в первые 1,5 года обычно замедленны, и степень этой задержки зависит от степени недоношенности — это своеобразная «норма» для незрелых детей. При отсутствии поражения нервной системы даже крайне незрелые дети к 2—3 годам по уровню психомоторного развития не отличаются от доношенных, хотя у многих из них сохраняются эмоциональная лабильность, утомляемость и быстрая истощаемость нервных процессов. Полноценное развитие недоношенных детей во многом зависит от социально-экономических и медико-организационных факторов [55].

## **2.7 Патологические состояния недоношенных детей**

Среди патологических состояний у недоношенных детей особое место для анестезиолога-реаниматолога имеют респираторные расстройства.

Периодическое дыхание (ПД) и апноэ являются характерными респираторными

паттернами у недоношенных детей. Классически апноэ определяется как задержка дыхания длительностью более 20 секунд, сопровождающаяся брадикардией [83]. Т. Erler (2001) указывает, что анализ проводимых лабораторных исследований осложняется разными подходами к выбору минимальной длительности апноэ (3, 6, 10, 15, 20 секунд) и момента начала. Различают три типа апноэ [60]:

1) Центральные апноэ (ЦА) - одновременно прекращаются дыхательные движения и поток воздуха в дыхательных путях;

2) Обструктивные апноэ (ОА) - отсутствует ток воздуха в дыхательных путях при сохраненных дыхательных движениях;

3) Смешанные апноэ (СМА, mixed apnea, МхА) - нарушение тока воздуха в дыхательных путях сочетается с периодами наличия и отсутствия дыхательных движений.

У недоношенных детей 40-50% апноэ носят центральный характер, 10% - обструктивный, 40-50% - смешанный [92].

Периодическое дыхание (ПД) характеризуется тремя и более респираторными паузами продолжительностью 3 секунды и более, отделенными друг от друга эпизодами нормальной дыхательной активности продолжительностью 20 секунд и менее

[24]. По данным А.Н. Parmelee et al. (1972), ПД часто встречается у недоношенных детей, и в 30 недель постконцептуального возраста (ПКВ) может занимать до 25% времени. У доношенных новорожденных ПД отмечается, в основном, во время активного сна до трех недель постнатального возраста, затем продолжительность его снижается. В два месяца ПД занимает менее 3% общего времени сна, а к 5 месяцам - менее 1% [101].

Апноэ, особенно в сочетании с брадикардией, сопровождаются снижением мозгового кровотока [100]. В эксперименте на новорожденных мышцах было выявлено, что интермиттирующая гипоксия без ишемии нарушает развитие проводящих путей среднего мозга, регулирующих сон, двигательную активность и системы контроля [79]. Однако вопрос о влиянии апноэ недоношенных на отдаленный неврологический исход во многом остается спорным и не до конца исследованным [103].

Этиологическими факторами апноэ могут служить инфекционный процесс, метаболические нарушения, патология ЦНС, включая внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярную лейкомаляцию, судорожный синдром, ОАП, анатомическое сужение ВДП при некоторых генетических синдромах,

гипоксические состояния вследствие анемии, сердечной недостаточности, легочной патологии, нарушения терморегуляции, лекарственные воздействия, вагусопосредованные состояния [60]. При исключении перечисленных факторов говорят об идиопатических апноэ. В патогенезе апноэ недоношенных можно выделить основные ключевые звенья. Это незрелость дыхательного центра, особенности хеморецепции в условиях перехода к самостоятельному дыханию, особенности ВДП и дыхательной мускулатуры.

Бронхолегочная дисплазия (бронхопультмональная дисплазия, БЛД) - хроническое заболевание легких, развивающееся у новорожденных детей в процессе терапии респираторных расстройств с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокими концентрациями кислорода, проявляющееся дыхательной недостаточностью, гипоксемией, стойкими обструктивными нарушениями и характерными рентгенологическими изменениями.

Частота БЛД зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста. Так, по данным А. Figueras с соавт. (1991), она составляла 73% в группе детей с массой тела менее 1000 г, 41% у детей с массой 1000-1499 г. и 16% среди новорожденных с массой выше 1499 г. С учетом

гестационного возраста БЛД была выявлена у всех новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель беременности, у 38% новорожденных с гестационным возрастом 28-30 недель и у 4% новорожденных с гестационным возрастом старше 30 недель.

Незрелость у недоношенного ребенка анатомических структур легкого, системы сурфактанта и созревающей одновременно с ней, в третьем триместре беременности, антиоксидантной системы легких, включающей супероксиддисмутазу, глутатион пероксидазу и каталазу, играет роль в избыточном растяжении дыхательных путей и предрасполагает к баротравме и повреждению кислородом. Недавние исследования, проведенные у недоношенных детей, показали перспективность интратрахеального применения рекомбинантной супероксиддисмутазы для профилактики БЛД. Вместе с тем, факт преждевременных родов не всегда обязателен для развития БЛД. Доношенные дети, потребовавшие ИВЛ с длительной экспозицией высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси для лечения легочной гипертензии, синдрома аспирации мекония, врожденных пороков сердца или пневмонии тоже нередко развивают БЛД.

Специфических клинических проявлений БЛД нет. Клиническая картина БЛД характеризуется симптоматикой хронической дыхательной недостаточности (тахипноэ до 80-100 в минуту, цианоз, эмфизема, ретракция ребер, стойкие физикальные изменения в виде удлиненного выдоха, сухих свистящих, влажных мелкопузырчатых хрипов, возможен стридор).

Выделяют три степени тяжести болезни. Легкая степень тяжести характеризуется отсутствием тахипноэ в покое, появлением симптомов бронхообструкции на фоне респираторной инфекции, рентгенологически выявляется умеренная эмфизема. При средней степени тяжести отмечается тахипноэ при физической нагрузке (плач, беспокойство, кормление), сухие хрипы на выдохе, влажные мелкопузырчатые хрипы в период клинического благополучия. При присоединении респираторной инфекции обструктивные нарушения дыхания усиливаются. При рентгенографии грудной клетки выявляются эмфизема, участки локального пневмосклероза. Тяжелая степень БЛД характеризуется тахипноэ в покое и выраженными симптомами бронхообструкции, сочетающимися с ослаблением дыхания при аускультации легких, отставанием в физическом развитии, формированием легочного сердца, стойкими

рентгенографическими изменениями в виде эмфиземы, обеднении легочного рисунка, множественных участков пневмосклероза, ателектазов, дистелектазов, перибронхиальных изменений, кардиомегалии [48].

Длительность, тяжесть и прогноз заболевания определяются развитием осложнений. К ним относятся следующие:

1) лобарные или сегментарные ателектазы, вызванные ретенцией секрета и обструкцией дыхательных путей.

Ателектазы склонны к персистенции, чаще возникают в нижней доле левого легкого;

2) пневмоторакс;

3) правожелудочковая сердечная недостаточность.

Повышение сопротивления в сосудах малого круга увеличивает работу правого желудочка и приводит к его гипертрофии. Одновременно с этим увеличивается конечное диастолическое давление в правом желудочке, ухудшается кровоток в субэндокардиальной области наружной стенки правого желудочка, что в условиях повышенной постнагрузки ведет к развитию ишемии миокарда, недостаточности трикуспидального клапана. Клиническая картина нередко осложняется развитием нарушений сердечного ритма вследствие поражения синоатриального или атриовентрикулярного водителя ритма;

4) хроническое легочное сердце, чаще всего связано с повышением сосудистого сопротивления в легких вследствие обширного поражения легочной паренхимы, сопровождающейся сужением сосудов, гипоксемией и увеличением количества гладкомышечных элементов в медиальном слое мелких легочных артерий. Может сопровождаться усиленным толчком правого желудочка, единственным зубцом S2 или высоким P2 на ЭКГ;

5) хроническая дыхательная недостаточность, при которой требуются постоянные дополнительные ингаляции кислорода в домашних условиях;

6) легочные инфекции (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии, в том числе аспирационные) носят рецидивирующий характер, обычно до 5-6-летнего возраста, являясь причиной повторных госпитализаций и нередко непосредственной причиной смерти детей с БЛД. При наслоении интеркуррентной респираторной инфекции (вирусной, микоплазменной, хламидийной) значительно увеличивается степень дыхательной недостаточности, в основном за счет обструктивных нарушений. Полагают, что одной из причин рецидивирования инфекций является снижение показателей клеточного иммунитета у больных БЛД;

7) трахеобронхомалация;

8) рецидивирующий обструктивный бронхит и бронхиальная астма. БЛД - одна из причин рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей. По нашим данным, в структуре заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом, у детей раннего возраста, БЛД занимает 5%. Динамические исследования показали, что у детей с БЛД легочная функция постепенно улучшается с возрастом, но резидуальные рентгенологические изменения через два года сохраняются у 78% пациентов, повышенная резистентность дыхательных путей сохраняется не менее трех лет. Дети с БЛД и в возрасте 7-10 лет склонны к более частому возникновению персистирующих симптомов и заболеваний, протекающих с обструкцией дыхательных путей, у них выявляется высокая частота бронхиальной гиперреактивности в ответ на ингаляцию гистамина и метахолина.

9) эпизоды гипоксии, которые в результате ненормальной реакции на снижение  $PO_2$  у детей с БЛД могут приводить к длительному апноэ с брадикардией. Больные БЛД относятся к группе риска по развитию внезапной смерти. Частота внезапной смерти среди детей с БЛД в 7 раз больше, чем у детей с той же массой тела при рождении, но без БЛД;

10) преходящая системная артериальная гипертензия, чаще встречается на первом году, хорошо купируется гипотензивными средствами, но может приводить к гипертрофии миокарда левого желудочка;

11) задержка роста и отставание физического развития. Скорость прибавки массы тела у детей с БЛД значительно ниже, а затраты энергии на единицу массы больше. Задержка роста, выявляемая у 1/3 больных, может быть следствием низкого стартового потенциала роста в неонатальном периоде в результате энергетической недостаточности при ИВЛ, больших затрат на минутную легочную вентиляцию, более высокого уровня обмена веществ, длительно сохраняющейся дыхательной недостаточности. Низкий потенциал роста наблюдается до 1-2 лет у доношенных детей, до 3 лет у недоношенных;

12) задержка нервно-психического развития. К этому приводят повторные эпизоды гипоксии, сочетание БЛД с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и перивентрикулярной лейкомаляцией, недостаточное питание в критический период постнатального развития головного мозга, повторные госпитализации, препятствующие нормальному общению с родителями. Помимо отставания темпов психомоторного развития, у детей с БЛД отмечаются различные синдромы



перинатального поражения нервной системы - гипертензионно-гидроцефальный, повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, двигательных нарушений, в 2-4 года - проявления минимальной мозговой дисфункции [48].

Клинические особенности судорожного синдрома у недоношенных детей.

В возникновении судорожного синдрома у недоношенных основную роль играют органические поражения мозга, такие как гипоксия и травма. Довольно часто возникновение судорожных состояний связано с нарушением обмена веществ и инфекциями [46].

У недоношенных из-за незрелости головного мозга не наблюдается типичных клонико-тонических судорог, как у более зрелых детей. Зачастую единственная форма припадка у недоношенных - приступы апноэ. Метаболические расстройства чаще вызывают тонико-клонические и мультифокальные судороги, а гипоксия и кровоизлияния в мозг - тонические и асимметричные.

При внутричерепной (родовой) травме судороги чаще всего носят генерализованный характер в виде тонических или клонико-тонических мышечных сокращений, сопровождаясь цианозом, нарушением регуляции дыхания. При этом может наблюдаться

гипертермия. Отмечается напряжение большого родничка, рвота, срыгивания. Судороги, возникающие спустя 2-3 месяца после рождения, могут иметь ярко выраженный эпилептиформный характер.

На возможность метаболической природы судорожного синдрома указывают дебют его в раннем возрасте, миоклонический характер пароксизмов, резистентность приступов к антиконвульсантам, а также прогрессирующее течение заболевания. Чаще всего метаболические расстройства клинически проявляются очаговыми либо мультифокальными судорожными припадками.

#### **Гипогликемия у недоношенных.**

Критерии гипогликемии: содержание глюкозы в сыворотке крови менее 2,22 ммоль/л у недоношенных или менее 1,67 ммоль/л у недоношенных по истечении первых 24 ч. Наиболее частые причины, вызывающие гипогликемию - это диабет у матери, а также незрелость, недоношенность и асфиксия в родах. Гипогликемия часто сопутствует другим этиологическим факторам судорог, например асфиксии, гипоксии, гипотермии, порокам сердца, менингитам. Судорожные припадки проявляются только у незначительной части пациентов со сниженным содержанием сахара в крови и указывают на длительное

состояние гипогликемии и плохой прогноз [3].

**Гипокальциемия.** Уровень кальция в сыворотке крови менее 1,8 ммоль/л или ионизированного кальция менее 0,63 ммоль/л обуславливает возникновение двух различных форм заболевания у недоношенных. Гипокальциемия часто бывает сопутствующим симптомом других, протекающих с судорогами состояний (гипогликемии, гипоксически-ишемической энцефалопатии, сепсиса) у недоношенных от матерей, страдающих диабетом. Для клиники характерно повышение нейромышечной возбудимости и возникновение тремора, миоклонии, стридора, который обусловлен спазмом гортани.

Причинами собственно гипокальциемии могут быть: недостаточное поступление кальция, гиперфосфатемия, гиперпаратиреозидизм у матери и гипомагниемия со вторичной

гипокальциемией. В клинике обращает на себя внимание гипервозбудимость, летаргия, апноэ. Клонические, мультифокальные судорожные припадки чаще всего развиваются с конца 1-й до 3-й нед. При соответствующем возмещении содержания кальция прогноз благоприятный. Важно определить уровень кальция в крови матери для исключения гиперпаратиреозидизма [3].

**Гипомагниемия.** Уровень магния менее 0,6 ммоль/л. Этиологическими факторами возникновения гипомагниемии могут явиться: внутриутробная дистрофия, недостаточное поступление магния или уменьшение его резорбции, диабет у матери, лечение диуретиками или фенитоином, потеря магния, например при обменной трансфузии. Изолированно дефицит магния практически не встречается, почти всегда он сочетается с гипокальциемией. Клиника - как при гипокальциемии.