

**КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ
ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
С РАЗВИВШЕЙСЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ**

ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

Проведено комплексное динамическое обследование недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и/или пневмонией. Установлено, что повышенные значения индекса оксигенации, необходимость в длительной кардиотонической поддержке с высокими дозами дофамина, низкая толерантность к энтеральной нагрузке и тромбоцитопения в раннем неонатальном периоде увеличивает риск развития бронхолегочной дисплазии.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, полиорганная дисфункция, бронхолегочная дисплазия.

Yu. A. Ustsinovich

MULTIPLY ORGAN DYSFUNCTION MANIFESTATION IN PRE-MATURE NEONATES WITH DEVELOPING BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Premature neonates with respiratory distress syndrome and/or pneumonia had been evaluated. It was proved, that high levels of oxygenation index, long support of cardiac function with high doses of dophamine, low tolerance to enteral feeding and thrombocytopenia in first week after birth are associated with bronchopulmonary dysplasia development.

Key words: premature neonate, multiply organ dysfunction, bronchopulmonary dysplasia.

Сам факт преждевременного рождения предопределяет функциональную несостоятельность организма недоношенного ребенка. В случае развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии ситуация драматически ухудшается [6]. Страдает функция практически всех органов и систем. Врачу приходится иметь дело с полиорганной недостаточностью. Она затрагивает работу органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов выделения, системы гемостаза и др. Задачей интенсивной терапии в таком состоянии является протезирование базовых витальных функций. Комплекс этих мероприятий в профессиональной среде часто называют системой искусственного жизнеобеспечения. Оценить тяжесть функциональной недостаточности по показателям работы того или иного органа на практике возможно далеко не всегда. К примеру, тяжесть поражения легких можно попытаться оценить по газовому составу крови, тяжесть сердечно-сосудистых расстройств – по уровню АД, ЧСС и т.д. Но в случае выраженных нарушений, угрожающих жизни пациента, лечение начинается незамедлительно и призвано обеспечить нормальный уровень гомеостатических констант, компенсацию функциональных расстройств. В данном контексте более корректно оперировать понятием «цена терапевтических мероприятий», анализировать объемы интенсивной терапии, потребовавшиеся для стабилизации того или иного параметра жизнедеятельности. Поэтому в наших исследованиях тяжесть мультисистемной дисфункции у обследованных детей мы оценивали с позиций потребовавшегося объема лечебных мероприятий.

К сожалению, интенсивное выхаживание недоношенных детей нередко сопровождается развитием негативных последствий, одним из которых является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Немецкие исследователи констатируют, что, не смотря на совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей, БЛД развивается у 15% младенцев, родившихся в сроке гестации меньше или равным 32 неделям и сопровождается тяжелыми легочными и внелегочными расстройствами [5].

Целью исследования было изучить особенности проявлений полиорганной дисфункции в раннем неонатальном периоде у тех недоношенных новорожденных с РДС и/или пневмонией, у которых впоследствии развилась БЛД, в сравнении с пациентами, у которых БЛД не развилась.

Материал и методы

Проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 160 недоношенных новорожденных в тяжелом состоянии, родившихся в сроке гестации менее 35 недель, находившихся на лечении в отделении реанимации ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Все пациенты в раннем неонатальном периоде страдали РДС. У некоторых из них РДС сочетался с врожденной пневмонией. Дифференциальную диагностику этих заболеваний у данного контингента больных в первые дни после рождения провести практически невозможно.

Клиническое обследование новорожденных детей начиналось непосредственно с момента рождения в родильном зале или операционной (при рождении путем операции кесарева сечения) с оценки тяжести асфиксии по шкале Апгар на первой минуте, проведения комплек-

са первичной реанимации и оценки его эффективности. Дальнейшее динамическое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование выполнялось в соответствии с «Отраслевыми стандартами обследования и лечения детей с патологией неонатального периода в стационарных условиях» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.09.2003 г. № 156) и в соответствии с «Клиническими протоколами диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.01.2011 г. № 81) [2, 3]. Оценивалась динамика тяжести состояния, длительность и параметры ИВЛ, СРАР, оксигенотерапии, кардиотонической поддержки, сроки лечения в отделениях реанимации и второго этапа выхаживания недоношенных новорожденных. Учитывалась динамика массы тела, нуждаемость в инфузионной терапии и её объемы, трансфузии препаратов крови, диурез, суточный калораж, полученный энтерально и парентерально.

Для оценки газообменной функции легких использовался индекс оксигенации (OI) [1]. Он рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{индекс оксигенации } OI = MAP(\text{мм.рт.ст.}) \times FiO_2 \times 100 / PaO_2 (\text{мм.рт.ст.})$$

где MAP – среднее давление кислородо-воздушной смеси в дыхательных путях пациента, FiO_2 – фракция вдыхаемого кислорода в долях от 1, PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы R–system V. 2.14.0 (GPL лицензия) [4].

Результаты и обсуждение

Масса тела при рождении детей составила от 605 до 2600 грамм. Мальчики составили 53,75%, девочки – 46,25%. Из всех детей 29,4% родились в состоянии тяжелой асфиксии с оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни 1-3 балла. Умеренная асфиксия при рождении (4-7 баллов по шкале Апгар) была диагностирована у 68,7% новорожденных, три ребенка (1,9%) родились без асфиксии. Сурфактантная терапия всем детям проводилась с использованием препарата порактант альфа («Куросурф», Chiesi, Италия) в дозировках и режимах, предусмотренных инструкцией по медицинскому применению препарата. В период проведения исследований это был единственный зарегистрированный в Республике Беларусь препарат сурфактанта, закупавшийся за счет средств республиканского бюджета, предусмотренного Министерству здравоохранения Республики Беларусь в централизованном порядке.

Для оценки тяжести поражения легких нами использовался индекс оксигенации OI. Величина OI в динамике раннего неонатального периода у детей без и с развившейся впоследствии БЛД представлена на рисунке 1.

Медианы OI у детей с и без БЛД значительно отличались ($p = 0,0060$) и на протяжении всего раннего неонатального периода оставались выше у тех пациентов, у которых впоследствии развилась БЛД ($p < 0,0001$).

В наших исследованиях использование сурфактанта (время, доза, кратность) не оказало статистически значимого влияния на развитие БЛД ($p = 0,0747$, $p = 0,5700$, $p = 0,2030$ соответственно). Это позволяет констатировать, что рассматривать изолированно от всего комплекса ле-

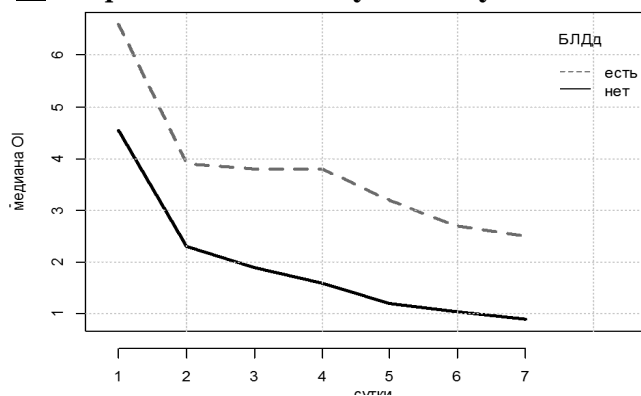


Рис. 1. Динамика индексов оксигенации у детей с БЛД и без БЛД в раннем неонатальном периоде

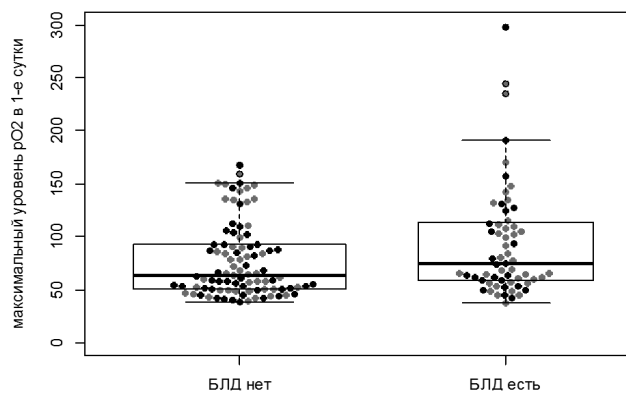


Рис. 2. Максимальный уровень pO2 в артериальной крови у детей с БЛД и без БЛД в первые сутки жизни

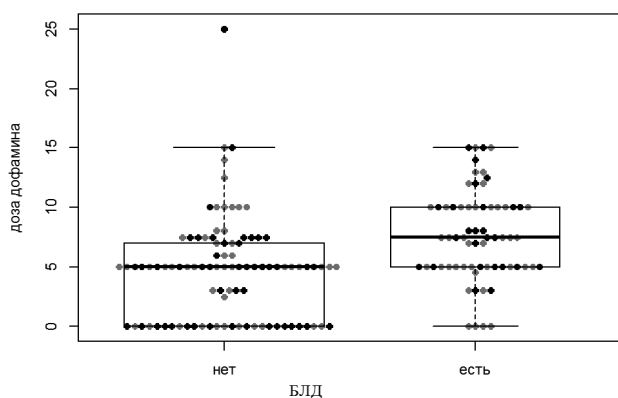


Рис. 3. Дозы дофамина, потребовавшиеся детям с БЛД и без БЛД в раннем неонатальном периоде

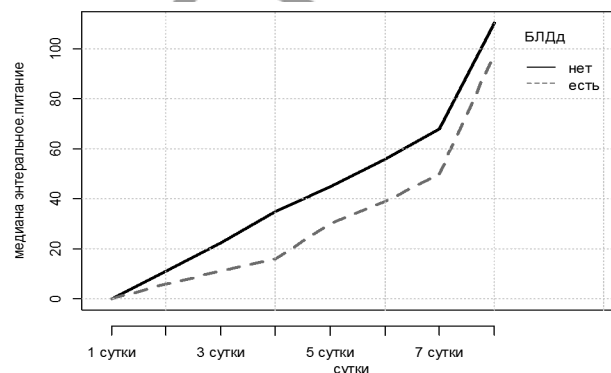


Рис. 4. Динамика энтеральной нагрузки (ккал/кг/сут) в раннем неонатальном периоде у детей с БЛД и без БЛД

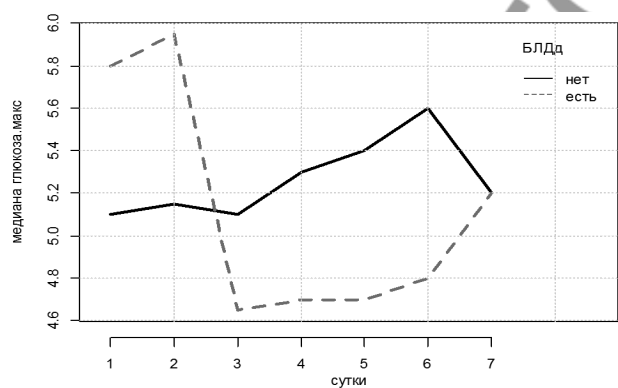


Рис. 5. Динамика максимальных показателей гликемии (ммоль/л) в раннем неонатальном периоде у детей с БЛД и без БЛД

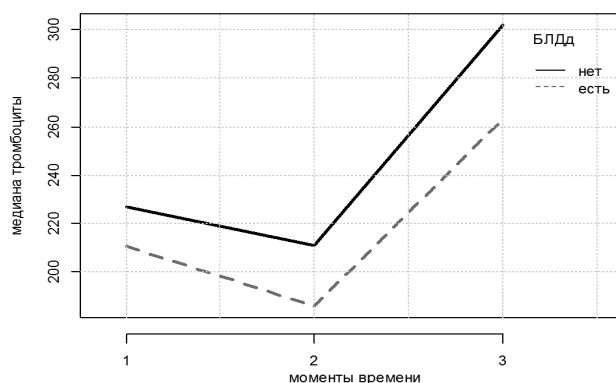


Рис. 6. Динамика содержания тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в раннем неонатальном периоде у детей с БЛД и без БЛД

чебных мероприятий сурфактантную терапию как факт в современных условиях не корректно. Не только от нее зависит состояние газообменной функции легких у недоношенного новорожденного.

С патогенетической точки зрения БЛД описывается как болезнь свободных радикалов. В силу этого риск её развития связывается с гипероксией. В наших исследованиях проводился динамический мониторинг газового состава крови путем забора образцов из пупочной или лучевой артерии, что позволяет наиболее адекватно оценить уровень оксигенации. Разницы в парциальном

давлении кислорода $p\text{aO}_2$ между детьми с развившейся БЛД и без таковой установлено не было на протяжении всего раннего неонатального периода ($p > 0,0640$), за исключением первых суток жизни. В первые сутки жизни у детей с развившейся впоследствии БЛД уровень $p\text{aO}_2$ был значимо выше ($p = 0,0134$). Данные приведены на рисунке 2.

Полученные данные подтверждают опасность гипероксии в раннем неонатальном периоде как фактора риска развития БЛД.

Недоношенные новорожденные с РДС и (или) пнев-

монией, у которых впоследствии развилась БЛД, в раннем неонатальном периоде отличались более выраженными нарушениями функции сердечно-сосудистой системы. На фоне проводимой терапии у всех обследованных пациентов показатели ЧСС, АД были в пределах возрастной нормы. Но для этого потребовались разные объемы лечебных мероприятий.

Дети с развившейся впоследствии БЛД нуждались в статистически значимо больших дозах дофамина и в более длительной его инфузии, по сравнению с детьми, у которых БЛД не развилась ($p < 0,0001$ в обоих случаях). Данные о потребовавшихся дозах дофамина (в мкг/кг/мин) приведены на рисунке 3.

Частота дополнительного использования других кардиотонических препаратов, таких как норадреналин и адреналин, среди детей с развившейся БЛД и без БЛД значимо не различалась, $p = 0,9400$.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), как система непriorитарных органов, в кризисных ситуациях должна страдать одной из первых. Данная точка зрения получила подтверждение в наших исследованиях. Действительно, дети, у которых впоследствии развилась БЛД, в раннем неонатальном периоде характеризовались меньшей толерантностью к энтеральной нагрузке (см. рис. 4).

По способности усваивать энтеральное питание сравниваемые группы детей значимо отличались в течение всего срока наблюдения, $p < 0,0001$. Имелись различия и в общем суточном количестве калорий, которые получали пациенты, но это следует рассматривать как результат не только способности усваивать пищу, но и как следствие проводимой инфузионной терапии с элементами парентерального питания. Однако следует отметить, что пациенты, у которых впоследствии развилась БЛД, в раннем неонатальном периоде отличались большей лабильностью уровня гликемии, что ограничивало возможности проведения адекватного парентерального питания. Данные приведены на рисунке 5.

Как следует из данных рисунка 5, показатели гликемии у всех детей находились в пределах нормы. Однако поведение кривых указывает на то, что у тех из пациентов, у которых впоследствии развилась БЛД, характер поведения кривой гликемии статистически значимо отличался ($p = 0,0023$) от детей, у которых БЛД не сформировалась. При этом следует отметить, что выраженных колебаний скорости подачи глюкозы в процессе проведения инфузионной терапии у обследованных детей установлено не было. Темп инфузии глюкозы находился в пределах 5-7 мг/кг/мин и, при необходимости, изменялся плавно.

Полиорганная недостаточность сопровождается кatabолической направленностью обмена веществ, что ограничивает пластические возможности, в частности, костного мозга. Достаточно быстро на это реагирует мегакариоцитарный росток. Содержание тромбоцитов в периферической крови при этом снижается. Низкий уровень тромбоцитов достаточно четко отражает тяжесть общего состояния. Нами исследовано содержание тромбоцитов в периферической крови у обследованных детей в три момента времени: 1-е сутки после рождения, на 2-3-и и 5-7 сутки. Полученные результаты отражены на рисунке 6.

Статистический анализ установил, что уровни тромбоцитов между группами в моменты времени значимо отличаются, $p = 0,0004$. Не смотря на то, что выраженной тромбоцитопенией у обследованных детей не было, снижение содержания тромбоцитов менее $200 \cdot 10^9/\text{л}$ ко 2-3-м суткам можно рассматривать как неблагоприятный прогностический критерий.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что легочно-сердечная недостаточность в раннем неонатальном периоде является наиболее ярким проявлением мультисистемной дисфункции, заканчивающейся впоследствии развитием БЛД. Повышенные значения ОI, зависимость от высоких доз дофамина и необходимость в длительной кардиотонической поддержке статистически значимо увеличивают вероятность развития БЛД.

Низкая способность усваивать энтеральное питание в раннем неонатальном периоде, как еще одно проявление полиорганной дисфункции, также сопровождается более высокой частотой развития БЛД в последующем.

Недоношенные новорожденные с тяжелой мультисистемной дисфункцией и развитием БЛД в раннем неонатальном периоде отличаются более выраженной лабильностью гликемической кривой при относительно стабильных скоростях подачи глюкозы.

Тенденция к тромбоцитопении ко 2-3-м суткам жизни с уровнем тромбоцитов в периферической крови менее $180 \cdot 10^9/\text{л}$ сопровождается значительно более частым развитием осложнений в виде БЛД.

Литература

1. Вауэр, Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных: пер с нем. / Р. Вауэр. – Москва: Медицинская литература, 2011. – 95 с.
2. Клинические протоколы диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии / Г.А. Шишко, В.В. Курек, Т.В. Гнедько, Ю.А. Устинович, С.П. Горетая, А.К. Ткаченко, О.Я. Свирская, С.Э. Качан, Н.Л. Сергейчик, А.В. Сапотницкий // Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 28 января 2011 г. № 81. – Минск, 2011. – 116 с.
3. Отраслевые стандарты обследования и лечения детей с патологией неонатального периода в стационарных условиях / Г.А. Шишко [и др.] // Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30 сентября 2003 г. № 156. – Минск, 2003. – 58 с.
4. Chongsuvivatwong, V. Analysis of Epidemiological Data Using R and Epicalc [Electronic resource] / V. Chongsuvivatwong; Prince of Songkla University. – Thailand. – 2008. – 328 p. – Mode of access : http://www.mirror-service.org/sites/lib.stat.cmu.edu/R/CRAN/doc/contrib/Epicalc_Book.pdf. – Date of access : 20.05.2009.
5. Gortner, L. Respiratory disorders in preterm and term neonates: an update on diagnostics and therapy [Electronic resource] / L. Gortner, E. Tutdibi // Z. Geburtshilfe Neonatol.- 2011.- Vol. 215, № 4.- P. 145-151.- Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863529>.- Date of access: 30.11.2011.
6. Guttentag, S. Lung Development: Embryology, Growth, Maturation, and Developmental Biology / S. Guttentag, P.L. Ballard // Avery's Diseases of the Newborn. 8th ed. / Ed. by H.W. Taeusch, R.A. Ballard, C. A. Gleason. – Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005. – P. 601–615.

Поступила 4.03.2014