

Ю.А. Устинович, А.Н. Витушко, А.А. Устинович

КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ

ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»,

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Проведено комплексное динамическое обследование недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и/или пневмонией. Установлено, что прогрессирующая тромбоцитопения, а также лабильность гликемии со склонностью к гипергликемическим состояниям являются значимыми факторами риска развития церебральных кровоизлияний.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, полиорганная дисфункция, внутримозговые кровоизлияния.

Yu.A. Ustsinovich, A.N. Vitushko, A.A. Ustinovich

MULTIPLY ORGAN DYSFUNCTION MANIFESTATION IN PRE-MATURE NEONATES WITH DEVELOPING INTRACRANIAL HEMORRHAGE

Premature neonates with respiratory distress syndrome and/or pneumonia had been evaluated. Thrombocytopenia in first week after birth, fluctuation of blood glucose levels with tendency to hyperglycemia are associated with intracranial hemorrhage development.

Key words: premature neonate, multiply organ dysfunction, intracranial hemorrhage.

Полиорганная недостаточность является частой проблемой преждевременно рожденных детей. Её причины связаны с самим фактом недоношенности, определяющей морфологическую и функциональную незрелость, неготовность к внеутробному существованию в обычной среде. При рождении в сроке гестации до 35 недель критически незрелой у недоношенного новорожденного часто оказывается система внешнего дыхания, что сопровождается развитием респираторного дистресс-синдрома. В дополнение к этому факту, одной из наиболее частых причин преждевременных родов выступает внутриутробная инфекция, которая после рождения реализуется в пневмонию, утяжеляющую течение РДС и провоцирующую более выраженную полиорганную дисфункцию у таких пациентов.

Нарушения газообмена, гемодинамические и метаболические расстройства, инфекционные заболевания в неонатальном периоде драматически отражаются на незрелой ЦНС ребенка, приводя к развитию стойких негативных отдаленных последствий [1]. Больше половины детей-инвалидов по болезням нервной системы рождаются недоношенными [2]. Ведущими патологическими состояниями ЦНС недоношенных новорожденных, ассоциирующимися с высоким риском инвалидизации, являются внутри-

желудочковые кровоизлияния (ВЖК).

В 80-е годы прошлого века частота развития ВЖК у детей с массой тела при рождении менее 1500 г составляла 40-60%. Совершенствование акушерских технологий и принципов первичной реанимации таких детей привели к значительному снижению этих цифр. По данным современных перинатальных центров частота развития ВЖК у детей, родившихся в сроке гестации до 32 недель, составляет 15%-20% [8, 9]. Не смотря на столь значительное снижение частоты развития ВЖК, рост выживаемости глубоко недоношенных новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела при рождении привел к увеличению популяции выживших детей с ВЖК. А это потенциальные инвалиды, поскольку тяжелые ВЖК сопровождаются высоким риском развития детского церебрального паралича с грубой задержкой психомоторного развития [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 развились ВЖК, в сравнении с пациентами, у которых ВЖК не развились.

Материал и методы

В исследование были включены 160 недоношен-

ных 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 комплекса 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) [3, 4]. 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.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы R-system V. 2.14.0 (GPL лицензия) [6].

Результаты и обсуждение

Дети родились с массой тела от 605 до 2600 грамм. Мальчики составили 53,75%, девочки – 46,25%. 29,4% детей 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.

Пик частоты развития внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) приходится на первые три дня жизни недоношенного ребенка [7]. При этом около половины всех церебральных кровоизлияний, по данным

этих авторов, происходит в первые 24 часа после рождения. Поэтому для оценки тяжести мультисистемной дисфункции у данной категории пациентов особую важность приобретают первые дни жизни. Позже тяжесть расстройств витальных функций следует рассматривать уже как следствие состоявшегося ВЖК в сочетании с основным заболеванием.

Обследованные пациенты были разделены на три категории: дети без ВЧК, дети с легкими формами ВЖК (I-II степени тяжести) и дети с тяжелыми ВЧК (III-IV степени тяжести). Логично предположить, что к развитию ВЖК предрасполагают, в первую очередь, нарушения в системе гемостаза у недоношенного новорожденного. Нами проведено исследование состояния системы гемостаза у всех обследованных детей в первые 30 минут после рождения. Кровь для исследования забиралась из катетера, заведенного в нижнюю полую вену через вену пуповины. Статистический анализ не выявил значимых различий между сравниваемыми группами недоношенных новорожденных по уровню фибриногена в крови ($p = 0,0780$). Значимых различий в показателях активированного частичного тромбoplastинового времени, протромбина, протромбинового времени, тромбинового времени установлено не было. Показатели международного нормализованного отношения (МНО) у обследованных детей – расчетного показателя коагулограммы, показывающего отношение протромбинового времени пациента к нормальному среднему протромбиновому времени – также не имели значимых различий ($p = 0,7600$).

Значимые различия были обнаружены в содержании тромбоцитов в периферической крови и их динамике. Исследования проводились в 1-е сутки в течение 30 минут после рождения, на 2-3-и и 5-7 сутки. Полученные данные отражены на рисунке 1. Анализ данных установил следующие факты. Группы значимо отличаются по уровню тромбоцитов, $p = 0,0130$. Уровни тромбоцитов в группах в моменты времени (в динамике) значимо отличаются, $p = 0,0023$. Изменения уровней тромбоцитов по суткам также значимо отличаются в группах, $p = 0,0014$.

Обследованные новорожденные родились без тромбоцитопении. В дальнейшем у всех из них отмечалось снижение содержания тромбоцитов в крови, однако более выраженное снижение сопровождалось развитием ВЧК, причем, чем больше было падение уровня тромбоцитов, тем тяжелее были развивающиеся ВЧК. У детей с тяжелыми формами ВЧК к концу раннего неонатального периода сохранялась депрессия продукции тромбоцитов костным мозгом, в отличие от пациентов без или с более легкими формами ВЧК.

Все дети после рождения получили сурфактантную терапию и находились на ИВЛ. При сравнительном анализе параметров сурфактантной терапии у пациентов трех указанных выше групп (в зависимости от факта наличия и степени тяжести ВЧК), было установлено, что использование сурфактанта (время, доза, кратность) не оказало статистически значимого влияния на развитие и степень тяжести ВЧК

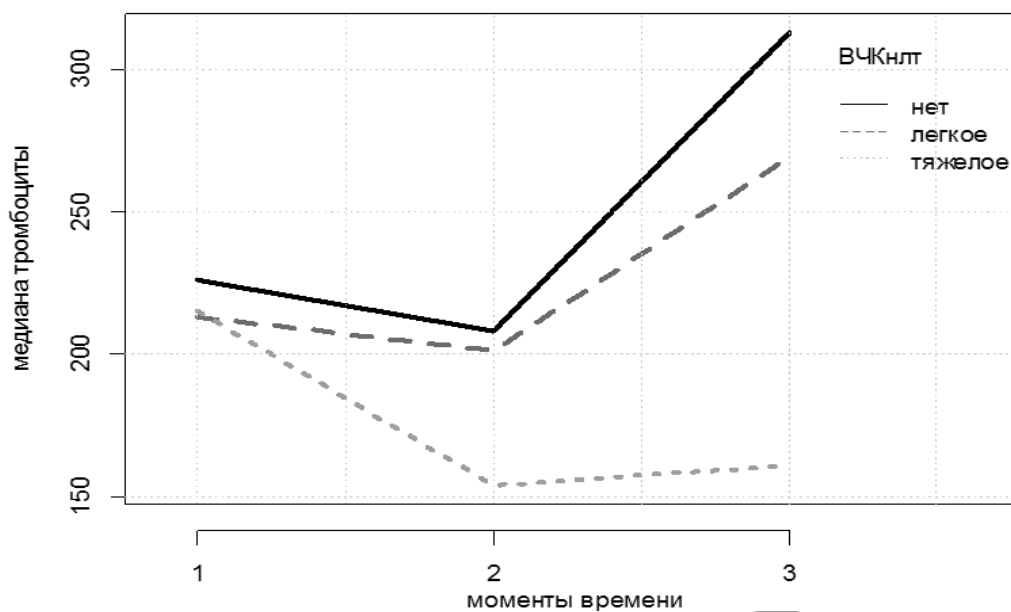


Рис. 1. Динамика содержания тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в раннем неонатальном периоде у детей без ВЧК и с кровоизлияниями различной степени тяжести

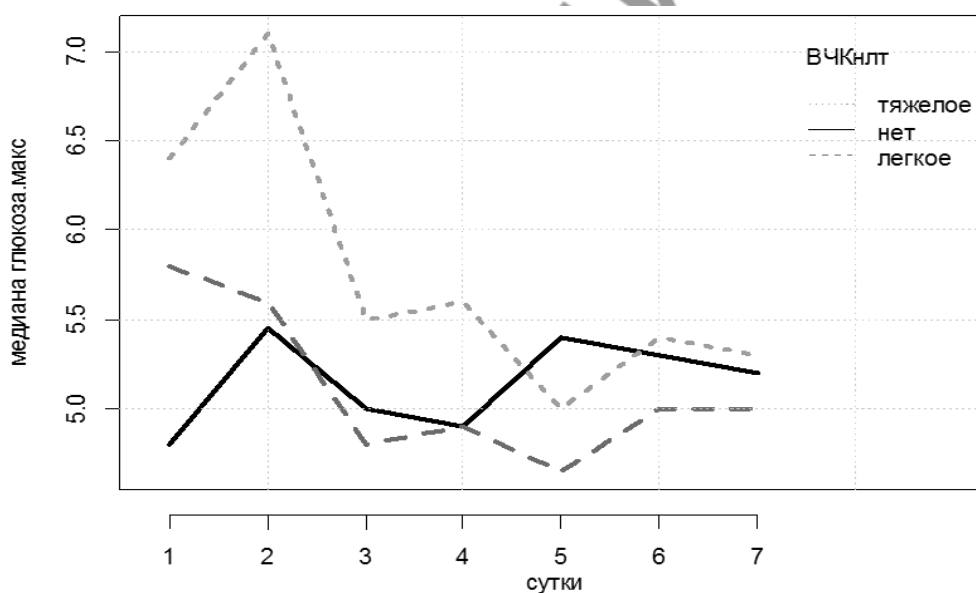


Рис. 2. Максимальные значения содержания глюкозы в крови (ммоль/л) у детей без ВЧК и с кровоизлияниями различной степени тяжести в динамике раннего неонатального периода

($p = 0,8200$, $p = 0,2000$, $p = 0,5300$ соответственно).

Критически важной для предупреждения развития ВЧК является корректность проведения респираторной терапии, в частности, ИВЛ. Такие состояния, как гиперкапния и гипокапния, сильно влияют на тонус сосудов головного мозга, вызывая флуктуации мозгового кровотока. Эти колебания кровотока сопровождаются феноменом ишемии-реперфузии и провоцируют развитие ВЧК. В наших исследованиях у детей отмечались эпизоды гиперкапнии и гипокапнии, но их влияние на развитие ВЧК подтверждено не было. Статистически значимых различий между

максимальными уровнями $p\text{CO}_2$ в первые сутки после рождения при межгрупповом сравнении установлено не было ($p = 0,5300$). Схожие результаты получены и при сравнительном анализе минимальных уровней $p\text{CO}_2$ в первые сутки после рождения. Различия не являются статистически значимыми ($p = 0,3400$).

В условиях полиорганной дисфункции обмен веществ характеризуется катаболической направленностью. Организм переключается на анаэробный путь получения макроэргических соединений, в первую очередь, посредством анаэробного гликоли-



за. Внутри клеток накапливается молочная кислота, блокирующая поступление глюкозы в клетку. Эта защитная реакция призвана ограничить клетку от закисления до величин рН, не совместимых с жизнью. В итоге способность организма усваивать глюкозу снижается и даже при невысоких скоростях подачи глюкозы может развиться гипергликемия. Гипергликемия сопровождается повышением осмолярности крови и может спровоцировать развитие ВЧК.

У всех обследованных недоношенных новорожденных отмечалась лабильность гликемии, но только дети с тяжелыми формами ВЧК продемонстрировали склонность к развитию гипергликемических состояний уже на протяжении первых суток после рождения. Данные приведены на рисунке 2.

У детей с тяжелыми вариантами ВЧК уровни гликемии были значимо выше ($p = 0,0290$), и характер поведения гликемической кривой статистически значимо отличался ($p = 0,0370$). К 3-м суткам гликемическая кривая стабилизировалась в пределах компенсации, но это был уже результат коррекции скорости подачи глюкозы, адаптации инфузионной терапии под способности пациента утилизировать глюкозу.

Таким образом, недоношенные новорожденные с РДС и/или пневмонией, у которых после рождения развились ВЧК, не имели статистически значимых отличий в показателях коагулограммы в первые 30 минут после рождения.

Важным фактором риска развития ВЧК является прогрессирующее снижение количества тромбоцитов в периферической крови. 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 ВЧК.

Дети с мультисистемной дисфункцией в раннем неонатальном периоде отличаются более выраженной лабильностью гликемической кривой при относительно стабильных скоростях подачи глюкозы, при этом тенденция к гипергликемии сопровождается значимо большей частотой развития ВЧК и в более тяжелых формах.

Литература

1. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. - 2-е изд. - Москва: Триада-Х, 2005. - 672 с.
2. Вильчук, К.У. Медико-социальные аспекты профилактики инвалидности по болезням нервной системы у детей с перинатальными и неонатальными факторами риска / К.У. Вильчук, М.Г. Девялтовская // Материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию здравоохранения Республики Беларусь (Минск, 19 июня 2009 г.) / редкол.: В.И. Жарко [и др.]. - Минск: БелМАПО, 2009. - С. 651-654.
3. 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.
4. 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.
5. Янковская, Н.И. Катамнез недоношенных детей, нуждающихся в реанимационной помощи в раннем неонатальном периоде / Н.И. Янковская // Здоровая мать - здоровый ребенок: Сборник материалов VIII съезда педиатров Республики Беларусь. - Минск, 2006. - С. 540-542.
6. 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.
7. Ment, L.R. Intraventricular hemorrhage of the preterm infant / L.R. Ment, K. Shneider // Semin. Neurol. - 1993. - Vol. 13. - P. 40-47.
8. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development. Neonatal Research Network, 1993-1994. / B.R. Vohr [et al.] // Pediatrics. - 2000. - Vol. 105. - P. 1216-1226.
9. Soul, J.S. Intracranial Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia / J.S. Soul // Manual of Neonatal Care / Ed. by J.P. Cloherty, E.C. Eichenwald, A.R. Stark. - 6th ed. - Lippincott Williams & Wilkins, 2008. - P. 503-518.