



Дегтярева Е.В.^{1,2} ✉, Лемешко Ю.И.^{1,2}, Клецкий С.К.³, Шостак В.А.¹, Кочергина Ю.А.¹

¹ 5-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь

Взаимосвязь клинико-инструментальных данных и результатов гистологического исследования при массивной неонатальной аспирации мекония: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дегтярева Е.В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Лемешко Ю.И. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; Клецкий С.К. – сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; Шостак В.А. – анализ и интерпретация результатов, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; Кочергина Ю.А. – сбор данных, анализ и интерпретация результатов.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Подана: 16.05.2025

Принята: 01.09.2025

Контакты: karlin.kate@gmail.com

Резюме

Введение. Неонатальная аспирация мекония характеризуется развитием респираторной недостаточности у новорожденных детей вследствие попадания кишечного содержимого в дыхательные пути в антенатальном или интранатальном периоде. Тяжесть данной патологии определяется выраженностью дыхательных нарушений и объемом респираторной помощи, необходимой для достижения нормального уровня оксигенации. Патофизиологически тяжелое течение ассоциируется с молниеносным развитием легочно-сердечной недостаточности. Гистологические исследования свидетельствуют о ключевой роли синдрома фетального воспалительного ответа в каскаде патологических процессов. Предиктором тяжелого течения является мионекроз наружного слоя пупочной вены в сочетании с выраженным омфаловаскулитом. **Клинический случай.** Доношенная девочка от 2-й беременности, 1-х срочных оперативных родов. Состояние при рождении тяжелое, вызванное дыхательной недостаточностью на фоне аспирации мекониальных околоплодных вод. Ухудшение состояния обусловлено прогрессированием синдрома полиорганной недостаточности. По данным лабораторных и инструментальных исследований отмечалось: паренхиматозное поражение легких, функционирование фетальных коммуникаций, признаки супрасистемной легочной гипертензии, нарушение систолической функции миокарда, признаки фетального воспалительного ответа, нарушения в системе гемостаза. Медицинская помощь включала высокочастотную осцилляторную

искусственную вентиляцию легких, применение инотропных и вазопрессорных лекарственных препаратов, трансфузионную и симптоматическую терапию. Данные патологоанатомического исследования свидетельствовали о длительном внутриутробном воздействии мекония.

Заключение. Ранняя диагностика гемодинамических нарушений и проявлений фетального воспалительного ответа у новорожденных, имеющих риск тяжелого течения неонатальной аспирации мекония, позволит усовершенствовать оказание медицинской помощи при данной патологии.

Ключевые слова: новорожденный, неонатальная аспирация мекония, персистирующая легочная гипертензия, мионекроз пупочной вены, омфаловаскулит

Degtyareva E.^{1,2} ✉, Lemeshko Y.^{1,2}, Kletsky S.³, Shostak V.¹, Kochergina Y.¹

¹ 5th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ City Clinical Pathological Anatomy Bureau, Minsk, Belarus

Relationship of Clinical and Instrumental Data and Results of Histological Study in Massive Neonatal Aspiration of Meconium: Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Degtyareva E. – the concept and design of research, data collection, analysis and interpretation of the results, literature review, drafting the manuscript and preparing its final version; Lemeshko Y. – the concept and design of research, analysis and interpretation of the results, critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content; Kletsky S. – data collection, analysis and interpretation of the results, literature review, drafting the manuscript and preparing its final version; Shostak V. – analysis and interpretation of the results, critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content; Kochergina Y. – data collection, analysis and interpretation of the results.

All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

Submitted: 16.05.2025

Accepted: 01.09.2025

Contacts: karlin.kate@gmail.com

Abstract

Introduction. Neonatal meconium aspiration is characterized by the development of respiratory failure in newborns due to intestinal contents entering the respiratory tract in the antenatal or intrapartum period. The severity of this pathology is determined by the severity of respiratory disorders and the amount of respiratory assistance required to achieve a normal level of oxygenation. Pathophysiologically, a severe course is associated with the fulminant development of pulmonary heart failure. Histological studies indicate the key role of fetal inflammatory response syndrome in the cascade of pathological processes. A predictor of a severe course is myonecrosis of the outer layer of the umbilical vein in combination with severe omphalovasculitis.

Case description. A newborn girl was delivered via operative delivery from a full-term pregnancy complicated by maternal history. The child's condition at birth was critical due to moderate asphyxia against the background of meconium-stained amniotic

fluid aspiration. Subsequently, there was a fulminant deterioration to a critically severe condition due to the worsening of cardio-pulmonary failure and the development of hemorrhagic syndrome. According to laboratory and instrumental studies, the following were noted: parenchymal lung damage, the functioning of fetal communications, signs of suprasystemic pulmonary hypertension, impaired myocardial systolic function, signs of a fetal inflammatory response, disturbances in the hemostatic system. Medical care included high-frequency oscillatory artificial ventilation, the use of inotropic and vasopressor drugs, transfusion and symptomatic therapy. Postmortem findings indicated long-term intrauterine exposure to meconium.

Conclusion. Early diagnosis of hemodynamic disorders and manifestations of the fetal inflammatory response in newborns at risk of severe neonatal meconium aspiration will improve the provision of medical care for this pathology.

Keywords: newborn, neonatal meconium aspiration, persistent pulmonary hypertension, umbilical vein myonecrosis, omphalovasculitis

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдромом аспирации мекония (САМ) называется респираторный дистресс у новорожденного ребенка, родившегося с окрашенными меконием околоплодными водами и характерными клинико-рентгенологическими симптомами, которые ничем другим не могут быть объяснены. САМ является одной из причин заболеваемости и смертности среди доношенных новорожденных детей. Несмотря на совершенствование методов респираторной поддержки, появление новых подходов к оказанию медицинской помощи при развитии легочной гипертензии, летальность при тяжелых формах САМ остается высокой [1–4].

Механизм развития дыхательной недостаточности при САМ многофакторный. В первую очередь респираторный дистресс обусловлен механической обтурацией дыхательных путей меконием. При полной обструкции вдыхаемый воздух не может проникнуть дистальнее препятствия, в результате чего развиваются ателектазы. При частичной обструкции возникает перерастяжение альвеол, снижение эластичности легочной ткани и формирование эмфиземы. Чередование ателектазированных и эмфизематозных участков легочной ткани при САМ создает характерную рентгенологическую картину: локальные, диффузные или генерализованные, неоднородные по структуре инфильтративные затемнения, расположенные симметрично или асимметрично [2]. Неравномерная аэрация легочной ткани приводит к значительным нарушениям вентиляционно-перфузионного отношения, что в свою очередь вызывает компенсаторный спазм легочных сосудов [1, 2, 5]. Присутствие в дыхательных путях мекония является причиной развития химического пневмонита, усугубляющего гипоксию [1, 5]. Меконий может деактивировать эндогенный сурфактант и снижать синтез белков сурфактанта А и В. Точные механизмы, посредством которых меконий воздействует на легочный сурфактант, остаются неопределенными, однако уже в 90-х годах прошлого века описаны сурфактантактивирующие свойства таких компонентов мекония, как свободные жирные кислоты, холестерин и желчные кислоты [6]. На фоне дефицита сурфактанта и неравномерной аэрации легочной ткани значительно изменяются физические свойства легких – резко возрастает

сопротивляемость дыхательных путей и снижается эластичность, что является фактором риска возникновения синдрома утечки воздуха.

САМ становится одной из основных причин развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН) [7]. Решающую роль в патогенезе ПЛГН играют острая легочная артериальная вазоконстрикция и аномальная мускулинизация интраацинарных артериол. Легочная артериальная вазоконстрикция может быть вызвана гипоксией в результате механизмов, указанных ранее (механическая обструкция, внутрилегочное шунтирование, химическое воспаление и инактивация сурфактанта) [6].

Аномальная мускулинизация легочных артериол может быть результатом хронической гипоксии и обычно указывает на длительность ее существования внутриутробно. Таким образом, САМ, ассоциированный с ПЛГН, выступает как потенциальный индикатор хронической внутриутробной гипоксии [6].

Окрашенные меконием околоплодные воды присутствуют в 5–20% случаев доношенных беременностей, но проявления САМ отмечаются у 5% новорожденных [5]. После 42 недель гестации частота САМ составляет 23–52% [2].

САМ может развиваться в первые минуты жизни или спустя несколько часов и даже дней после периода мнимого благополучия, но, как правило, уже с рождения отмечаются сочетанные дыхательные нарушения и проявления гипоксии и асфиксии [5, 8].

Фактором риска развития САМ является массивная контаминация околоплодных вод, переносенность, рождение путем операции кесарева сечения, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, высокий уровень лактата в крови [9]. Однако данных о вероятности развития САМ у новорожденных при наличии мекония в околоплодных водах на сегодняшний день недостаточно [8].

По данным литературы, тяжесть САМ определена патофизиологическими и гистологическими особенностями. Предполагается, что тяжелый САМ возникает в результате хронической гипоксии или инфекции, способствующих внутриутробному повреждению легких меконием [9–11]. Фактором риска развития САМ и предиктором тяжелого течения является системное воспаление плода. Мекониальные околоплодные воды содержат большое количество бактерий, эндотоксинов, провоспалительных медиаторов. Соответственно, аспирация внутриутробно может вызывать как пневмонит, так и системную воспалительную реакцию у плода. Густой меконий является предиктором тяжелого течения САМ у тех новорожденных, которым требуется реанимация, и чаще ассоциирован с фетальным системным воспалением [12]. Экспериментальные данные показывают, что воздействие медиаторов воспаления вызывает стойкие сосудистые изменения, которые предрасполагают к персистирующей легочной гипертензии [11].

Омфаловаскулит, сопровождающийся миграцией полиморфноядерных лейкоцитов из просвета в стенку пупочных сосудов, является свидетельством развития воспалительного процесса у плода или результатом длительного воздействия мекония. Мионекроз наружного слоя пупочной вены – наиболее значимый гистологический маркер, ассоциированный с тяжелым течением САМ и наибольшим риском неблагоприятного исхода. Установлено, что выраженность омфаловаскулита и мионекроза коррелирует со степенью тяжести САМ и с концентрацией провоспалительных цитокинов в кровотоке ребенка постнатально [13, 14].

С целью профилактики развития САМ традиционно применялась ранняя эвакуация мекония из дыхательных путей. Однако при санации трахеи возможно удаление до 60% мекониальных масс. Это может улучшить газообмен, но существенно не влияет на легочную гемодинамику, а попытка полного удаления мекония при повторных санациях приводит к отсроченному началу искусственной вентиляции легких (ИВЛ), десатурации и брадикардии [1]. Лечение уже возникшего САМ направлено на поддержание оксигенации, вентиляции, адекватного легочного и системного кровотока и борьбу с инфекционными осложнениями [1–5]. В качестве респираторной поддержки используются инвазивные и неинвазивные методы. При развитии тяжелой дыхательной недостаточности и неэффективности традиционных режимов ИВЛ рекомендовано проведение высокочастотной осцилляторной вентиляции легких (ВЧО ИВЛ) [2]. При развитии персистирующей легочной гипертензии возникает необходимость в применении препаратов с вазодилатирующим эффектом, в том числе оксида азота [4, 15]. Эффективная терапия гемодинамических нарушений при ПЛГН невозможна без проведения серий эхокардиографических исследований для подбора таргетной инотропной и вазопрессорной поддержки и контроля за эффективностью терапии [4, 16]. В наиболее тяжелых случаях единственно возможным способом поддержания оксигенации является проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [17, 18]. А.В. Мостовой и соавт. (2024) в качестве возможной респираторной стратегии описывают применение лаважа сурфактантом, что позволяет избежать ЭКМО и улучшить результаты лечения [2].

Для определения тактики ведения и возможного прогнозирования исходов необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление предикторов тяжелого течения САМ.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Информация о пациенте: от 2-й беременности, 1-х срочных родов в сроке гестации 280 дней путем операции экстренного кесарева родился ребенок X. Оценка по шкале Апгар – 6/8 баллов.

Анамнез матери: беременность протекала на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (неразвивающаяся беременность, вторичное бесплодие), отягощенного соматического анамнеза (гипотиреоз), инфекции мочевыводящих путей на фоне одностороннего гидронефроза и уретеропиелокаликоэктазии, кольпита (бактериологическое обследование в 1-м триместре беременности выявило массивный рост грибов рода *Candida albicans*, накануне родов – умеренный рост *Streptococcus agalactiae*).

Роды 1-е, срочные на фоне вторичной декомпенсированной хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Околоплодные воды мекониальные, густые.

Физикальная диагностика. Данные объективного осмотра: состояние при рождении тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, асфиксией умеренной степени. Крик отсутствует. Кожа цианотичная; ногтевые фаланги, первородная смазка, пуповинный остаток окрашены меконием. Двигательная активность, мышечный тонус и физиологические рефлексы снижены. Зрачки реагируют на свет. Дыхание нерегулярное, неэффективное, выслушиваются хрипы по всем легочным полям. В верхних дыхательных путях и ротовой полости – большое количество мекония.



Рис. 1. Хронология развития болезни ребенка Х.: ключевые события, прогноз, исход. Блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE)

Примечание: O₂ – кислород; ОАиРсПРиТН – отделение анестезиологии и реанимации для новорожденных детей с палатами интенсивной терапии; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; SAFE-R+ – модифицированный ультразвуковой протокол диагностики состояний, требующих оказания неотложной помощи у новорожденных

Fig. 1. Patient H.: course of disease, key events, prognosis, outcome of the disease. The schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations)

Оценка по шкале Доунса 7 баллов. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 110 ударов в минуту.

После оказания первичных реанимационных мероприятий для дальнейшего лечения ребенок переведен в отделение реанимации для новорожденных детей учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница».

Предварительный диагноз – «неонатальная аспирация мекония. Умеренная асфиксия при рождении. Дыхательная недостаточность 3-й степени. Врожденная пневмония?»

Временная шкала: хронология развития болезни и исход ребенка представлены на рис. 1.

Диагностические процедуры. Выполнены в клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница» г. Минска. Лабораторные исследования (референсные значения указаны в скобках):

- общий анализ крови (выполнен на гематологическом автоматическом анализаторе Sysmex XS-500 (Япония)): выявлен лейкоцитоз $41,26 \times 10^9/\text{л}$ ($8,5\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез $26,04 \times 10^9/\text{л}$ ($1,56\text{--}6,13 \times 10^9/\text{л}$), увеличение количества миелоцитов $0,41 \times 10^9/\text{л}$ (в норме отсутствуют), юных нейтрофилов $0,41 \times 10^9/\text{л}$ (в норме отсутствуют), палочкоядерных нейтрофилов $2,89 \times 10^9/\text{л}$ ($0,04\text{--}0,3 \times 10^9/\text{л}$);
- биохимический анализ крови (выполнен на биохимическом анализаторе AU480 (США, Япония)): зарегистрирована гипокальциемия – $1,9$ ммоль/л ($2,2\text{--}2,65$ ммоль/л), гипонатриемия – 135 ммоль/л ($136\text{--}148$ ммоль/л), гипоальбуминемия – $23,8$ г/л ($28\text{--}44$ г/л);
- кислотно-основное и газовое состояние крови (выполнено на анализаторе ABL800 BASIC (Дания)): рН $7,0$ ($7,3\text{--}7,45$), рСО₂ 67 мм рт. ст. ($35\text{--}45$ мм рт. ст.), лактат 10 ммоль/л ($0,5\text{--}2,2$ ммоль/л). Заключение: декомпенсированный смешанный ацидоз;
- коагулограмма (выполнена на автоматическом анализаторе коагуляции Sysmex CS-2400i (Япония)): выявлено удлинение активированного частичного тромбопластинового времени до 110 с ($45\text{--}65$ с), удлинение протромбинового времени до 25 с ($13\text{--}19$ с), увеличение международного нормализованного отношения до $2,6$ ($1,3\text{--}1,8$).

Инструментальные исследования. Рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости: массивная однородная инфильтрация легочной ткани обоих легких, снижение пневматизации, корни не дифференцируются, взбухает легочный ствол (рис. 2А).

Ультразвуковые исследования (выполнены с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса General Electric LOGIQ E9 (США)):

- ультразвуковое исследование легких: сливные консолидации по всем легочным полям, преимущественно в базальных и латеральных отделах, по передней поверхности грудной клетки парастернально проявления интерстициального синдрома (рис. 2В);
- трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ): признаки бивентрикулярной дисфункции и супрасистемной легочной гипертензии. Гипертрофия и дилатация правого желудочка. Систолическое давление в легочной артерии по градиенту трикуспидальной регургитации около 100 мм рт. ст.; среднее давление в легочной артерии по недостаточности на ее клапане – не менее 50 мм рт. ст. (в норме до $20\text{--}25$ мм рт. ст.). Выраженная дилатация нижней полой вены – 6 мм ($3\text{--}5$ мм). Функционирует артериальный проток с интенсивным право-левым шунтированием и овальное окно. Снижена сократительная функция обоих желудочков. Снижение показателей системного кровотока.

Микробиологическое исследование крови, желудочного содержимого, содержимого ротоглотки, носа, наружного слухового прохода роста не выявило.

Патологоанатомическое исследование: в просвете мелких бронхов, бронхиол, части альвеол обнаружено большое скопление слизи, роговых чешуек и глыбок пигмента красно-желтого цвета. Интраальвеолярно определяются скопления эритроцитов и слущенные альвеолоциты, единичные сегментоядерные лейкоциты (рис. 3А).

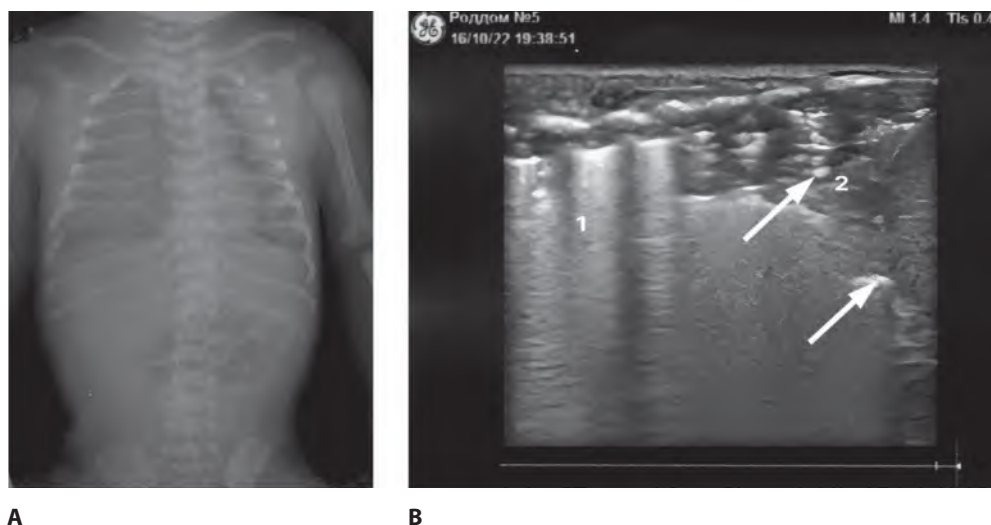


Рис. 2. Визуализирующие методы диагностики состояния легких: А – рентгенограмма органов грудной клетки и брюшной полости ребенка X.; В – эхограмма легких ребенка X., первый час жизни: 1 – интерстициальный синдром – множественные сливные В-линии; 2 – массивные консолидации; стрелки – признак светящейся аэробронхограммы – воздух в бронхах внутри консолидации. Фотографии сделаны авторами
Fig. 2. Visualization methods for diagnosing lung conditions: А – chest and abdominal X-ray of infant X.; В – lung echogram of infant X., first hour of life: 1 – interstitial syndrome – multiple confluent B-lines; 2 – massive consolidations; shining air bronchogram sign is indicated by an arrow. The photograph was taken by the authors

Ветви легочных сосудов со спавшимся просветом. Встречаются паретически расширенные сосуды венозного типа, признаки пневмонита (рис. 3В).

Гистологическое исследование печени: портальные тракты содержат очаги экстрамедуллярного гемопоэза, а также полнокровие синусоидов и центрлобулярных венул.

Гистологическое исследование пуповины: отек Вартонова студня с наличием в нем единичных мекониофагов (рис. 4А). Пупочная вена: эндофлебит, периваскулярно в адвентиции очаговая воспалительная инфильтрация (рис. 4В); дисконплексаия миоцитов наружного слоя с кариопикнозом и эозинофилией цитоплазмы с распространением инфильтрата на Вартонов студень – мионекроз наружного слоя пупочной вены (рис. 4С).

Гистологическое исследование плаценты: преобладают зрелые терминальные ворсины, капилляры ворсин полнокровны; гиперплазия хориального эпителия. В просвете отдельных капилляров встречаются ядерные эритроциты, в строме сефт обнаруживаются отложения извести. В хориальной пластинке – полнокровие ветвей сосудов пуповины, амниотический эпителий десквамирован, строма отекая с большим количеством макрофагов с пенистой цитоплазмой, часть из которых содержит золотистый пигмент в виде гранул. Плодные оболочки отекающие, амниотический эпителий на значительном протяжении отсутствует. Имеются многочисленные скопления мекониофагов вблизи слоя трофобласта. Сохранившийся амниотический

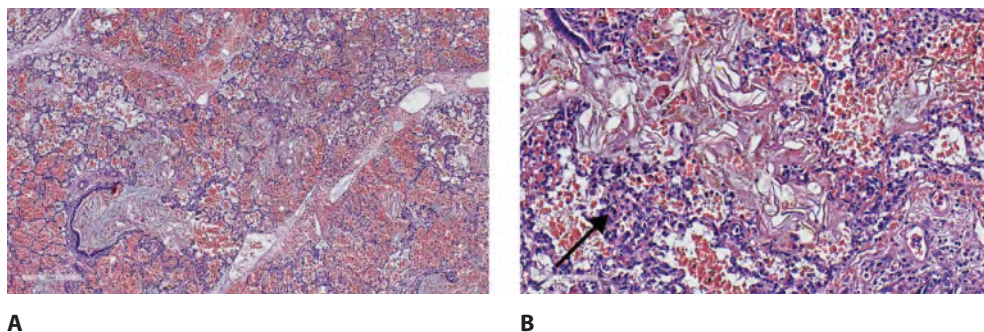


Рис. 3. Массивная аспирация мекония, роговых чешуек и слизи в мелкие бронхи и альвеолы: А – микропрепарат с увеличением в 65 раз; В – массивная аспирация мекония, мекониальный пневмонит (указан стрелкой), увеличение в 260 раз. Окраска гематоксилином и эозином. Фотография сделана авторами

Fig. 3. Massive aspiration of meconium, keratin scales, and mucus into the small bronchi and alveoli: А – magnification 65x; В – massive meconium aspiration, meconium pneumonitis (indicated by arrow), magnification 260x. Stained with hematoxylin and eosin. The photograph was taken by the authors

эпителий вакуолизирован. В строме оболочек встречаются скопления лимфоцитов и лейкоцитов по типу амнионита (рис. 5).

Бактериологическое исследование секционного материала: роста нет.

Вирусологическое исследование ткани легких методом полимеразной цепной реакции: отрицательный результат.

Клинический диагноз. На основании клинических, лабораторных, инструментальных данных выставлен диагноз «врожденная пневмония неуточненная. Неонатальная аспирация мекония. Персистирующая легочная гипертензия новорожденного. Легочно-сердечная недостаточность, комбинированный катехоламинрезистентный шок, ДВС-синдром. Средняя и умеренная асфиксия при рождении».

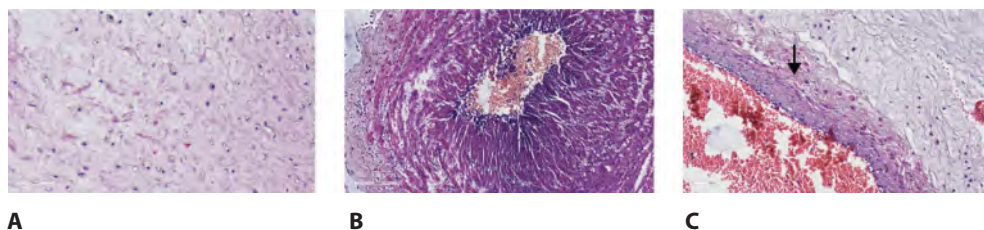


Рис. 4. Действие мекония на пупочный канатик: А – мекониофаги в Вартоновом студне. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 65 раз; В – острый омфаловаскулит. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 65 раз; С – дисконкомплексация и мионекроз мышечного слоя пупочной вены. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 130 раз. Фотография сделана авторами

Fig. 4. The effect of meconium on the umbilical cord: А – meconium-laden macrophages (meconiophages) in Wharton's jelly. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 65x; В – acute omphalovasculitis. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 65x; С – disorganization and myonecrosis of the muscular layer of the umbilical vein. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 130x. The photograph was taken by the authors

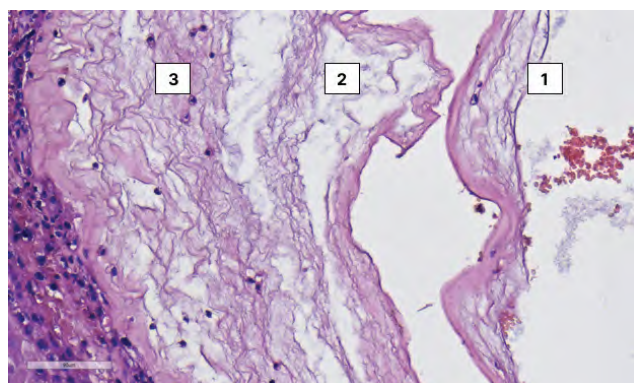


Рис. 5. Действие мекония на плодные оболочки: 1 – отек; 2 – десквамация амниотического эпителия; 3 – мекониофаги в строме. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 130 раз. Фотография сделана авторами
Fig. 5. The effect of meconium on the fetal membranes: 1 – edema; 2 – desquamation of amniotic epithelium; 3 – meconium-laden macrophages in the stroma. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 130x. The photograph was taken by the authors

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание – синдром массивной аспирации мекония: скопление мекония, слизи и роговых чешуек в просвете бронхов и альвеол, очаговые свежие интраальвеолярные кровоизлияния. Осложнения основного заболевания – острое венозное полнокровие с периваскулярными кровоизлияниями в головном мозге, легких, сердце, печени, почках, селезенке, поджелудочной железе. Патология последа: двудольчатая плацента. Очаговый серозный амнионит. Реактивные изменения амниотического эпителия плодных оболочек, хориальной пластинки и пупочного канатика, отек плодных оболочек и пуповины, многочисленные мекониофаги в плодных оболочках, хориальной пластинке и Вартоновом студне. Мионекроз наружного слоя пупочной вены. Омфаловаскулит: омфалофлебит, омфалозндартериит. Реактивный хорангиоз ворсинчатого хориона. Единичные нормобласты в капиллярах терминальных ворсин.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика проводилась с заболеваниями, сопровождающимися тяжелой легочно-сердечной недостаточностью в неонатальном периоде: критическим врожденным пороком сердца, врожденным сепсисом, интерстициальными заболеваниями легких у новорожденных, первичной легочной гипертензией. Данные клинического, лабораторного и инструментального исследований позволили исключить вышеуказанные заболевания.

Медицинские вмешательства. Первичные реанимационные мероприятия после рождения включали: санацию верхних дыхательных путей и желудка, интубацию трахеи, санацию трахеобронхиального дерева (получены густые мекониальные околоплодные воды в большом количестве), ИВЛ аппаратом Hamilton T-1® Hamilton Medical в режиме принудительной ИВЛ (положительное давление на вдохе = 25,0 с увеличением до 30 см вод. ст., положительное давление на выдохе = 6,0 см вод. ст., частота дыхания = 40 в мин. с увеличением до 60 в мин., фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) 0,21 с постепенным увеличением до 1,0).

Вследствие высокой кислородозависимости и неэффективности традиционного режима ИВЛ на 10-й минуте жизни осуществлен перевод на ВЧО ИВЛ аппаратом SLE 5000® SLE Ltd (Великобритания).

Медикаментозная терапия включала инфузионную, антибактериальную, гемостатическую, кардиотоническую и вазопрессорную терапию. С учетом супрасистемной легочной гипертензии назначен ингибитор фосфодиэстеразы-3 (Милринон Mili Healthcare Ltd., Великобритания) в дозе 0,75 мкг/кг/мин. Проводилась коррекция геморрагических нарушений, противошоковая гормонотерапия, медикаментозная седация и аналгезия, миорелаксация. Дозы вазоактивных препаратов с учетом гемодинамических показателей отражены в таблице.

Динамика и исход. Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось за счет респираторных и гемодинамических нарушений, развития синдрома диссеминированно-гемодинамического свертывания крови. Через 5 часов после рождения на фоне

Основные показатели гемодинамики, данные эхокардиографии, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке
Key Hemodynamic Indicators, Echocardiography Data, and Requirements for Inotropic and Vasopressor Support

Показатели гемодинамики, дозировки препаратов	Референсные значения	Часы жизни			
		1	2	3	4
Сердечный выброс левого желудочка, мл/кг/мин	189–283	175	140	100	50
Объемная скорость кровотока в нисходящей аорте, см	10–12	10	7,6	7,0	4,2
Фракция укорочения, %	26–40	27	24	22	12
Фракция выброса, %	60–80	58	49	42	27
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	15,1–21,4	15	12	17	20
Конечно-диастолический размер правого желудочка, мм	12,9	12	14	15	16
TAPSE (M-mode), мм	8–13	6	4,5	2	2
Шунт на артериальном протоке	–	Право-левый	Право-левый	Право-левый	Право-левый
Шунт на овальном окне	–	Право-левый	Право-левый	Бинаправленный	Лево-правый
АД ср., мм рт. ст.:					
min	41	40	38	44	31
max	60	45	40	48	34
Диурез, мл/кг/час	1	1	0	0	0
Дофамин, мкг/кг/мин	–	5	5	5	5
Добутамин, мкг/кг/мин	–	10	15	20	30
Адреналин, мкг/кг/мин	–	0	0,3	0,5	1,0
Норадреналин, мкг/кг/мин	–	0,1	0,3	0,15	0,5
Милринон, мкг/кг/мин	–	0	0,75	0,5	0,5
Гидрокортизон, мг/кг	–	0	2	2	2

Примечания: TAPSE – максимальное смещение латерального края трикуспидального клапана, измеренное в M-режиме; референсный интервал – по M. Koestenberger et al. (2011).

комбинированного шока у ребенка развилась стойкая артериальная гипотензия, брадикардия с последующей асистолией. Проводимые реанимационные мероприятия оказались неэффективны.

Прогноз. Неблагоприятный прогноз обусловлен молниеносным нарастанием легочно-сердечной недостаточности, гипоксемией на фоне проводимой респираторной поддержки, геморрагическим синдромом, гемодинамическими нарушениями, отсутствием возможности проведения терапии оксидом азота и транспортировки ребенка для проведения ЭКМО.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Рождение ребенка в состоянии асфиксии, наличие густого мекония в дыхательных путях и потребность в реанимационных мероприятиях уже с первой минуты жизни указывали на серьезный прогноз в отношении динамики состояния пациента. Прогрессивное ухудшение состояния ребенка на первом часу жизни обусловлено сочетанием гемодинамических, респираторных и геморрагических нарушений, что требовало проведения комплекса лечебных мероприятий, направленных на поддержание жизненно важных функций организма. Параметры ВЧО ИВЛ подбирались, учитывая клинико-лабораторные данные. Стартовое среднее давление в дыхательных путях составило 18 мБ с последующим увеличением. Учитывая выраженную гиперкапнию, установлена частота осцилляций 7 Гц. В процессе терапии ориентировались на достижение целевого дыхательного объема 3–3,5 мл/кг, обеспечение

	Поступление в ОаиРН	Через 1 час терапии	Через 2 часа терапии	Через 4 часа терапии	Смерть
SpO ₂ преддукт., %	40	60	50	25	
SpO ₂ постдукт., %	33	52	50	25	
pCO ₂ , мм рт. ст.	67	70	75	85	
pO ₂ , мм рт. ст.	21	38	20	16	
Лактат, ммоль/л	10	13	15	19	
pH	7,0	6,9	6,7	6,5	

	РЕКРУТМЕНТ 1		РЕКРУТМЕНТ 2	
MAP, мБ	18	25	30	30
Дельта P, мБ	40	50	60	60
Частота, Гц	7	6	5	5
FiO ₂ , %	100	100	100	100
ИО (SpO ₂)	45	42	60	120
ДО, мл	9	12	11	8

Рис. 6. Хронология изменений показателей кислотно-основного состояния, параметров респираторной поддержки и индекса оксигенации

Примечание: ДО – дыхательный объем; ИО (SpO₂) – индекс оксигенации по сатурации; MAP – среднее давление в дыхательных путях (см вод. ст.); FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси; PaO₂ и PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа и кислорода соответственно; SpO₂ преддуктально – сатурация, измеренная на правой руке; SpO₂ постдуктально – сатурация, измеренная на ноге

Fig. 6. Chronology of changes in acid-base balance indicators, respiratory support parameters, and oxygenation index

видимых вибраций грудной клетки и нарастания коэффициента элиминации углекислого газа. Показатели сатурации, индекса оксигенации, парциального напряжения углекислого газа и кислорода в капиллярной крови отражены на рис. 6.

Тяжелому легочному повреждению сопутствовали выраженные гемодинамические нарушения. В течение первых часов жизни на первый план выходил синдром острой легочной гипертензии, в дальнейшем – синдром малого сердечного выброса и развитие комбинированного шока. Направление шунтирования по фетальным коммуникациям изменялось динамически и указывало на прогрессирование и декомпенсацию сердечной деятельности. В течение первых часов жизни отмечалась разница преддуктальной и постдуктальной сатурации, что свидетельствовало о наличии право-левого шунтирования. Затем эта разница нивелировалась за счет уменьшения объема шунтирования на фоне резко сниженной функции как правого, так и левого желудочка. Развитие гемодинамических нарушений у ребенка и подходы к коррекции терапии представлены на рис. 7.

В данном клиническом примере описан тяжелый фенотип легочной гипертензии, при котором высокое сосудистое сопротивление малого круга кровообращения сопровождалось прогрессирующим нарушением систолической функции как правого,

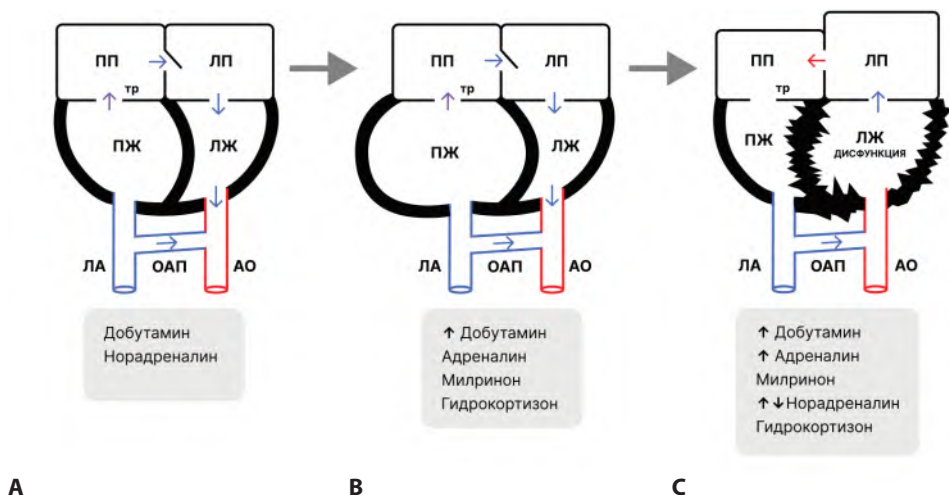


Рис. 7. Хронология изменений желудочко-желудочковых взаимоотношений и прогрессирования сердечной недостаточности, основные принципы коррекции гемодинамики на каждом этапе: А – дисфункция и умеренная дилатация ПЖ, право-левый сброс на ОАП и ООО, ТР; В – выраженная дилатация ПЖ, уменьшение полости ЛЖ; С – дисфункция ЛЖ, дилатация ЛП, лево-правый сброс на ООО и право-левый на ОАП

Примечание: АО – аорта; ЛА – легочная артерия; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ОАП – открытый артериальный проток; ООО – открытое овальное окно; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ТР – трикуспидальная регургитация

Fig. 7. Chronology of changes in the relationships between the ventricles and the progression of heart failure, with key principles for hemodynamic correction at each stage: A – dysfunction and moderate dilation of the RV, right-to-left shunt across the PDA and FO, TR; B – severe dilation of the RV, reduction of the LV cavity; C – dysfunction of the LV, dilation of the LA, left-to-right shunt across the FO and right-to-left across the PDA

так и левого желудочка, что, вероятно, было отражением возникшего уже внутриутробно фетального воспалительного ответа и миокардиальной дисфункции.

Единственной возможной жизнеспасающей терапевтической стратегией в данной клинической ситуации было бы раннее применение метода ЭКМО, недоступного в учреждении здравоохранения, где оказывалась медицинская помощь новорожденному. Возможно, данный метод лечения позволил бы стабилизировать и восстановить жизненно важные функции пациента. Считается, что увеличение индекса оксигенации более 40 или индекса оксигенации по сатурации более 20 является показанием к проведению данной процедуры [2]. В приведенном клиническом случае уже на первом часу жизни показатель индекса оксигенации по сатурации составил 45, что является показанием к раннему проведению ЭКМО. Однако стремительное ухудшение состояния ребенка не позволило инициировать транспортировку на более высокий уровень оказания перинатальной помощи.

Результаты патологоанатомического исследования позволили объяснить причину быстрого ухудшения состояния и летального исхода. Имело место совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов по основному заболеванию, вместе отмечается гипердиагностика врожденной пневмонии, что было связано с развитием фетального воспалительного ответа, вызванного омфаловаскулитом.

Подтверждением САМ явилось гистологическое исследование мекония, скопление слизи и роговых чешуек в просвете мелких бронхов, бронхиол, альвеол. В легких внутриутробно развилась местная воспалительная реакция и синдром капиллярной утечки как проявление фетальной системной воспалительной реакции. Омфаловаскулит стал результатом длительного воздействия мекония и свидетельством воспалительного процесса со стороны плода. Выявлен мионекроз наружного слоя пупочной вены как наиболее значимый гистологический маркер, ассоциированный с тяжелым течением САМ и наибольшим риском летального исхода, независимо от лечения [14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай подтверждает, что САМ имеет серьезный прогноз и требует значительного объема интервенционных вмешательств. Стандартные терапевтические стратегии были неэффективными в связи с длительной внутриутробной экспозицией мекония. Выраженная гипоксемия как результат мультифакторного воздействия мекония на легкие в совокупности с фетальным воспалительным ответом вызвали выраженные гемодинамические нарушения. Коррекция геморрагического синдрома, развившегося как проявление синдрома системного воспалительного ответа, требовала проведения заместительной гемотрансфузии и усугубляла сердечно-сосудистую недостаточность. Таким образом, целесообразно выделять новорожденных детей с риском тяжелого течения САМ, как можно раньше диагностировать у них нарушения гемодинамики и проявления фетального воспалительного ответа с целью оптимизации лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bogomazova I.M., Strizhakov A.N., Ignatko I.V., et al. Neonatal meconium aspiration: risk factors and adaptation by the newborns. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):5–14. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.005-014
2. Mostovoi A.V., Karpova A.L., Popov I.V., et al. Surfactant lung lavage in neonatal meconium aspiration syndrome as a life-saving respiratory strategy: literature review and a case report. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(4):581–595. (In Russ.) DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.533
3. Lakshminrusimha S., Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews*. 2015;16(12):e680–e692. DOI: 10.1542/neo.16-12-e680
4. Lakshminrusimha S., Abman S. Neonatal Pulmonary Hypertension: Phenotypes, Physiology, and Management. *Clin. Perinatol*. 2024;51(1):xix–xxii. DOI: 10.1016/j.clp.2023.11.010
5. Gallo D.M., Romero R., Bosco M., et al. Meconium-stained amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2023;228(5 Suppl):S1158–S1178. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.11.1283
6. Dini G., Ceccarelli S., Celi F., et al. Meconium aspiration syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Feb 15;86(4):2023–2031. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001835
7. Young K.C., Schmidt A.F., Tan A.W., et al. Pathogenesis and Physiologic Mechanisms of Neonatal Pulmonary Hypertension: Preclinical Studies. *Clin. Perinatol*. 2024;51(1):21–43. DOI: 10.1016/j.clp.2023.11.004
8. Lee J., Romero R., Lee K.A., et al. Meconium aspiration syndrome: a role for fetal systemic inflammation. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2016;214(3):366.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.10.009
9. Wang C.Y., Ling C., Yang J.J., et al. Impact of perinatal factors on meconium aspiration syndrome in full-term newborns and the construction of a column chart prediction model: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(20):e38279. DOI: 10.1097/MD.00000000000038279
10. Yokoi K., Iwata O., Kobayashi S., et al. Influence of foetal inflammation on the development of meconium aspiration syndrome in term neonates with meconium-stained amniotic fluid. *Peer J*. 2019;7:e7049. DOI: 10.7717/peerj.7049
11. Yokoi K., Iwata O., Kobayashi S., et al. Evidence of both foetal inflammation and hypoxia-ischaemia is associated with meconium aspiration syndrome. *Sci. Rep*. 2021;11(1):16799. DOI: 10.1038/s41598-021-96275-x
12. Fan H.C., Chang F.W., Pan Y.R., et al. Approach to the Connection between Meconium Consistency and Adverse Neonatal Outcomes: A Retrospective Clinical Review and Prospective In Vitro Study. *Children (Basel)*. 2021 Nov 24;8(12):1082. DOI: 10.3390/children8121082
13. Kim B., Oh S.Y., Kim J.S. Placental Lesions in Meconium Aspiration Syndrome. *J. Pathol. Transl. Med*. 2017;51(5):488–498. DOI: 10.4132/jptm.2017.07.20
14. Cimic A., Baergen R.N. Meconium-Associated Umbilical Vascular Myonecrosis: Correlations with Adverse Outcome and Placental Pathology. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2016;19(4):315–319. DOI: 10.2350/15-06-1660-OA.1
15. Boyd S.M., Kluckow M., McNamara P.J. Targeted Neonatal Echocardiography in the Management of Neonatal Pulmonary Hypertension. *Clin. Perinatol*. 2024;51(1):45–76. DOI: 10.1016/j.clp.2023.11.006
16. Burov A.A., Zubkov V.V. Nitric oxide in the treatment of critical conditions in newborns and premature infants. *Pulmonologiya*. 2024;34(3):340–349. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-340-349
17. Yakovlev A.V., Trizna E.V., Nokhrin A.V., et al. Application of extracorporeal membrane oxygenation in newborns with refractory hypoxemia during medical evacuation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2022;67(3):92–99. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-92-99
18. Short B.L. Extracorporeal membrane oxygenation: use in meconium aspiration syndrome. *J Perinatol*. 2008 Dec;28 Suppl 3:579–83. DOI: 10.1038/jp.2008.152