

УДК 616.9-036.1-06-053.32-085.22-022.312

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КАРДИОТОНИЧЕСКОЙ И ВАЗОПРЕССОРНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Белкин А.М.¹, Устинович Ю.А.²

^{1,2}Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлены данные, полученные в исследовании в рамках диссертационной работы по изучению корреляции между тяжестью инфекционного процесса, реализованного внутриутробным инфицированием у недоношенных детей с гемодинамическими нарушениями, для поиска вариантов прогнозирования, медицинской профилактики и разрешения каскадных механизмов, отрицательно влияющих на общий клинический статус и отдаленные клинические проявления. В процессе работы изучались медицинские карты стационарных пациентов, находившихся на лечении в отделении реанимации новорожденных с момента рождения со сроком гестации 25–34 недели, с внутриутробным инфицированием и наличием сердечно-сосудистой недостаточности, требующей медикаментозной коррекции. Полученные данные показывают прямую корреляцию воспалительных маркеров и количественного их проявления с нуждаемостью и длительностью кардиотонической и вазопрепрессорной терапии.

Ключевые слова: инфекция; врожденная инфекция; гемодинамика; гемодинамический статус; кардиотония; недоношенный новорожденный.

Введение. Внутриутробное инфицирование одно из часто встречающихся нозологий в отделениях реанимации новорожденных и связано со значительной заболеваемостью и смертностью. У многих новорожденных развивается сердечно-сосудистая нестабильность; недоношенные дети особенно уязвимы из-за особенностей сердечно-сосудистой системы и ее резервов.

Цель данного исследования – осветить патофизиологические механизмы, связанные с нарушением гемодинамики при внутриутробном инфицировании, представить результаты клинических исследований, основанных на ретроспективном исследовании, выявить закономерности для углубленного понимания взаимосвязи данных патологических состояний для изучения способов более предметной их коррекции.

Существует большая вариативность проявлений внутриутробного инфицирования у новорожденных детей, в частности недоношенных. К таким патологиям относятся врожденная инфекция, пневмония, сепсис, некротизирующий энтероколит, менингит и пр. Лабильная система гомеостаза данной категории пациентов имеет тонкую организацию, которую необходимо поддерживать искусственно разновекторно, поскольку одна патология неминуемо запускает каскад нарушений в раз-

ных системах функционирования организма. Самой первой и частой реакцией является дестабилизация гемодинамики. Сама по себе гемодинамика у недоношенных детей имеет несовершенную и незрелую систему саморегуляции, требующую коррекции изолировано. Таким образом, мероприятия, направленные на поддержание работы сердечно-сосудистой системы, их агрессивность, продолжительность и характер напрямую зависят от тяжести инфекции и ответа на ее лечение.

Механизмы сердечно-сосудистой дисфункции

Воспаление. Пути воспалительного ответа организма, активируемые при инфекционном процессе, могут непосредственно влиять на сосудистый тонус и сердечную функцию, а также играть критическую роль в определении клинической гемодинамической картины. Ответ пациента вызывает активацию иммунной системы и эндотелиальный ответ. В естественном состоянии эндотелий и его компоненты выполняют множество функций, включая барьерную функцию и вазомоторную регуляцию. Выброс медиаторов воспаления при сепсисе может нарушить целостность эндотелиальной стенки [1]; последующая эндотелиальная негерметичность вызывает смещение жидкости во внесосудистые простран-

ства, снижая объем циркулирующей крови, а затем и преднагрузку сердца. Воспаление также может нарушать гликокаликс эндотелия, высвобождая монооксид азота (NO) и эндотелин, два основных медиатора сосудистого тонуса, что приводит к изменению притока крови к органам [1].

Кроме того, когда противовоспалительные пути при инфицировании не противодействуют должным образом провоспалительным механизмам, может возникнуть дисрегулируемое воспаление или синдром системного воспалительного ответа (СВО), вызывающий дополнительное нарушение микроциркуляторной перфузии и доставки кислорода. Хотя у новорожденных вырабатывается относительно меньше воспалительных цитокинов по сравнению со взрослыми [2], СВО может осложнить клиническое течение у недоношенных новорожденных, таким образом, можно допустить, что незрелость иммунной системы в особенности у недоношенных, ее реактивность в плане лабораторных маркеров воспаления не всегда способна адекватно отвечать степени инфекционного поражения организма, тем самым в меньшей степени влияя на гемодинамический статус.

Гормональное влияние

Кроме активации иммунитета инфицирование вызывает реакции эндокринной системы, обусловленные выбросом катехоламинов и прочих гормонов. Наиболее изучены вазопрессин и кортизол.

Катехоламины. Бактерии или продукты их жизнедеятельности запускают механизмы высвобождения эндогенных катехоламинов. В свою очередь катехоламины оказывают противовоспалительное действие, подавляя выработку провоспалительных цитокинов и усиливая высвобождение противовоспалительных цитокинов. Зачастую эффект катехоламинов бета-адренергический, но может отмечаться и альфа-адренергическая активность.

Вазопрессин. Вазопрессин (антидиуретический гормон) играет важную роль при тяжелом инфицировании и катехоламиновой гипотензии. Несмотря на то, что данный вопрос мало исследован, вазопрессин все чаще используют при гипотонии как дополнительный способ терапии данного состояния.

Кортизол. Кортизол крайне важен для поддержания гомеостаза, в особенности в условиях физиологического стресса, но существуют исследования, отражающие наличие надпочечниковой недостаточности у недоношенных новорожденных, что и ограничивает синтез кортизола [3]. Недоношенные дети, нуждающиеся в вазопрессорной терапии, демонстрируют более низкий уровень кортизола.

Роль почки в гемодинамических сдвигах. Адекватная функция почек имеет решающее значение для управления сдвигами в балансе жидкости. При инфекциях повреждение почек может происходить как за счет изменения перфузии, так и за счет прямого повреждения канальцев. Считается, что повреждение почек в результате повреждения канальцев связано с провоспалительными цитокинами, которые фильтруются через гломерулярный аппарат и оказывают прямое воздействие на проксимальные канальцы [4].

Влияние респираторного компонента на гемодинамический статус

При врожденном инфицировании часто отмечается дыхательная недостаточность в той или иной степени выраженности, зачастую это связано с легочной гипертензией, при которой нарушается перфузионно-вентиляционное соотношение, либо с развитием респираторного дистресс-синдрома, что связано с альвеолярными и интерстициальными нарушениями. Это различие имеет решающее значение для оптимизации лечения; стратегии снижения давления в легочной артерии основные при остром кризе легочной гипертензии, в то время как при РДС типичные стратегии включают экзогенный сурфактант. Считается, что связанная с сепсисом острая легочная гипертензия возникает в результате чрезмерной продукции вазоконстрикторных медиаторов, таких как эндотелины [5].

Управление гемодинамической дисфункцией. Выбор вазоактивных препаратов

Если отмечается гипотония или ухудшение перфузии органов, необходимо рассмотреть стратегии, направленные на улучшение системного кровотока. Первоначальная реанимация обычно сопряжена с введением жидкости, хотя это и должно быть рациональным,

ввиду низкой способности недоношенных детей адаптироваться к внезапным изменениям условий нагрузки. Если низкая перфузия органов сохраняется, начинают вводить кардиотонические и вазоактивные препараты. Вазопресоры обычно назначают в первую очередь; хотя в настоящее время не существует убедительных доказательств, которыми можно руководствоваться при выборе первичного препарата у новорожденных. Дофамин наиболее часто используемый вазопресор в отделении интенсивной терапии и, как было показано, безопасен и эффективен для повышения АД при гипотонии раннего неонатального периода [6]. Было показано, что применение норэпинефрина повышает АД, сердечный выброс и региональный кровоток [7]. Педиатрическая версия руководства Surviving Sepsis рекомендует норадреналин, а не допамин, в качестве вазопресора первой линии (слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Материалы и методы. В рамках диссертационной работы проводится ретроспективное исследование, мы обследовали медицинские карты стационарных пациентов, находившихся на лечении в отделении неонатальной реанимации ($n = 57$). Критериями включения в исследование являлись: недоношенность 25–34 недели, внутриутробное инфицирование (проявление инфекции в первые 72 часа жизни; клинические диагнозы: врожденная инфекция, специфичная для перинатального периода, врожденная пневмония, бактериальный сепсис новорожденного), нуждаемость в кардиотонической и/или вазопресорной поддержке (дофамин как препарат первой линии, адрена-

лин при необходимости, как препарат второй линии), наличие артериального сосудистого доступа (золотой стандарт мониторинга инвазивного артериального давления). Деадаптация кровообращения чаще проявляется в виде гипотонии, когда компенсаторные механизмы подавлены или отсутствуют, поэтому каждый пациент находился под постоянным кардио-респираторным мониторингом. В нашем исследовании все дети начинали получать кардиотоническую поддержку в первые 80 минут (45–82) после рождения. При рождении у каждого пациента исследовалась кровь на наличие инфекционных маркеров (прокальцитонин, С-реактивный белок, лейкоцитарная формула (нейтрофильный индекс в т.ч.), тромбоциты, белковые фракции). Повторно анализы крови проводились на 2–3-и сутки и на 4–7-е сутки. Все пациенты получали антибиотики широкого спектра действия (защищенные пенициллины + аминогликозиды) с первых суток жизни до получения результатов бактериологических посевов с обнаружением возбудителя и с дальнейшим подбором точечной терапии.

Полученные данные (база формировалась в компьютерной программе «Microsoft excel») проанализированы с помощью программного кода на языке «Phyton» в рамках библиотеки «Pandas», для визуализации использованы библиотеки «Seaborn» и «Matplotlib».

Результаты и их обсуждение. В результате нашей работы выявлена прямая корреляция выраженности клинко-лабораторных проявлений инфекционного процесса с длительностью и интенсивностью проведения кардиотонической терапии. Однако незрелость

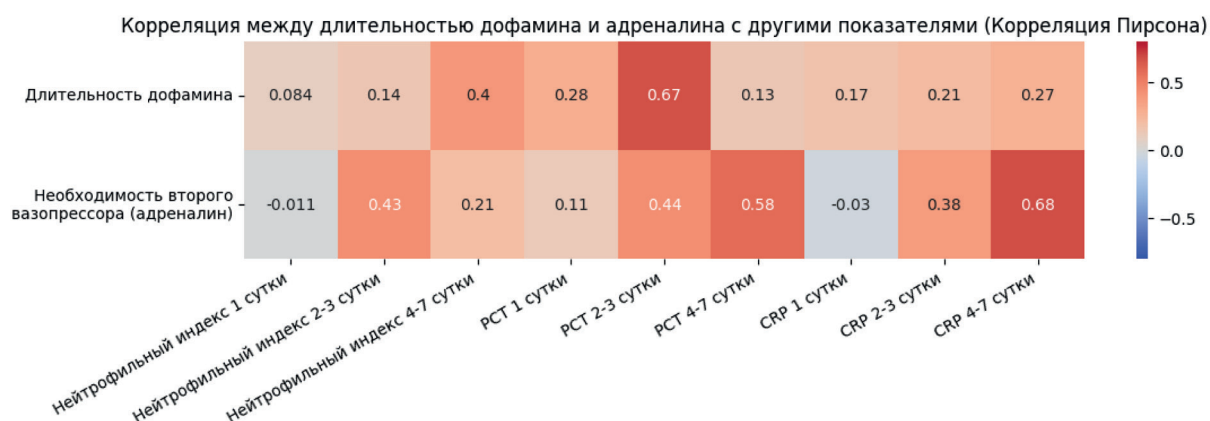


Рис. 1. Матрица корреляции Пирсона между длительностью дофамина и адреналина (при его необходимости) и маркерами воспаления

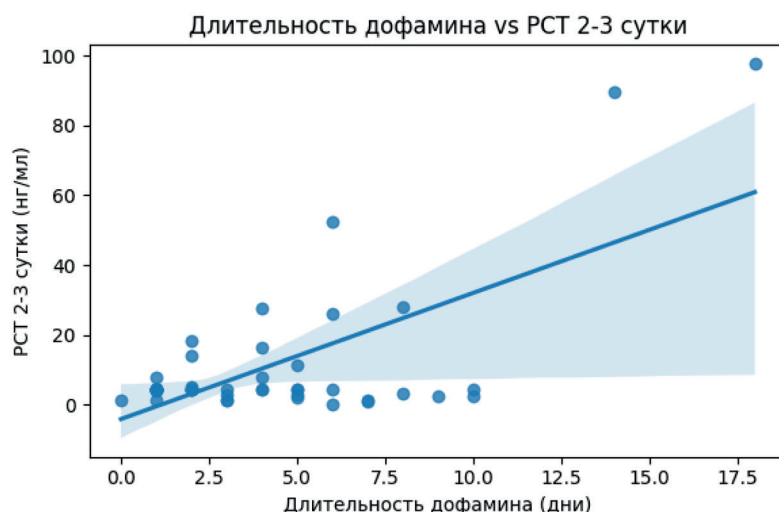


Рис. 2. График зависимости длительности применения дофамина (сутки) от уровня прокальцитонина (нг/мл) на 2-3-е сутки

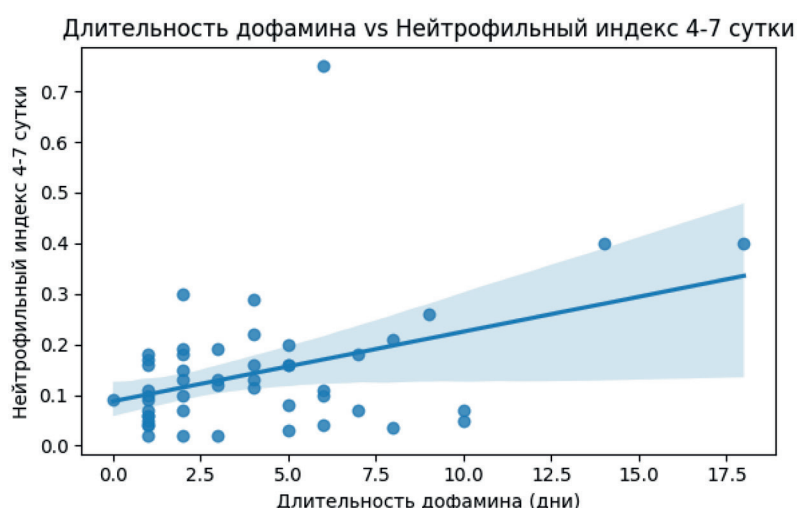


Рис. 3. График зависимости длительности применения дофамина (сутки) от уровня нейтрофильного индекса на 4-7-е сутки

иммунной системы недоношенных детей провоцирует сниженную реактивность ответа организма на инфекционную угрозу, что показано на рис. 1 (корреляция Пирсона). На данной матрице отражена нарастающая корреляция пролонгированности кардиотонической терапии от выраженности инфекционных маркеров. Острофазовый белок (PCT) реагирует быстрее и показывает высокие прогностические данные уже на 2–3-е сутки (рис. 2), он дает старт иммунной системе к ответу на бактериальный возбудитель, что приводит к более выраженной корреляционной зависимости несколько отсрочено, это отражено в нарастании корреляционных значений нейтрофильного

индекса и CRP (рис. 3). Однако при тех же показателях маркеров воспаления в более ранние сроки визуализируется высокая корреляция необходимости использования второго вазопрессора (адреналина) и его длительности.

В ходе анализа работы сформированы следующие закономерности:

При длительно сохраняющихся воспалительных маркерах крови продолжительность кардиотонической поддержки соответственно пролонгировалась в сравнении с группой пациентов, воспалительные маркеры которых приходили в рамки нормальных значений в более короткие временные промежутки времени.

Продолжительность кардиотонической терапии

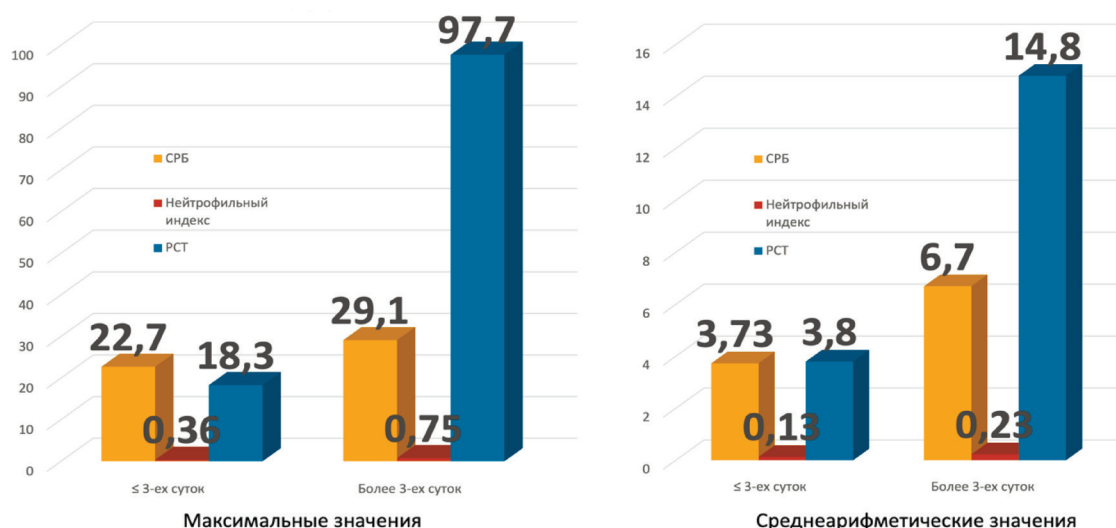


Рис. 4. Диаграммы, отражающие зависимость длительности применения кардиотонической терапии от максимальных (слева) и среднеарифметических значений (справа) воспалительных маркеров (С-РБ, мг/л; нейтрофильный индекс; РСТ, нг/мл)

Прямая зависимость при росте воспалительных маркеров в динамике и необходимости в усилении кардиотонии.

Прямая зависимость при динамическом снижении воспалительных маркеров со снижением и полной отменой кардиотонических и вазопрессорных препаратов.

Для наглядности показателей сформированы диаграммы на рис. 4 и 5.

Заключение. В качестве промежуточного заключения можно выделить следующие постулаты из проведенного анализа:

– Степень тяжести инфекционных процессов независимо от нозологии прямо пропорционально влияет на тяжесть сердечно-сосудистой недостаточности и так уже скомпрометированного незрелого организма недоношенного ребенка.

Дозировки кардиотоников

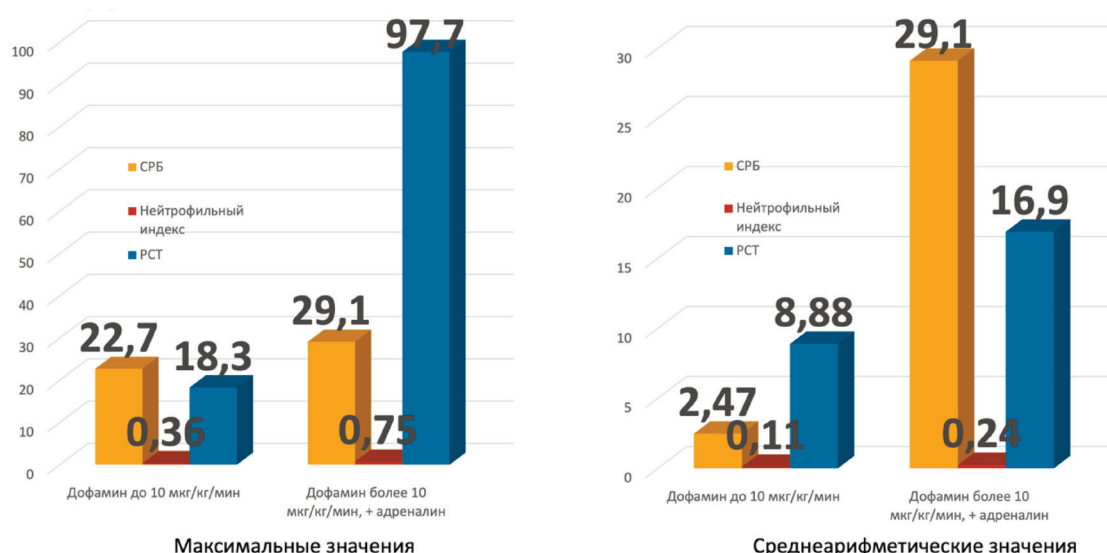


Рис. 5. Диаграммы, отражающие зависимость дозировок кардиотонических и вазопрессорных препаратов от максимальных (слева) и среднеарифметических значений (справа) воспалительных маркеров (С-РБ, мг/л; нейтрофильный индекс; РСТ, нг/мл)

– Наличие воспалительных маркеров и количественное их проявление имеет прямую корреляцию с нуждаемостью и длительностью кардиотонической и вазопрессорной терапии, однако незрелость иммунной системы, и следовательно, неспособность ее реактивного ответа на тяжелое инфекционное поражение не всегда может быть достоверно отражено клиническим и лабораторным статусом пациента.

– Ранняя и рациональная антибиотикотерапия способствует скорейшей нормализации сердечно-сосудистой деятельности.

– Только системный подход в лечении наших маленьких пациентов имеет самые высокие шансы на успех.

Результаты исследования лишь предварительные, требуют более детальной и глубокой проработки, что, собственно, и является дальнейшей целью нашей работы в рамках диссертационного исследования.

Список цитированных источников

1. Nitric oxide production by human monocytes: evidence for a role of CD23 / B. Dugas [et al.] // *Immunology today*. – 1995. – Т. 16. – № 12. – С. 574–580.
2. CD14 receptor expression and lipopolysaccharide-induced cytokine production in preterm and term neonates / H. Bessler [et al.] // *Neonatology*. – 2001. – Т. 80. – № 3. – С. 186–192.
3. Fernandez, E. F. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant / E.F., Fernandez, K.L Watterberg // *J. of Perinatology*. – 2009. – Т. 29. – № 2. – С. 44–49.
4. Zarbock A. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies / A. Zarbock, H. Gomez, J. A. Kellum // *Current opinion in critical care*. – 2014. – Т. 20. – № 6. – С. 588–595.
5. De Jong H. K. The systemic pro-inflammatory response in sepsis / H.K. De Jong, Poll T Van Der, W. J. Wiersinga // *J. of innate immunity*. – 2010. – Т. 2. – № 5. – С. 422–430.
6. Sassano-Higgins S. A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics / S. Sassano-Higgins, P. Friedlich, I. Seri // *J. of Perinatology*. – 2011. – Т. 31. – № 10. – С. 647–655.
7. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? / C. Martin [et al.] // *Chest*. – 1993. – Т. 103. – № 6. – С. 1826–1831.

THE EFFECT OF THE SEVERITY OF INFECTIOUS PROCESSES ON THE DURATION OF CARDIOTONIC AND VASOPRESSOR THERAPY IN PREMATURE NEWBORNS

Belkin A.M.¹, Ustinovich Yu.A.²

^{1,2}*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Republic of Belarus*

The article presents original data obtained in a study conducted as part of a dissertation, which investigated the correlation between the severity of the infectious process caused by intrauterine infection in premature infants with hemodynamic disorders, with the aim of further searching for options for prognosis, medical prevention, and resolution of cascade mechanisms that negatively affect the overall clinical status and long-term clinical manifestations. The study examined the medical records of inpatients who had been treated in the neonatal intensive care unit since birth with a gestational age of 25-34 weeks, with intrauterine infection and cardiovascular failure requiring drug correction. The data obtained show a direct correlation between inflammatory markers and their quantitative manifestation with the need for and duration of cardiotonic and vasopressor therapy.

Keywords: infection; intrauterine infection; hemodynamics; hemodynamic status; cardiotonia; premature newborn.