

Показатели транспорта кислорода у новорожденных с полиорганной недостаточностью

Е.Н. Серебрякова, П.И. Миночкин, Д.К. Волосников, А.Ф. Черепко

Челябинская государственная медицинская академия; Южно-Уральский государственный университет, Челябинск

Indicators of oxygen transport in newborn infants with multiple organ dysfunction syndrome

E.N. Serebryakova, P.I. Minochkin, D.K. Volosnikov, A.F. Cherepko

Chelyabinsk State Medical Academy; South Ural State University, Chelyabinsk

Патофизиология синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных изучена мало. Цель исследования — оценить показатели транспорта кислорода у новорожденных с полиорганной недостаточностью. В исследование были включены 87 новорожденных с полиорганной недостаточностью, у которых на 7-е сутки жизни проведена оценка транспорта кислорода. Определялись индекс оксигенации, доставка кислорода и потребление кислорода, индекс трансформации эритроцитов и коэффициент сферичности эритроцитов, уровень лактата. Установлено, что нарушение газотранспортной функции эритроцитов у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности приводит к неадекватной оксигенации тканей, несмотря на увеличенную доставку кислорода. При оценке транспорта кислорода следует учитывать функциональное состояние эритроцитов. Включение в схемы лечения синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных методов, улучшающих функцию эритроцитов, позволит снизить длительность пребывания новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: новорожденные, полиорганная недостаточность, транспорт кислорода, эритроциты.

The pathophysiology of neonatal multiple organ dysfunction syndrome (MODS) has been insufficiently investigated. The purpose of this investigation was to estimate the indicators of oxygen transport in neonates with MODS. The investigation included 87 neonatal infants with MODS who underwent oxygen transport evaluation on day 7 of life. Oxygenation index, oxygen delivery and consumption, erythrocyte transformation index and sphericity coefficient, and lactate levels were determined. Gas transport dysfunction in the red blood cells of the newborns with MODS was found to result in inadequate tissue oxygenation despite increased oxygen delivery. The functional state of erythrocytes should be taken into account to assess oxygen transport. Incorporation of methods improving the function of erythrocytes into treatment regimens for neonatal MODS will be able to reduce the length of stay in neonatal intensive care units.

Key words: newborn infants, multiple organ dysfunction syndrome, oxygen transport, red blood cells.

Патофизиология синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных изучена мало [1, 2]. Оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, системный воспалительный ответ являются основными патогенетическими факторами, инициирующими полиорганную недостаточность у взрослых [3–5]. Известно, что новорожденные дети восприимчивы к оксидативному стрессу [6]. Недоношенность, респираторный дистресс-синдром, асфиксия, неонатальный сепсис способствуют активации оксидативного стресса и системного воспалительного ответа,

являющихся патогенетическими факторами синдрома полиорганной недостаточности [5, 7, 8]. Таким образом, полиорганная недостаточность у новорожденных характеризуется высоким уровнем оксидативного стресса и системным воспалительным ответом. Транспорт кислорода к тканям у новорожденных с полиорганной недостаточностью осуществляется в условиях крайне нестабильного состояния системы гомеостаза, так как нарушена ауторегуляция органов, а применяющиеся методы лечения и мониторинга синдрома полиорганной недостаточности не позволяют в полной мере замещать функции пораженных органов.

Цель настоящего исследования — оценить показатели транспорта кислорода у новорожденных с полиорганной недостаточностью.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 87 новорожденных с полиорганной недостаточностью, поступивших

© Коллектив авторов, 2013

Ros Vestn Perinatol Pediat 2013; 1:13–17

Адрес для корреспонденции: Серебрякова Елена Николаевна — к.м.н., асс. каф. госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии Челябинской государственной медицинской академии 454092 Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Миночкин Павел Иванович — к.м.н., доц. той же каф.

Волосников Дмитрий Кириллович — д.м.н., проф., заведующий той же каф.

Черепко Алия Фаритовна — инженер кафедры оптики и спектроскопии Южно-Уральского государственного университета

454080 Челябинск, пр. Ленина, д. 76.

в раннем неонатальном периоде в отделения реанимации и интенсивной терапии Челябинской детской областной клинической больницы с января по май 2010 г. Критерии включения: недостаточность двух и более систем органов на момент поступления в отделения. Критерии исключения: хромосомные аномалии, смертельный исход в неонатальном периоде.

Оценка транспорта кислорода проведена на 7-е сутки жизни. Для оценки транспорта кислорода рассчитаны индекс оксигенации, доставка кислорода и потребление кислорода, индекс трансформации эритроцитов (ИТ) и коэффициент сферичности (К) эритроцитов, определен уровень лактата. Индекс оксигенации рассчитывали как отношение p_aO_2/FiO_2 , где p_aO_2 — напряжение кислорода в артериальной крови (в мм рт.ст.), FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе. Доставку кислорода (DO_2 , в мл/мин/м²) рассчитывали по формуле:

$$DO_2 = UO \cdot ЧСС \cdot C_aO_2 / ППТ [9],$$

где UO — ударный объем (в мл), определен с использованием эхокардиографического исследования на аппарате «Алока 500» (Япония); $ЧСС$ — частота сердечных сокращений в минуту; C_aO_2 — содержание кислорода в 1 мл артериальной крови (в мл); $ППТ$ — площадь поверхности тела (в м²).

Содержание кислорода в 1 мл артериальной крови C_aO_2 (мл) рассчитывали по формуле:

$$C_aO_2 = 1,36 \cdot Hb \cdot S_aO_2 + 0,003 \cdot p_aO_2 [9],$$

где 1,36 — коэффициент Хьюфнера; Hb — количество гемоглобина (в г/мл); S_aO_2 — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (в %); 0,003 — коэффициент Бунзена; p_aO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови (в мм рт.ст.).

Потребление кислорода VO_2 (в мл/мин/м²) рассчитывали по формуле:

$$VO_2 = UO \cdot ЧСС \cdot (C_aO_2 - C_vO_2) / ППТ [9],$$

где UO — ударный объем (в мл); $ЧСС$ — частота сердечных сокращений в минуту; C_aO_2 — содержание кислорода в 1 мл артериальной крови (в мл); C_vO_2 — содержание кислорода в 1 мл венозной крови.

Содержание кислорода в 1 мл венозной крови C_vO_2 (в мл) рассчитывалось по формуле, аналогичной расчету C_aO_2 :

$$C_vO_2 = 1,36 \cdot Hb \cdot S_vO_2 + 0,003 \cdot p_vO_2 [9],$$

где S_vO_2 — насыщение гемоглобина венозной крови кислородом (в %); p_vO_2 — напряжение кис-

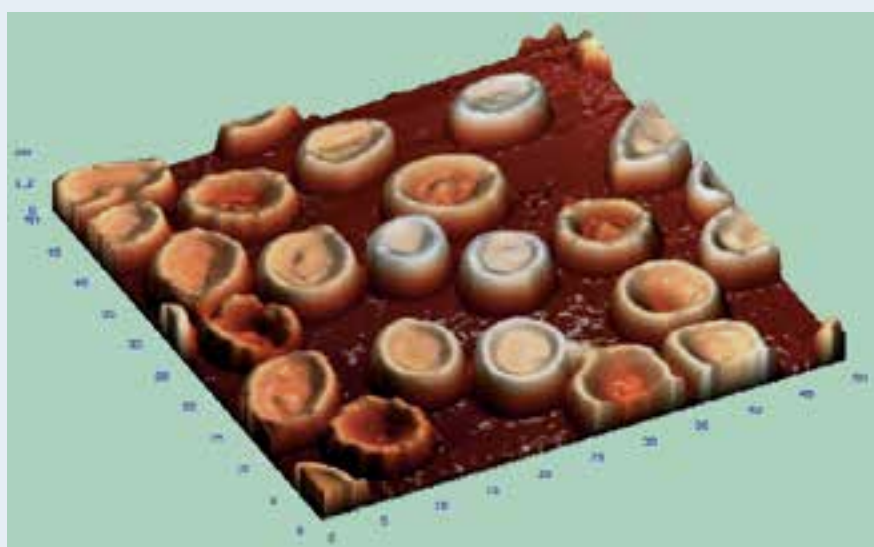


Рисунок. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов новорожденного, 7-е сутки жизни, гестационный возраст 33 нед (основная группа). Область сканирования 50x50 мкм.

лорода в венозной крови (в мм рт.ст.). Определение уровня лактата, содержания гемоглобина, S_aO_2 , p_aO_2 , S_vO_2 , p_vO_2 проводилось на гемоксиметре ABL 800 Flex Radiometer Copenhagen (Дания).

Индекс трансформации эритроцитов рассчитывали как отношение количества эритроцитов с измененной формой к количеству дискоцитов. Морфологию эритроцитов оценивали с использованием световой иммерсионной микроскопии в окрашенных по Романовскому — Гимзе мазках периферической крови. Для расчета коэффициента сферичности эритроцитов было получено трехмерное изображение эритроцитов (см. рисунок), фиксированных на стекле, с использованием атомно-силового микроскопа «SOLVER-PRO» (NT-MDT, Россия). Коэффициент сферичности рассчитывали как отношение толщины эритроцита в его центре к толщине на половине радиуса. Средний коэффициент сферичности эритроцитов рассчитан для 30 эритроцитов в каждом образце.

Тяжесть состояния включенных в исследование новорожденных ежедневно оценивалась в раннем неонатальном периоде по шкале NEOMOD [10]. По тяжести состояния на основании указанной оценки новорожденные были разделены на две группы. Новорожденные ($n=44$) с максимальной оценкой в раннем неонатальном периоде 5 баллов и более составили основную группу. Новорожденные ($n=43$) с максимальной оценкой в раннем неонатальном периоде 4 балла и менее составили группу сравнения.

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов — двустороннего теста Фишера, теста Манна — Уитни. Количественные данные представлены в формате Me (медиана), интерквартильный размах — $UQ-LQ$ (25%–75% проценти-ти).

Таблица 1. Гестационный возраст, масса при рождении, оценка по шкале Апгар, NEOMOD, Me (UQ—LQ), распределение по полу среди обследованных новорожденных

Показатель	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=43)	p
Гестационный возраст, нед	35 (32—38)	34 (31—38)	0,5
Масса при рождении, г	2200 (1830—2970)	2100 (1600—2900)	0,2
Оценка по шкале Апгар, баллы:			
на 1-й минуте жизни	5 (4—7)	5 (4—6)	0,9
на 5-й минуте жизни	6 (5—7)	6 (5—7)	0,4
Оценка по шкале NEOMOD, баллы	6 (5—6)	4 (3—4)	<0,001

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 87 включенных в обследование новорожденных 60 родились до окончания 37-й недели гестации, оценку по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте жизни имели 50 новорожденных, т.е. недоношенность и асфиксия при рождении имели место у большинства обследованных новорожденных. Неонатальный сепсис был диагностирован у 10 из 87 новорожденных. Частота неонатального сепсиса в основной группе новорожденных была выше, чем в группе сравнения (9 и 1 случай соответственно; $p=0,02$). Как показано в табл. 1, новорожденные двух групп были сопоставимы по гестационному возрасту, массе при рождении, полу, отсутствовали значимые различия в оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни.

Новорожденные основной группы имели более выраженные проявления синдрома полиорганной недостаточности. Так, длительность искусственной вентиляции легких в основной группе была выше, чем в группе сравнения, — 13 (11—18) и 5 (2—10) сут соответственно ($p<0,001$). Длительность инотропной поддержки также была выше в основной группе — 10 (7—14) и 3 (0—8) сут соответственно ($p<0,001$). На полном парентеральном питании новорожденные основной группы находились 8 (6—11) сут, новорожденные группы сравнения — 3 (2—5) сут ($p<0,001$). Потребность в кислородной поддержке у детей основной группы имела место в течение 24 (18—28) сут, в группе сравнения — 15 (10—12) сут ($p<0,001$). Переход на полное эн-

теральное питание в основной группе был осуществлен на 25-е (20—29-е) сутки жизни, у новорожденных группы сравнения — на 16-е (12—22-е) сутки жизни ($p<0,001$). Прибавка в массе тела у новорожденных основной группы на 28-е сутки жизни составила 150 (70—250) г, у новорожденных группы сравнения — 240 (170—300) г ($p=0,002$). Таким образом, тяжесть состояния детей в раннем неонатальном периоде оказывала влияние на течение позднего неонатального периода и способствовала увеличению сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В табл. 2 представлены показатели транспорта кислорода в обследованных группах новорожденных. Индекс оксигенации (p_aO_2/FiO_2) в основной группе новорожденных был выше, чем в группе сравнения. Уровень $p_aO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст. на 7-е сутки жизни, свидетельствующий о наличии повреждения легких [11], имели 38 новорожденных из основной группы и 11 новорожденных из группы сравнения ($p<0,001$). Таким образом, оптимальные показатели напряжения кислорода в артериальной крови p_aO_2 в основной группе новорожденных достигались более высоким содержанием кислорода в дыхательной смеси.

Доставка кислорода в основной группе новорожденных была выше, чем в группе сравнения. Увеличение данного показателя было обусловлено гиперкинетическим типом гемодинамики, так как в основной группе новорожденных были выявлены более высокие параметры ударного объема сердца и частоты сердечных сокращений, в то время как значимых

Таблица 2. Показатели транспорта кислорода у обследованных новорожденных

Показатель	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=43)	p
p_aO_2/FiO_2 , мм рт.ст.	254 (211—284)	326 (300—372)	<0,001
DO_2 , мл/мин/м ²	1017 (970—1026)	935 (845—1016)	<0,001
VO_2 , мл/мин/м ²	168 (146—182)	132 (112—152)	<0,001
ИТ	0,75 (0,58—0,96)	0,49 (0,35—0,64)	<0,001
К	0,95 (0,92—0,96), n=18	0,92 (0,87—0,93), n=12	0,02
Лактат, ммоль/л	2,7 (1,8—4,1)	1,6 (1,1—2,5)	<0,001

Примечание. p_aO_2 — напряжение кислорода в артериальной крови (в мм рт.ст.), FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; DO_2 — доставка кислорода; VO_2 — потребление кислорода; ИТ — индекс трансформации эритроцитов; К — коэффициент сферичности эритроцитов.

различий в содержании гемоглобина и насыщении гемоглобина артериальной крови кислородом (S_aO_2) на 7-е сутки жизни не обнаружено.

Потребление кислорода на 7-е сутки жизни в основной группе новорожденных было выше, чем в группе сравнения. Увеличение потребления кислорода характерно для синдрома гиперметаболизма, являющегося одним из патогенетических звеньев синдрома полиорганной недостаточности [12].

Индекс трансформации эритроцитов позволяет оценить способность эритроцитов к газообмену [13]. Более высокие показатели данного индекса у новорожденных основной группы свидетельствуют об увеличении в периферической крови количества эритроцитов аномальной формы, менее способных к оптимальному газообмену. Коэффициент сферичности эритроцитов также является параметром, который количественно характеризует способность эритроцитов к выполнению ими транспортной функции. Этот параметр пропорционален отношению площади поверхности эритроцита к его объему и изменяется в диапазоне от 0,1 до 1,155 [14]. Увеличение коэффициента сферичности до верхнего предела свидетельствует о приобретении эритроцитами сферической формы; чем ниже коэффициент, тем форма эритроцита больше приближена к форме двояковогнутого диска. Коэффициент сферичности в основной группе новорожденных выше, чем в группе сравнения, т. е. способность эритроцитов к газообмену у новорожденных основной группы нарушена в большей степени.

Уровень лактата у новорожденных основной группы был выше, чем в группе сравнения. Концентрацию лактата более 2,1 ммоль/л, указывающую на наличие неадекватной оксигенации тканей, имели на 7-е сутки жизни 32 новорожденных основной группы и 10 новорожденных группы сравнения ($p < 0,001$).

Таким образом, у новорожденных основной группы для создания оптимального напряжения кислорода в артериальной крови требуется более высокая кон-

центрация кислорода в дыхательной смеси вследствие нарушения соответствия вентиляции и перфузии в легких и шунтирования крови, являющихся основными причинами гипоксемии [13]. Более высокие показатели доставки кислорода у новорожденных основной группы обеспечиваются гипердинамической работой сердца, увеличивающей потребность миокарда в кислороде. У новорожденных основной группы потребление кислорода выше, однако более выраженные клинические проявления полиорганной недостаточности и более высокий уровень лактата, чем в группе сравнения, указывают на неадекватную оксигенацию тканей, несмотря на высокие показатели доставки и потребления кислорода. Индекс трансформации и коэффициент сферичности эритроцитов свидетельствуют о нарушении газотранспортной функции эритроцитов у новорожденных основной группы. Неспособность эритроцитов поддерживать форму двояковогнутого диска создает менее оптимальные условия для газообмена и нарушает проходимость эритроцитов через капилляры микроциркуляторного русла, что приводит к шунтированию эритроцитов. В ряде работ показана эффективность обменно-заменных трансфузий у новорожденных с сепсисом — улучшение оксигенации, церебральной гемодинамики, уменьшение тяжести полиорганной недостаточности [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение газотранспортной функции эритроцитов у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности приводит к неадекватной оксигенации тканей, несмотря на увеличенную доставку кислорода. При оценке транспорта кислорода у новорожденных с полиорганной недостаточностью следует учитывать функциональное состояние эритроцитов. Включение в схемы лечения синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных методов, улучшающих функцию эритроцитов, позволит снизить длительность пребывания новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Proulx F., Joyal J.S., Mariscalco M.M. et al. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 1: 12—22.
2. Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшенисов К.В. и др. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных. *Анестезиол и реаниматол* 2008; 1: 11—13. (Aleksandrovich Y.S., Nurmagambetova B.K., Pshenisev K.V. et al. Multiple organ dysfunction syndrome at newborns. *Anesthesiology and resuscitation* 2008; 1: 11—13).
3. Arimori Y., Takahashi T., Nishie H. et al. Role of heme oxygenase-1 in protection of the kidney after hemorrhagic shock. *Int J Mol Med* 2010; 26: 1: 27—32.
4. Carré J.E., Orban J.C., Re L. et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis.

- Am J Res Crit Care Med 2010; 182: 6: 745—751.
5. *Draganov D., Teiber J., Watson C. et al.* PON1 and Oxidative Stress in Human Sepsis and an Animal Model of Sepsis. *Adv Exp Med Biol* 2010; 660: 89—97.
 6. *Nassi N., Ponziani V., Becatti M. et al.* Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int* 2009; 51: 2: 183—187.
 7. *Gitto E., Pellegrino S., Gitto P. et al.* Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* 2009; 46: 2: 128—139.
 8. *Luce W.A., Hoffman T.M., Bauer J.A.* Bench-to-bedside review: Developmental influences on the mechanisms, treatment and outcomes of cardiovascular dysfunction in neonatal versus adult sepsis. *Crit Care* 2007; 11: 5: 228.
 9. *Камкин А., Каменский А.* Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник для студ. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2004; 807. (Kamkin A., Kamensky A. Fundamental and clinical physiology: The textbook for students of the higher school. Moscow: Publishing center «Akademiya», 2004; 807).
 10. *Janota J., Simak J., Stranak Z. et al.* Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci* 2008; 177: 1: 11—17.
 11. *Bernard J.R., Artigas A., Brigham K.L. et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Res Crit Care Med* 1994; 149: 818—824.
 12. *Лейдерман И.Н.* Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы. Вестн интенс терапии 1999; 3: 13—17. (Leyderman I.N. Multiple organ failure syndrome (MOF). Metabolic bases. Messenger of intensive therapy 1999; 3: 13—17).
 13. *Лисовский В. А., Гуц В.Н., Кидалов В.Н.* Трансформация эритроцитов как диагностический тест в клинической практике. Лаб дело 1986; 10: 594—598. (Lisovskij V. A., Gutch V.N., Kidalov V.N. Transformation of erythrocytes as troubleshooting test in clinical practice. Laboratory business 1986; 10: 594—598).
 14. *Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. и др.* Теория и практика микроскопии эритроцита. Томск 2008; 152. (Novitsky V. V., Rjazanceva N. V., Stepovaja E. A. et al. Theory and practice of microscopy of an erythrocyte. Tomsk 2008; 152).
 15. *Tarnow-Mordi W., Isaacs D., Dutta S.* Adjunctive immunologic interventions in neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 2: 481—499.
 16. *Murakami Y., Yamashita Y., Nishimi T. et al.* Changes of cerebral hemodynamics and oxygenation in unstable septic newborns during exchange transfusion. *Kurume Med J* 1998; 45: 4: 321—325.

Поступила 21.07.12