

ПОЛИОРГАННОСТЬ ПОРАЖЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОКСИИ

О.В. Халешкая, Е.М. Козлова, Г.Л. Шунькина, Л.И. Булдынская, Л.В. Шкалова,

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава»,
МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1», г. Н. Новгород

Полиорганность поражения, наряду со снижением pH пуповинной крови, низкой оценкой по шкале Апгар и наличием серьезных неврологических нарушений, является одним из критериев асфиксии по определению Американской академии педиатрии [1]. По данным большинства отечественных и зарубежных авторов лидируют по частоте постгипоксические повреждения центральной нервной системы [2, 3], легких (острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)) [2, 4], почек (постгипоксическая нефропатия вплоть до развития острой почечной недостаточности) [2, 5], сердца (транзиторная ишемия миокарда) [6], кишечника (гемодинамический вариант некротизирующего энтероколита) [2, 7]. Гипоксические повреждения органов могут развиваться одномоментно или последовательно: поражение одного органа влечет за собой нарушение функций другого. Кроме того, при полиорганном поражении подходы к терапии отдельной органной патологии могут быть диаметрально противоположны. Так, изменение параметров вентиляции при респираторном дистресс-синдроме или синдроме аспирации мекония ведет к колебаниям церебральной гемодинамики, применение коллоидных плазмозаменителей для лечения ишемической нефропатии увеличивает нагрузку на поврежденный в результате гипоксии миокард и т. д. В каждом конкретном случае необходимо найти оптимальный баланс «пользы» и «вреда» с учетом полиорганности поражения. Недостаточно изучена и динамика постгипоксических изменений в позднем неонатальном периоде.

Цель исследования – оценить частоту и динамику постгипоксических органных поражений у новорожденных в позднем неонатальном периоде.

Материалы и методы

Обследованы 135 новорожденных (основная группа), перенесших тяжелую перинатальную гипоксию и поступивших на лечение в отделение реанимации и интенсивной терапии МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1» на первой неделе жизни. Основным диагнозом при поступлении было тяжелое перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза и/или синдром дыхательных расстройств. Диагноз выставлялся в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [3, 7]. Критериями исключения из исследования было наличие врожденных пороков развития и манифестных инфекций при поступлении в стационар. В исследование также не включались дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Всем

детям основной группы проводилась искусственная вентиляция легких в роддоме и/или стационаре.

Обследование проводилось в динамике: при поступлении (для детей, поступивших на 1-3-и сутки жизни), на 4-7-й день, 10-14-й и в конце неонатального периода (25-28 день жизни). Наряду с мониторингом жизненно важных функций, клиническим осмотром в динамике, стандартным лабораторным и инструментальным обследованием проводилось углубленное изучение ряда биохимических показателей: уровня сывороточного креатинина с расчетом его клиренса по формулам Шварца и Баррата и традиционным методом по Ван-Слайку, активности аланин- (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), псевдохолинэстеразы (ХЭ), общей креатинфосфокиназы (КФК) и сердечной ее фракции (КФК-МВ), уровня общего и ионизированного кальция и фосфатов крови, а также уровня креатинина, фосфатов, кальция, бикарбонатов, натрия, калия и активности ЩФ, ХЭ и ГГТ мочи. Части детей в динамике проводилось электрокардиографическое и эхокардиографическое обследование.

Группу сравнения составили 72 новорожденных, перенесших гипоксию средней степени тяжести и проходивших лечение в отделении патологии новорожденных.

Группу контроля составили 16 практически здоровых детей.

Кроме того, проводился анализ данных патологоанатомического (макро- и микроскопического) исследования 35 умерших детей, перенесших тяжелую гипоксию. Из них 16 детей погибли на первой неделе жизни, 12 новорожденных умерли в возрасте от 8 до 17 дней, 7 пациентов – в конце первого – начале второго месяца жизни.

Статистическая обработка проводилась с использованием лицензионной программы Stadia 6.0. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и их обсуждение

При обследовании на 4-7-е сутки жизни все 135 пациентов основной группы имели тяжелое перинатальное поражение ЦНС и синдром дыхательных расстройств.

Среди проявлений поражения ЦНС преобладали синдром угнетения (84% детей), гипертензионный (10%) и судорожный (6%) синдромы. Практически все дети имели признаки вегетовисцеральных дисфункций (преобладали проявления со стороны желудочно-кишечного тракта и симптомы, связанные с нарушениями периферического кровообращения).

К концу первого месяца жизни у всех 135 детей по-прежнему

отмечались проявления перинатального поражения ЦНС. Однако произошла трансформация синдромов. Ведущим в конце неонатального периода являлся синдром двигательных нарушений (64%), 24% детей имели признаки внутричерепной гипертензии, гидроцефальный синдром развился у 4%, судорожный синдром оставался ведущим у 3% новорожденных, синдром вегетовисцеральных нарушений стал основным у 5% пациентов.

Поскольку из исследования были исключены дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела и в связи с перенесенной тяжелой гипоксией, мы рассценили дыхательные расстройства как проявления острого респираторного дистресс-синдрома (синдрома дыхательных расстройств «взрослого типа»). Течение острого периода осложнилось развитием вентилятор-ассоциированной пневмонии у 15% детей. Диагноз «бронхолегочной дисплазии», согласно современным критериям, мог быть выставлен к концу первого месяца жизни 19% новорожденных.

Следующим по частоте в раннем неонатальном периоде было поражение почек, отмеченное у 76% детей. Диагноз ишемической нефропатии I ст. (59%) ставился по критериям, предложенным Е.Н. Байбариной (снижение диуреза менее 1 мл/кг/час, повышение уровня сывороточного креатинина более 88 мкмоль/л). Наличие острой почечной недостаточности (ОПН) констатировалось при повышении уровня сывороточного креатинина более 110 мкмоль/л (отмечалось у 17% детей). Как правило, диурез также был снижен. При этом у подавляющего большинства новорожденных ОПН была прerenальной, проявления ее купировались на фоне адекватной инфузионной терапии в течение 12-24 часов. Лишь у 2% детей правомочным был диагноз ренальной ОПН. Почечная недостаточность являлась результатом пролонгированной ишемии почек.

В динамике у детей увеличивался диурез, снижался уровень креатинина, однако нарастали изменения, характерные для поражения канальцевого эпителия (у 79% детей). При этом увеличивалось количество детей, имевших повышенную активность ГГТ – маркера поражения канальцевого эпителия, активность же фермента в среднем не менялась за счет уменьшения колебания значений (таблица 1). Данные изменения не сопровождалось повышением уровня сывороточного креатинина и мочевины. По нашему мнению, это свидетельствует о присоединении токсического поражения почек на фоне исходного гипоксического вследствие высокого уровня эндогенной интоксикации и массивной медикаментозной нагрузки. Большинство препаратов, применяемых при лечении пациентов, перенесших тяжелую гипоксию, выделяется почками в неизмененном виде. При использовании нескольких препаратов риск потенциально нефротоксического их действия увеличивается. Поэтому при назначении лечения необходимо избегать необоснованной полипрагмазии.

Признаки транзиторной ишемии миокарда имели около 60% детей (изменения зубца Т и сегмента ST в грудных отве-

дениях, незначительное снижение сократительной функции миокарда). Изученные в динамике у 30 детей эхо- и электрокардиографические показатели продемонстрировали быструю положительную динамику у всех детей. Состояние улучшалось на 10-14-й день, показатели практически нормализовались к концу неонатального периода.

При исследовании функционального состояния печени были выявлены следующие закономерности. Повышение трансаминаз (АлАТ, АсАТ) в конце первой недели жизни отмечалось у 23% детей, что, по-видимому, связано с воздействием гипоксии на клеточные мембраны. В дальнейшем проявлений цитолиза у детей не отмечалось, но у 46% детей было выявлено повышение активности гамма-глутамилтрансферазы крови – маркера холестаза. Так как при этом у большинства детей не происходило увеличения уровня прямого билирубина, данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Возможно, повышение активности ГГТ свидетельствует об особенностях обмена глутатиона в восстановительном периоде.

Постгипоксическое поражение кишечника манифестирует на первой неделе жизни как гемодинамический вариант некротизирующего энтероколита (НЭК). I степень (подозрение на энтероколит) имели 18% новорожденных, поступивших на лечение в ОРИТ, II степень была диагностирована у 6% детей, 2 ребенка были прооперированы по поводу осложненного энтероколита (перфорация кишечника).

Таблица 1. Динамика активности гамма-глутамилтрансферазы мочи (МЕ/мг креатинина) у детей разных групп в течение первого месяца жизни

Группа	4-7-е сутки	25-28-е сутки	Статистика
Основная	105,59±125,25	119,47±75,95	F=0,152: p=0,699
Сравнения	64,13±36,84	68,31±28,63	F=0,150: p=0,699
Контрольная	83,06±64,95	нет данных	
Статистика	F=3,381; p=0,038	F=5,231: p=0,031	

Таблица 2. Динамика органной патологии в течение первого месяца жизни (% детей с выявленной патологией)

Орган/система	4-7-е сутки	25-28-е сутки	Статистика
Центральная нервная система	100	100	p=1,00
Бронхолегочная система	100 (ОРДС)	19 (БЛД)	$\chi^2=132,794$; p=0,000
Сердце	60 (транзиторная ишемия миокарда)	0	$\chi^2=82,881$; p=0,000
Почки	76 (ишемическая нефропатия, ОПН)	79 (гипоксическая нефропатия)	$\chi^2=0,113$; p=0,735
Желудочно-кишечный тракт	24 (НЭК)	50 (лактазная недостаточность, дисбиоз)	$\chi^2=13,406$ p=0,000

К концу первого месяца жизни те или иные формы дисфункции кишечника (в виде неустойчивого стула, метеоризма и т. п.) имели около 50% обследованных детей. Необходимо отметить, что данные изменения развивались на фоне вегетовисцеральных нарушений, длительной антибактериальной терапии, холестаза и вынужденного перевода на адаптиро-

ванные смеси (сохранить грудное вскармливание удалось лишь у четверти пациентов).

Динамика органных проявлений в течение первого месяца жизни представлена в таблице 2.

Выраженность органных нарушений у большинства выживших новорожденных со временем убывает и развивающиеся к концу первого месяца расстройства, как правило, жизни пациента не угрожают. Чаще других к инвалидности ребенка приводят поражения нервной системы (олигофрения, ДЦП, эпилепсия, гидроцефалия). Однако и повреждения других органов и систем могут привести к развитию хронической патологии (хронический обструктивный бронхит, интерстициальный нефрит и т. д.).

На следующем этапе мы проанализировали данные патологоанатомического исследования у погибших детей.

У всех 35 умерших новорожденных отмечалась полиорганность поражения – признаки гипоксического повреждения головного мозга, легких, сердца, почек, кишечника, печени.

При этом наиболее четкая морфологическая этапность процесса отмечалась со стороны легких и почек. При исследовании других органов были выявлены неспецифические дистрофические изменения, нарушения микроциркуляции.

При анализе данных гистологического исследования легких у всех детей была выявлена этапность, характерная для формирования бронхолегочной дисплазии: деструкция эпителия, интерстициальный отек на 4-7-й день жизни; признаки облитерирующего бронхиолита – на 2-3-й неделе жизни и, наконец, проявления интерстициального и перибронхиального фиброза, участки эмфиземы – в конце первого – начале второго месяца жизни. Все дети находились на аппаратной вентиляции и с конца третьей недели жизни имели клинические и рентгенологические признаки бронхолегочной дисплазии.

Изменения в почках на первой неделе жизни характеризовались наличием признаков нарушения микроциркуляции, дистрофических изменений канальцев, на второй неделе проявления поражения канальцев нарастали, появлялись участки некроза. К концу первого месяца жизни у 3 детей из 7 отмечались проявления интерстициального нефрита, у 3 – некротический нефроз. Только у одного ребенка не было грубых изменений. Клинически у всех детей отмечались проявления ренальной формы ОПН, в течение суток и более перед наступ-

лением смерти диурез был резко снижен вплоть до полной анурии.

Таким образом, данные патологоанатомического исследования четко демонстрировали полиорганность поражения и этапность формирования патологии в течение первого месяца жизни.

Выводы

- полиорганность поражения свойственна всем детям, перенесшим тяжелую перинатальную гипоксию, при этом в раннем неонатальном периоде частота поражения органов и систем убывает в следующем порядке: ЦНС, легкие, почки, сердце, желудочно-кишечный тракт;
- для позднего неонатального периода характерна динамика патологического процесса, которая выражается в постепенной компенсации состояния или трансформации заболевания (синдрома);
- на течение патологического процесса, кроме тяжести перенесенной гипоксии, влияют наличие постнатального онтогенеза (центральная нервная система) и интенсивность ятрогенных воздействий (легкие, почки, желудочно-кишечный тракт);
- при назначении терапии детям, перенесшим тяжелую перинатальную гипоксию, следует учитывать ведущую роль гемодинамических расстройств в раннем неонатальном периоде, метаболических нарушений и инфекционных осложнений на 2-4-й неделе жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 4th ed Elk Grove Village, IL, AAP/ACOG, 1997
2. Marthin-Ancel Ana, Garna-Alix Alfredo, Gayb Fernando Cabacas Francisco, Burgueros Margarita, Quero Josy Multiple organ involvement in perinatal asphyxia // J Pediatr 1995 vol 127 Number 5 P 786-93
3. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных // Методические рекомендации РАСПМ – Москва, 1999
4. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) // Методические рекомендации РАСПМ. – Москва, 2007
5. Байбарина Е.Н. Нарушения функций почек при критических состояниях у новорожденных детей // Автореферат... докт. мед. наук. – Москва, 1999.
6. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. – Н. Новгород: изд-во НГМА, 2001 г. – 188 с.
7. Тактика ведения детей с хирургической патологией в условиях родильного дома // Методические рекомендации РАСПМ. – Москва, 2005.