

Абдурахмонова Д.Р.

Ассистентка кафедры Анестезиологии-реаниматологии

и неотложной медицинской помощи

Андижанский государственный медицинский институт

ЗНАЧИМОСТЬ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЁННЫХ

В данной работе проанализированы ключевые антенатальные, интранатальные и постнатальные факторы риска, влияющие на формирование синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у новорождённых. Подчёркнута значимость оценки вероятности неблагоприятного исхода (включая летальность) с использованием средней гармонической величины (СГВ). Установлена чёткая взаимосвязь между числом систем организма, вовлечённых в СПОН, и риском смерти. Выявлено, что поздний перевод новорождённых на искусственную вентиляцию лёгких при развитии острой дыхательной недостаточности значительно ухудшает прогноз.

Цель исследования - заключалась в повышении точности прогноза развития полиорганной недостаточности на основе оценки влияния перинатальных факторов риска.

Материалы и методы. Исследование представляло собой наблюдательный, поперечный и ретроспективный анализ 267 историй болезни доношенных новорождённых, проходивших лечение в ОРИТН Андижанского детского многопрофильного медицинского центра.

Результаты. В результате проведенных исследований было показано, что такие осложнения беременности, как тяжелая фетоплацентарная недостаточность (ФПН), угроза прерывания беременности, внутриутробная задержка развития плода (ЗВУР), тяжелый гестоз, многоводие, и осложнения родов - острая гипоксия плода, обвитие пуповиной, слабость родовой деятельности, клиническое несоответствие размеров плода размерам таза матери, повышают риск развития полиорганной недостаточности у новорожденных. Кроме того, предложенный показатель сочетанной патологии (ПСП) беременности, родов информативен и позволяет прогнозировать развитие СПОН у новорожденных, хорошо коррелируя с количеством органов, вовлеченных в синдром полиорганной недостаточности. Анализируя постнатальные факторы риска развития СПОН было выявлено, что отсроченное начало респираторной терапии при острой дыхательной недостаточности (ОДН) является основным фактором риска

смерти новорожденных, независимо от первичного поражения, повышая число органов, вовлеченных в полиорганную недостаточность.

Ключевые слова: патология беременности; патология родов; перинатальные факторы риска развития СПОН; гипоксия; асфиксия; острая дыхательная недостаточность; искусственная вентиляция легких; новорожденные дети; синдром полиорганной недостаточности.

THE IMPORTANCE OF PERINATAL RISK FACTORS IN PREVENTING THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME IN NEWBORNS

This study analyzes key antenatal, intranatal, and postnatal risk factors influencing the development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in newborns. The importance of assessing the probability of an adverse outcome (including mortality) using the harmonic mean (HMS) is emphasized. A clear correlation is established between the number of body systems involved in MODS and the risk of death. It is found that delayed initiation of mechanical ventilation in newborns with the development of acute respiratory failure significantly worsens the prognosis.

Purpose of the study was to improve the accuracy of predicting the development of multiple organ failure by assessing the influence of perinatal risk factors.

Materials and methods. The study was an observational, cross-sectional, and retrospective analysis of 267 case records of full-term newborns treated in the NICU of the Andijan Children's Multidisciplinary Medical Center.

Results. The studies have shown that pregnancy complications such as severe fetoplacental insufficiency, threatened termination of pregnancy, intrauterine fetal retardation, severe gestosis, polyhydramnios, and birth complications such as acute fetal hypoxia, cord entanglement, weak labor activity, clinical mismatch between the fetus and the mother's pelvis increase the risk of multiorgan failure in the newborn. In addition, the proposed index of combined pregnancy and delivery pathology is informative and makes it possible to predict the development of multiple organ failure syndrome in newborns, correlating well with the number of organs involved in multiple organ failure syndrome. Analyzing postnatal risk factors for the development of multiple organ failure syndrome, it was found that delayed start of respiratory therapy in acute respiratory failure is a major risk factor for neonatal death, regardless of the primary lesion, increasing the number of organs involved in multiple organ failure.

Key words: pregnancy pathology; labor pathology; perinatal risk factors for SIDS; hypoxia; asphyxia; acute respiratory failure; artificial ventilation; newborn

babies; multiple organ failure syndrome

Несмотря на современные достижения акушерства и неонатологии, патология беременности и родов оказывают существенное влияние на состояние плода и новорожденного ребенка. Так, обострение хронических заболеваний и возникновение патологии в период беременности и родов приводят к нарушениям в системе «мать – плацента – плод», к гемодинамическим нарушениям с развитием хронической и/или острой гипоксии плода и асфиксии новорожденного. И именно гипоксия плода и асфиксия новорожденного являются основными факторами риска развития критических состояний раннего неонатального периода, из которых наиболее значимым и неблагоприятным является синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [1-3].

Прогноз и исход лечения СПОН определяются не столько этиологической причиной (родовая травма, холодовой стресс, инфекционный процесс, сепсис, асфиксия, декомпенсация при врожденных пороках развития (ВПР) и др.), сколько тяжестью перенесенной гипоксии, а также уровнем и своевременностью оказания медицинской помощи [4-8].

Между тем, остаются мало изученными вопросы влияния наиболее значимых перинатальных факторов и осложнений на развитие СПОН у новорожденных [9-12]. Кроме того, требует уточнения влияние своевременности проведения респираторной терапии на течение и исходы СПОН у новорожденных.

Цель исследования - повысить точность прогнозирования развития полиорганной недостаточности на основе изучения перинатальных факторов риска у новорожденных.

Материалы и методы исследования. В работе проведен наблюдательный, поперечный, ретроспективный анализ 267 историй болезней доношенных новорожденных, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) Андиганского детского многопрофильного медицинского центра.

Новорожденные, у которых в последующем сформировался СПОН, находились в критическом состоянии. Все дети получали лечение с обязательным включением продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Из общего числа новорожденных ($n = 267$) были сформированы группы детей с первичным поражением центральной нервной системы (ЦНС), группа I ($n = 195$), и с первичным поражением легочной системы, группа II ($n = 72$). Кроме того, анализ проведен в группах в зависимости от исхода заболевания - в группах умерших и выживших детей. Для отражения многофакторности перинатальной патологии было изучено состояние здоровья матерей: возраст, социальный статус, акушерский анамнез, осложнения беременности и родов.

Изучались данные анамнеза, клинического, неврологического

обследований, лабораторных и электрофизиологических методик исследований. Периодичность регистрации данных обследования больных представлена результатами трех этапов: при их поступлении в ОРИТН, на 3-4 сутки лечения и при переводе новорожденных детей из ОРИТН.

Для диагностики СПОН у новорожденных в критическом состоянии использовались методы оценки органных дисфункций по критериям, предложенным L. Doughty et al., 1996 (табл. 1).

Критерий кишечной недостаточности определялся по невозможности проведения энтерального и длительности парентерального питания.

Таблица 1

Дисфункции	
Респираторная	Необходимость в вентиляторной поддержке
Сердечная	САД<5перцентиля или необходимость в вазопрессорах
Почечная	Диурез <1мл/кг/ч более 8 часов
Печеночная	Билирубин в крови > 1мг/кг
ЦНС	Менее 12 баллов по шкале Глазго
Гематологическая	Тромбоциты < 100 000 клеток на 1 мл, протромбиновое время и ЧТВ>нормы в1,5 раза

Критерии органных дисфункций

Обработка полученных результатов осуществлялась методами вариационной статистики, учитывающими эффекты множественных сравнений, по параметрическим и непараметрическим критериям. Статистическая значимость различий средних величин определялась по критерию Стьюдента, в парных группах - по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони, величин, выраженных в процентном соотношении - с помощью Z-критерия. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Расчеты вероятного риска летального исхода в изученных группах осуществлялись по формуле, которая изложена в монографиях Е.В. Гублера (1990), А.Н. Шмакова с соавт. (2007), с последующим определением средней гармонической величины (СГВ).

Результаты исследования и обсуждение. В результате проведенного анализа установлено, что, несмотря на молодой возраст матерей ($24,4 \pm 0,32$ года), число возрастных первобеременных (старше 28 лет) составляло значительную долю - 26,9 %. Средний срок гестации составил $39,3 \pm 0,10$ недель. Социальный статус большинства матерей - неработающие женщины - 49,6 %.

Выявлены наиболее частые осложнения и заболевания в периоде беременности и родов: тяжелая ФПН у 57,0 %, угроза прерывания беременности - у 36,0 %, анемия средней степени тяжести - у 27,0 %, ЗВУР плода - у 32,5 %, тяжелые гестозы - у 23,2 %, многоводие - у 15,7 % женщин и острая гипоксия плода - у 77,2 %, обвитие пуповиной и ее патология - у

31,8 %, слабость родовой деятельности - у 19,5 %, клиническое несоответствие размеров плода размерам таза матери - у 14,9 %, аномалии предлежания и положения плода - у 6,4 % женщин.

Наличие у женщин сочетания различных заболеваний и осложнений в течение беременности и родов позволило предложить показатель сочетанной патологии (ПСП). ПСП - это среднее число осложнений, приходящееся на одну женщину в период беременности или родов. ПСП в период беременности для матерей составил $2,1 \pm 0,06$, ПСП в период родов - $2,7 \pm 0,09$. Корреляционный анализ между ПСП беременности и количеством органов, вовлеченных в СПОН, для группы умерших детей выявил умеренную корреляционную связь ($r = 0,48$; $P = 0,003$).

Женщин, не обследованных и не наблюдавшихся в женских консультациях в период беременности, было 35 (13,1 %). Однако факт отсутствия наблюдения беременной в женской консультации не означал отсутствие у нее соматической и/или акушерской патологии, что подтверждали данные анамнеза и результаты вычисления ПСП, который составил для необследованных матерей при беременности - $2,4 \pm 0,15$, а ПСП в период родов - $2,5 \pm 0,35$. Взаимосвязь между количеством органов, вовлеченных в СПОН, с ПСП беременности у необследованных матерей для группы умерших детей выявила высокую корреляционную зависимость ($r = 0,7$; $P = 0,003$).

Анализ всей группы новорожденных детей показал, что распределение по полу было представлено следующим образом: 56,2 % мальчиков и 43,8 % девочек ($P > 0,05$), средняя масса тела составила $3341 \pm 37,05$ г. Оценка по Апгар на первой, пятой, десятой минутах соответственно составила: 4; 5; 5 баллов ($P < 0,0001$). Установлено, что количество детей, родившихся с оценкой по шкале Апгар менее 6 баллов, было 65,6 %, с оценкой 6-8 баллов - 30,3 %, а с оценкой в 8-10 баллов - 4,1 %. Средние сроки поступления детей в ОРИТН составили $1,9 \pm 0,11$ суток, а средний срок лечения в ОРИТН - $7,2 \pm 0,29$ суток.

Тяжесть состояния новорожденных определялась не только влиянием ante- и интранатальных факторов, но также адекватностью и своевременностью оказания медицинской помощи в постнатальном периоде. В процессе исследования изучены сроки начала ИВЛ от момента появления симптомов острой дыхательной недостаточности в часах, и продолжительность ИВЛ в сутках. Так, в группах новорожденных вышеперечисленные показатели составили: время перевода на ИВЛ - $5,0 \pm 0,55$ часов, а длительность ИВЛ - $4,8 \pm 0,28$ суток.

Выявлено, что наиболее часто СПОН у новорожденных развивался на вторые и третьи сутки после рождения, что подтверждается исследованиями F. Proulx и соавт. [13].

Частота встречаемости органических нарушений у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, составила: церебральная и респираторная недостаточность - в 100 % случаев, почечная - в 74,5%,

кишечная - в 63,3 %, сердечно-сосудистая/кардиоваскулярная недостаточность (ССН) – в 61,8 %, печеночная - в 46,1 % случаев. Была показана зависимость смертности от количества вовлеченных в СПОН органов и систем. По нашим данным, при поражении двух систем не умер ни один ребенок, при вовлечении трех систем процент смертности составил 1,8 %, четырех - 4,2 %, пяти – 39,6%, шести - 71,4 %.

В процессе исследования были изучены сроки начала ИВЛ от появления острой дыхательной недостаточности (ОДН) в часах и продолжительность ИВЛ в сутках. Доказаны более поздние сроки начала ИВЛ ($P < 0,0001$) и меньшая ее продолжительность ($P = 0,006$) для II группы детей. Кроме того, изучили влияние сроков начала ИВЛ на исходы СПОН более детально. Детей разделили на группы: с ранним началом ИВЛ - в первый час развития ОДН; с началом ИВЛ в сроки от 2-6 часов и группу детей, ИВЛ которым была начата позднее 6 часов от появления симптомов ОДН. Таким образом, была проведена попытка обозначить, выявить тот «золотой час», когда перевод на ИВЛ был бы оптимален.

Следует отметить, что во II группе доля новорожденных, ИВЛ которым проводилась в первый час с момента развития ОДН (у 34,0 % выживших и % умерших детей), была значительно меньше, в сравнении с I группой детей (у 72,0 % выживших и 66,7 % умерших детей соответственно), $P < 0,0001$. Это обстоятельство подтверждает предположение о том, что ИВЛ у детей с первичным поражением респираторной системы начинается с опозданием. Используя отношение между частотой встречаемости однотипных критериев (в частности, время перевода на ИВЛ) у умерших и выживших детей для I и II групп, был рассчитан вероятный риск летального исхода по формуле: $V = A/B$, где V - вероятность неблагоприятного исхода; A - априорная вероятность реализации угрозы (критерий в группе умерших детей); B - априорная вероятность ликвидации угрозы (критерий у выживших детей). Риск летальности с расчетом СГВ рассчитан по формуле:

$$\text{СГВ} = 2 \times (V1 \times V2) : (V1 + V2),$$

где $V1$ - показатель вероятного риска летального исхода по изучаемому фактору в группе детей с патологией ЦНС; $V2$ - показатель вероятного риска летального исхода по изучаемому фактору в группе детей с патологией легких (табл. 2). Значения показателей V и СГВ более единицы свидетельствуют о высоком риске летального исхода.

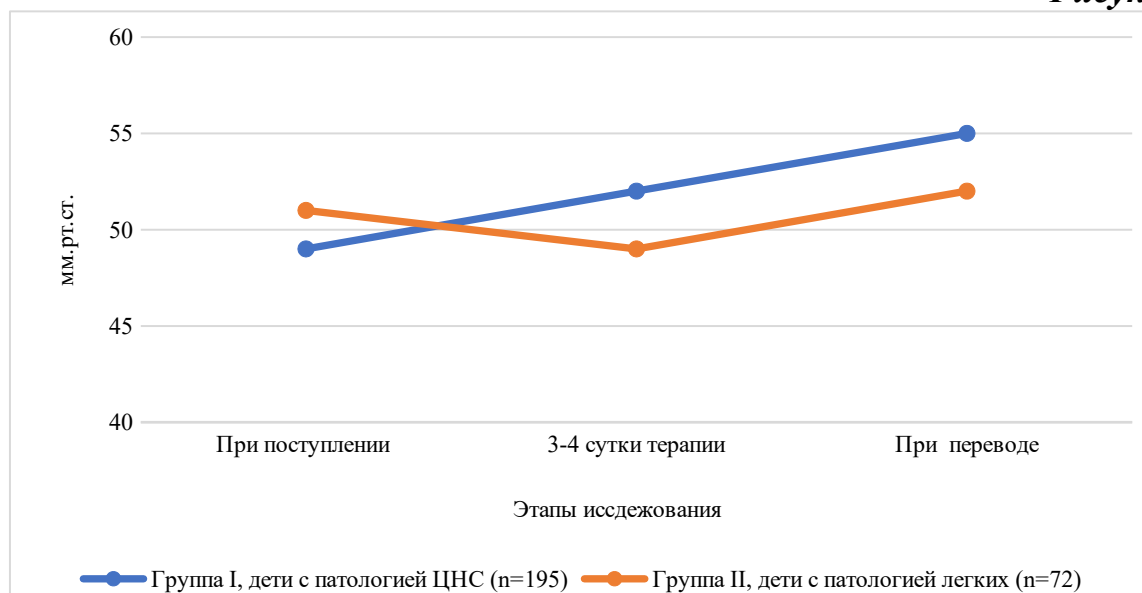
Анализ эффективности ИВЛ у умерших новорожденных, перевод на ИВЛ которых осуществлялся спустя 6 часов от момента диагностики ОДН, выявил умеренную корреляционную связь между количеством органов, вовлеченных в СПОН, началом ИВЛ ($r1 = 0,5$; $P = 0,043$) и ее продолжительностью ($r2 = 0,52$; $P = 0,039$). Риск вероятного летального исхода у новорожденных, независимо от первичности поражения - ЦНС или легких, рассчитанный по СГВ, был максимален у детей также с поздним началом ИВЛ, позднее 6 часов от начала ОДН, и СГВ составила 1,66 (табл. 2). Таким образом, нашло свое подтверждение предположение о том, что

ИВЛ у новорожденных, как с первичным поражением ЦНС, так и легких, является эффективным профилактическим методом терапии, который целесообразно включать в комплекс реанимационных мероприятий с момента диагностики у больных детей первых симптомов ОДН.

Анализ результатов исследования среднего артериального давления (САД) показал, что между I и II группами детей статистические различия выявлены только на третьем этапе исследования - при переводе больных из ОРИТН ($P = 0,001$) (рис. 1).

Анализ параметров САД у умерших больных I и II групп показал, что регистрировались более высокие показатели в начале заболевания и более выраженная артериальная гипотензия в финале заболевания у детей с летальным исходом ($P = 0,001$). Кроме того, был выявлен «перекрест» показателей, как САД, так и диуреза, на 3-4 сутки терапии с последующим их снижением в группе умерших и прогрессивным повышением показателей в группе детей с благоприятным исходом (рис. 1).

Рисунок 1

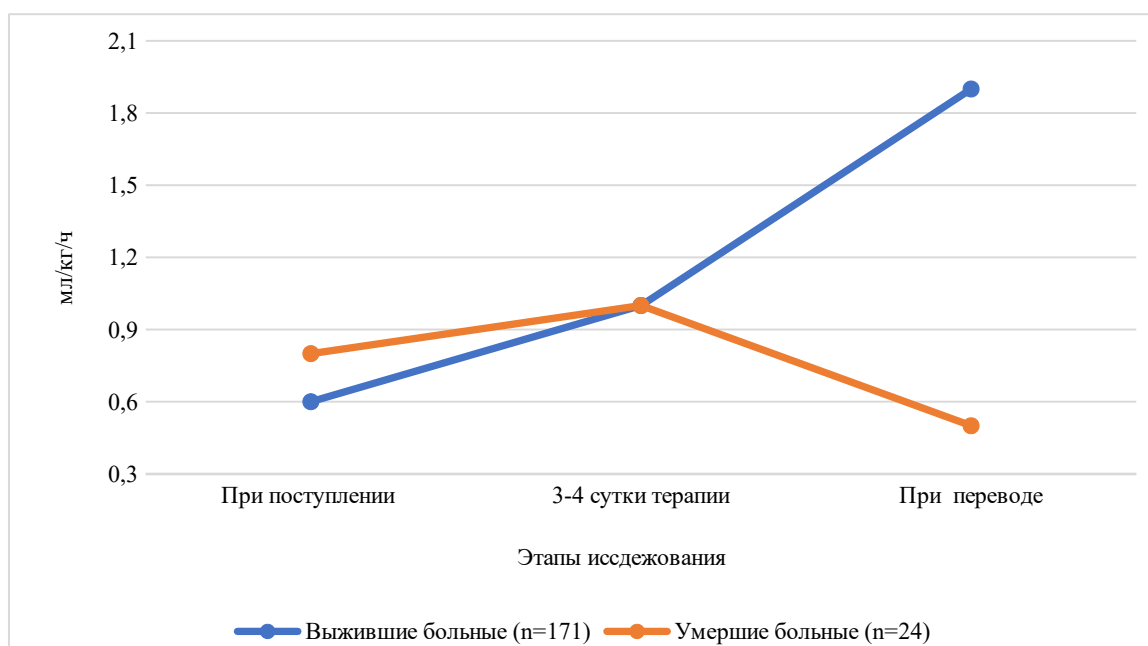


Динамика показателей среднего артериального давления в I и II группах новорожденных на этапах исследования.

В группах выживших и умерших больных на момент поступления в отделение реанимации и при переводе (смерти) выявлены различия показателей САД и почасового диуреза ($P < 0,0001$).

Установлено, что у новорождённых, находящихся в критическом состоянии, нормальный уровень диуреза в первые сутки жизни в сочетании с отсутствием его прироста к третьим суткам лечения (особенно в группе умерших) может рассматриваться как ранний прогностический маркер неблагоприятного исхода (рис. 2 и 3).

Рисунок 2

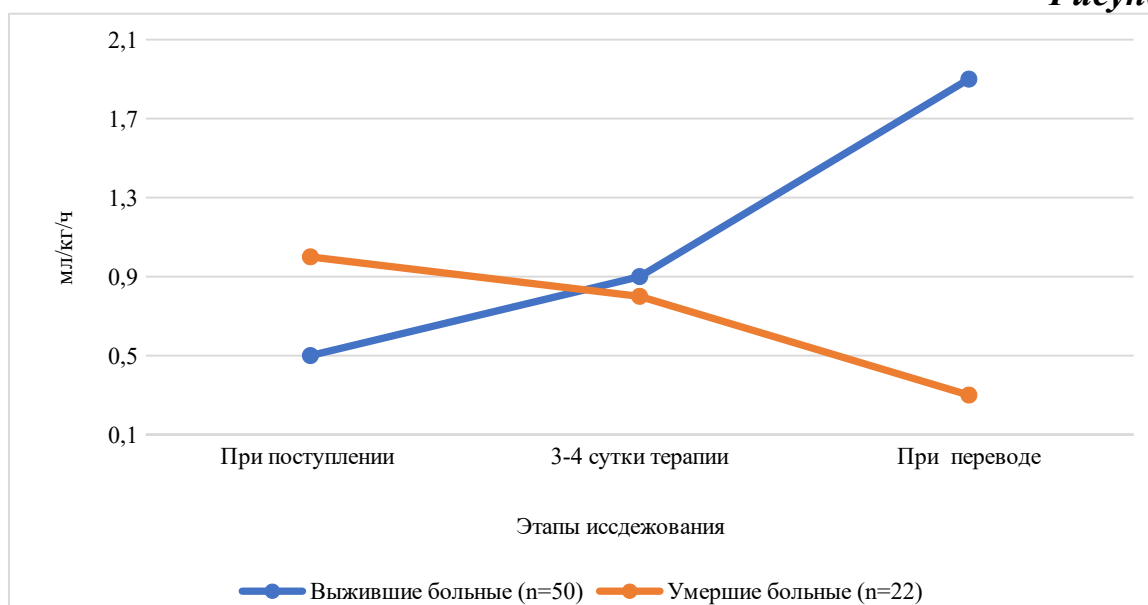


Динамика величины почасового диуреза у новорожденных с патологией ЦНС

Анализ динамики почасового диуреза у детей обеих групп продемонстрировал его постепенное увеличение на всех этапах наблюдения, однако статистически значимых различий между группами выявлено не было ($P > 0,05$).

Таким образом, выраженный диурез в дебюте заболевания, вероятнее всего, отражает утрату способности организма ограничивать скорость выведения жидкости, что служит компенсаторным противошоковым механизмом для поддержания адекватного сердечного выброса.

Рисунок 3



Динамика величины почасового диуреза у новорожденных с патологией легких

В процессе исследований было установлено, что прогностическую

ценность для профилактики и лечения СПОН, а также неблагоприятного исхода у новорожденных, имеют следующие факторы: более высокие значения почасового диуреза и САД в начале заболевания и отсутствие их повышения к 3-4 суткам терапии, в том числе на фоне терапии кардиотониками и вазопрессорами.

Таблица 2

Критерии	Показатель риска летального исхода для детей с поражением ЦНС	Показатель риска летального исхода для детей с поражением легких	Показатель риска летального исхода по СГВ
Начало ИВЛ в первый час	0,92	0,93	0,92
Начало ИВЛ в сроки 2-6 часов	0,85	0,4	0,54
Начало ИВЛ в сроки позднее 6 часов	1,6	1,71	1,66

Показатель риска летального исхода, в зависимости от сроков начала ИВЛ

ВЫВОДЫ

1. Такие осложнения беременности, как выраженная фетоплацентарная недостаточность, угроза выкидыша, задержка внутриутробного развития плода, тяжёлый гестоз и многоводие, а также неблагоприятные факторы родов - острая гипоксия плода, обвитие пуповины, слабость родовой деятельности и несоответствие размеров плода тазу матери - существенно повышают вероятность формирования полиорганной недостаточности у новорождённых.
2. Показатель сочетанной патологии (ПСП) обладает высокой прогностической значимостью: его значения позволяют оценивать риск развития полиорганной недостаточности и тесно связаны с количеством органов и систем, вовлечённых в патологический процесс.
3. Запоздалое начало респираторной терапии при острой дыхательной недостаточности является ключевым постнатальным предиктором летального исхода у новорождённых, вне зависимости от характера первичного поражения. При этом у детей с первичным повреждением лёгких задержка начала ИВЛ наблюдается значительно чаще, чем у новорождённых с первичным поражением ЦНС.
4. Для новорождённых в тяжёлом состоянии характерны более высокие показатели среднего артериального давления и почасового диуреза в начале терапии, которые затем прогрессивно снижаются к третьим суткам лечения. Подобная динамика указывает на высокую вероятность дезадаптации и наступления летального исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shabalov NP, Lyubimenko VA, Palchik AB, Yaroslavsky VK. Asphyxia of the newborn. M.: MEDpress-inform, 2003. 368 p. Russian (Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденного. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 368 с.)
2. Ushakova GA, Nikolaeva LB, Trishkin AG. The course of pregnancy and childbirth, the health status of offspring in primiparous women. *Obstetrics and Gynecology*. 2009; 2: 3-5. Russian (Ушакова Г.А., Николаева Л.Б., Тришкин А.Г. Течение беременности и родов, состояние здоровья потомства у первородящих женщин //Акушерство и гинекология. 2009. № 2. С. 3-5.)
3. Volodin NN, Baibarina EN, Degtyarev DN. The modern concept of the organization of perinatal care in Russia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2006; 6: 19-22. Russian (Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Современная концепция организации перинатальной помощи в России //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. № 6. С. 19-22.)
4. Cherdantseva GA, Kraeva OA. The state of hemodynamics of newborns who developed prenatally under conditions of hypoxia. *Child, doctor, medicine: II Interdisciplinary Congress*. SPb., 2007. P. 736. Russian (Черданцева Г.А., Краева О.А. Состояние гемодинамики новорожденных, антенатально развившихся в условиях гипоксии //Ребенок, врач, лекарство: II Междисциплинарный конгресс. СПб., 2007. С. 736.)
5. Antonov AG, Baibarina EN, Burkova AS, et al. Evaluation of the health of newborn children in critical condition: a methodological guide. M., 2005. 16 p. Russian (Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Буркова А.С. и др. Оценка здоровья новорожденных детей, находящихся в критическом состоянии: методическое пособие. М., 2005. 16 с.)
6. Lyubimenko VA, Mostovoy AV, Ivanov SL. High-frequency artificial lung ventilation in neonatology: a guide. M., 2002. 125 p. Russian (Любименко В.А., Мостовой А.В., Иванов С.Л. Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии: руководство. М., 2002. 125 с.)
7. Sokolovskaya MA, Kamzychakov AI. Pathological changes in tissues during the development of multiple organ failure syndrome in newborns. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2007; 4: 31-32. Russian (Соколовская М.А., Камзычаков А.И. Патоморфологические изменения тканей при развитии синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных //Мать и Дитя в Кузбассе. 2007. № 4. С. 31-32.)
8. Shmakov AN, Kokhno VN. Critical conditions of newborns (technology of aviation consultation and evacuation). Novosibirsk, 2007. 168 p. Russian (Шмаков А.Н., Кохно В.Н. Критические состояния новорожденных (технология авиационного консультирования и эвакуации). Новосибирск, 2007. 168 с.)
9. Aleksandrovich YuS, Nurmagambetova BK, Pshenisnov KV. Syndrome of

- multiple organ failure in newborns. *Anesthesiology and resuscitation*. 2008; 1: 11-14. Russian (Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшениснгов К.В. и др. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных //Анестезиология и реаниматология. 2008. № 1. С. 11-14.)
10. Khilnami P, Sarma D, Zimmerman J. Epidemiology and Peculiarities of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome in New Delhi, India. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 1856-1862.)
 11. Sokolovskaya MA. The relationship between perinatal factors and their influence on the formation of multiple organ failure in newborns. *Siberian Council*. 2008; 2: 72. Russian (Соколовская М.А. Взаимосвязь между перинатальными факторами и их влияние на формирование полиорганной недостаточности у новорожденных //Сибирский консилиум. 2008. № 2. С. 72.)
 12. Aronskind EV. Optimization of clinical and laboratory criteria for the diagnosis of multiple organ failure in children: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. Yekaterinburg, 2000. 26 p. Russian (Аронскинд Е.В. Оптимизация клиническо-лабораторных критериев диагностики полиорганной недостаточности у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2000. 26 с.)
 13. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, et al. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Critical Care Medicine*. 2009; 10(1): 12-22.