

УДК 616.831-005.4-053.31:612.13

Петренкова Н.С.¹, Сергеева В.А.¹, Пахомов Д.А.²

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
ОБУЗ «Областной перинатальный центр»*

Резюме.

Целью исследования является изучение особенностей гемодинамики у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в условиях проведения терапевтической гипотермии.

Материалы и методы. Показатели центральной и церебральной гемодинамики, а также результаты гистологического исследования плаценты изучены у 50 новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Результаты. Признаки воспаления в плаценте обнаружены в 61% случаев. Выявлена сильная корреляционная связь между наличием воспалительных изменений в плаценте и величиной индекса резистентности в передней мозговой и базилярной артерии в первые сутки жизни. В первый час жизни у детей наблюдался декомпенсированный смешанный ацидоз с высоким уровнем лактата и снижение сердечного индекса, что могло способствовать развитию гипоперфузии головного мозга и его ишемического повреждения.

Заключение. Воспалительные изменения в плаценте создают предпосылки для развития нарушения мозгового кровообращения, а в сочетании с перенесенной интранатальной гипоксией обуславливают более выраженные ишемически-реперфузионные поражения головного мозга.

Ключевые слова: новорожденные, системный фетальный воспалительный ответ, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, церебральная гемодинамика, центральная гемодинамика

Petrenkova N.S., Sergeeva V.A., Pachomov D.A.

HEMODYNAMIC PATTERNS IN NEONATES WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY DURING THERAPUTIC HYPOTHERMIA

Kursk State Medical University, Kursk Regional Perinatal Centre

Summary.

Aim: to study hemodynamic patterns in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia.

Materials and methods. Patterns of central and cerebral hemodynamic were studied in 50 neonates with hypoxic ischemic encephalopathy.

Results. Signs of inflammation in placenta were found in 61% of patients. There was a strong positive correlation between inflammation in placenta and resistance index in a. basilaris and a. cerebri anterior in the first hours of life. Decompensated metabolic and respiratory acidosis, high lactate level and low cardiac index may facilitate the development of hypoperfusion of the brain and its ischemic lesion.

Conclusions.

Inflammation in placenta influences the development of cerebral hypoperfusion. Together with intranatal hypoxia it creates serious hypoxic-ischemic lesion of the brain.

Key words: neonates, systemic fetal inflammatory syndrome, hypoxic-ischemic encephalopathy, cerebral hemodynamics, central hemodynamics

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у новорожденных относится к одной из актуальных проблем перинатальной неврологии и неонатологии, что связано с отсутствием в мировой медицинской практике эффективных лекарственных методов терапии тяжелых форм этого заболевания [1]. Несмотря на успехи в изучении его патофизиологических особенностей, асфиксия по данным Всемирной Организации Здравоохранения остается ведущей причиной летальности и инвалидизации у доношенных детей [2]. Большинство летальных исходов происходят в первую неделю жизни в связи с развитием тяжелой полиор-

ганной недостаточности. У выживших детей значительно повышается риск развития детского церебрального паралича, задержки психомоторного, речевого и интеллектуального развития [3].

Профилактика причин и устранение последствий гипоксии критических состояний – важнейшая задача анестезиологии-реаниматологии [2, 4, 5, 6, 7]. В развитии тяжелых последствий гипоксически-ишемического поражения ЦНС немаловажная роль принадлежит нарушению центральной и церебральной гемодинамики [8, 9, 10, 11]. В связи с этим целью данного исследования стало изучение центральной и церебральной гемодинамики у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) в условиях проведения им терапевтической гипотермии (ТГ).

Материалы и методы

В исследование включены 50 новорожденных с ГИЭ, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Областного перинатального центра г. Курска с мая 2014 г по февраль 2017 г. Всем детям проводилась аппаратная контролируемая общая ТГ с помощью устройства «Аллон-2000». Процедура ТГ была начата всем новорожденным в течение первых 6 часов жизни. Показанием к проведению ТГ явилось наличие следующих критериев. Критерий А (необходимо было наличие не менее 2 из следующих признаков): а) оценка по шкале Апгар менее 5 баллов на 10 мин; б) необходимость в проведении реанимации и искусственной вентиляции легких более 10 минут после рождения; в) $pH < 7$ или сдвиг буферных оснований более 16 ммоль/л в капиллярной крови или крови из катетера в вене пуповины, взятой в течение 1 часа после рождения. Критерий Б: ГИЭ средней или тяжелой степени тяжести по шкале Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat (необходимо было наличие одного из признаков в трех категориях шкалы) или судороги в первые 2 часа жизни при отсутствии метаболической причины их возникновения. Всем пациентам проводилась амплитудно-интегрированная энцефалография (аппарат Viasis) с целью выявления дополнительных паттернов ГИЭ средней или тяжелой степени. Изучались данные акушерско-гинекологического анамнеза женщин, особенности течения раннего неонатального периода, результаты гистологического исследования плаценты, показатели кислотно-щелочного равновесия у новорожденных.

Ультразвуковое исследование головного мозга проводилось в 1 и 4 сутки с помощью ультразвукового аппарата Toshiba Viamo. Исследование кровотока в магистральных сосудах мозга осуществлялось по стандартной методике - методом цветовой импульсной доплерографии. Исследовался индекс резистентности в передней мозговой артерии (ИР ПМА), базилярной артерии (ИР БА) и скорость кровотока в вене Галена.

Кардиоваскулярные паттерны оценивались с помощью ультразвукового монитора сердечного выброса (USCOM, Ultrasound Cardiac Output Monitor), в котором реализована технология оценки сердечного выброса с использованием постоянно-волнового доплерографического исследования. Принцип метода состоит в измерении скорости кровотока на клапане легочной артерии или аорте при условии отсутствия их анатомического дефекта. Используя заложенный алгоритм, основанный на среднестатистических данных, измеренных методом эхокардиографии, компьютерная программа, исходя из роста и массы тела пациента, рассчитывает диаметр клапана, а после введения данных об уровне артериального давления, определяет ряд показателей, которые позволяют оценить уровень преднагрузки, сократимости и постнагрузки и, тем самым, выявить определённые гемодинамические паттерны. Изучались следующие показатели: скорректированное время потока (FTc, flow time corrected), сердечный индекс (CI, Cardiac index), инотропный индекс (SMII, Smith Madigan inotropic index), индекс сосудистого сопротивления (SVRI, systemic vascular resistance index), соотношение потенциальной к кинетической энергии (PKR, potentio-kinetic ratio).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Biostat. Статистическую значимость различий определяли при помощи критерия Стьюдента. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение. Начиная с 2014 года в отделение реанимации для проведения ТГ поступило 50 детей со средним весом 3463 ± 450 г., из которых 62% пациентов составляли мальчики. Роды протекали через естественные родовые пути без применения родо-вспомогательных технологий в 43% случаев, с применением акушерских щипцов или вакуум-экстрактора в 20% случаев, и у 37% женщин потребовалось проведение кесарева сечения. Гистологическое исследование плаценты позволило выявить признаки воспаления в виде хориоамнионита, фуникулита или их сочетания у 41% пациентов. В 39% случаев в плаценте не отмечались морфологические изменения, у 20% обнаружены отложения фибриноида и псевдоинфаркты.

Таким образом, патологические изменения в плаценте наблюдались в 61% случаев, что могло еще внутриутробно сопровождаться нарушением фетоплацентарного кровотока и вести к созданию предпосылок к дезадаптации плода в процессе родов как фактор риска развития ГИЭ. Кроме этого, воспалительные изменения в плаценте могут приводить к формированию системного фетального воспалительного ответа (СФВО), одним из диагностических критериев которого является фуникулит. Как известно, фуникулит представляющий собой острое воспаление пупочного канатика, возникающее вследствие миграции полиморфоядерных нейтрофилов из просвета пупочных сосудов в стенку сосудов и иногда в вартониев студень [12], он наблюдается в 4% случаев доношенной беременности и сопряжен с микробной инвазией амниона и увеличением в амниотической жидкости лейкоцитов [7]. Признаки продуктивного васкулита в плаценте относятся к числу абсолютных факторов риска по гематогенной внутриутробной инфекции, они нередко сочетаются с тромбозом поражённых сосудов и поэтому представляют опасность в отношении острого нарушения пуповинного кровообращения и внутриутробной гибели плода [13]. Ранее Сергеевой В.А. с соавт. было показано, что течение СФВО сопровождается нарушением формирования нормального адаптационного ответа на стресс, испытываемый плодом во время родовой деятельности, и может сопровождаться возникновением интранатальной асфиксии, а также утяжелять течение раннего неонатального периода [14].

Все пациенты с ГИЭ потребовали госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных в связи с наличием острой дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности и неврологических нарушений. Летальность среди обследованных детей составила 4%, один ребенок умер в возрасте 2 суток на фоне полиорганной недостаточности, другой - в возрасте 2 месяцев в связи с развитием энцефаломалиции. Все новорожденные требовали проведения искусственной вентиляции легких, у 3 детей проводилась высокочастотная осцилляционная вентиляция легких. Длительность пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных составила $4,9 \pm 0,8$ суток.

При рождении у детей с ГИЭ проводился забор пуповинной крови для определения кислотно-щелочного равновесия. В 1 час жизни наблюдался декомпенсированный смешанный ацидоз с высоким уровнем лактата (рН - $6,9 \pm 0,1$ и лактат - $13,3 \pm 4,5$ ммоль/л). Как известно, ацидоз негативно влияет на состояние эндотелия сосудов, увеличивая проницаемость капиллярной стенки и изменяя реакцию сфинктеров артериол и венул на нервные и гуморальные воздействия. В силу этого возникают условия, способствующие нарушению микроциркуляции, в том числе нарушению коронарной перфузии, что может вести к развитию транзиторной ишемии миокарда. Замедление движения крови через обменное русло из-за дисрегуляции сосудистых сфинктеров влечет за собой сеть патологических реакции - сладжирование форменных элементов, стазы и тромбозы мелких сосудов органов. Данные процессы способствуют усугублению гемодинамических нарушений на фоне перенесенной гипоксии [5].

В табл. 1 представлены параметры церебральной гемодинамики.

Таблица 1

Показатели церебральной гемодинамики (среднее значение \pm стандартное отклонение)

	1 сутки жизни	4 сутки жизни	p
ИР ПМА	0,74 \pm 0,08	0,71 \pm 0,04	>0,05
ИР БА	0,83 \pm 0,48	0,75 \pm 0,15	0,03
Скорость кровотока в вене Галена, см с ⁻¹	6,3 \pm 1,7	7,1 \pm 1,6	>0,05

Нарушения мозгового кровотока у новорожденных протекали по типу гипоперфузии за счет перенесенной гипоксии, что проявилось более высоким индексом резистентности на базилярной артерии. Установлено наличие положительной корреляционной связи между наличием воспалительных изменений в плаценте и ИР ПМА ($r=0,663$, $p=0,003$) и ИР БА ($r=0,632$, $p=0,006$). Воспалительные изменения в плаценте, указывающие на течение СФВО и сопряженной с ним эндотелиальной дисфункции, создают предпосылки для развития нарушения мозгового кровообращения, обуславливая в сочетании с перенесенной интранатальной гипоксией феномен «двойного удара», что проявляется более выраженным ишемически-реперфузионным поражением головного мозга и снижением эффективности проводимых лечебных мероприятий [3].

Нарушения центральной гемодинамики отмечались у всех обследованных нами новорожденных с ГИЭ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики (среднее значение \pm стандартное отклонение)

	1 сутки жизни	4 сутки жизни	p
FTc, мс	342 \pm 35	349 \pm 104	>0,05
CI, л/мин/м ²	2,6 \pm 0,6	4,2 \pm 1,1	0,02
SVRI, дин сек см ⁻⁵ м ²	1642 \pm 183	1339 \pm 514	>0,05
PKR	63 \pm 36	38 \pm 25	>0,05
INO	0,57 \pm 0,17	0,75 \pm 0,04	>0,05

Данные изменения проявлялись в сниженном сердечном индексе в 1 сутки жизни по сравнению с показателями после окончания ТГ. Данный факт можно объяснить гипоксическим поражением сердечной мышцы и возникающими на фоне перенесенной интранатальной асфиксии нарушениями центральной регуляции сердечно-сосудистой деятельности. Коррекция нарушений гемодинамики требовала применения инотропной и вазопрессорной поддержки (дофамин, добутамин, адреналин или норадреналин), два и более препарата использовались у 79% детей, один препарат - у 20% новорожденных. Статистически значимых различий в показателях, характеризующих преднагрузку и постнагрузку (корригированное время потока и индекс системного сосудистого сопротивления) до начала и после проведения ТГ не наблюдалось.

Заключение. Таким образом, течение раннего неонатального периода у новорожденных с ГИЭ сопровождается нарушением церебральной и центральной гемодинамики, причиной которого может быть снижение сократительной способности миокарда на фоне его гипоксического поражения, что может иметь значение в патогенезе развития церебральной гипоперфузии.

Литература:

1. Oh W., Blackmon L. R., Escobedo M. Use and abuse of the APGAR score. *Pediatrics*. 1996. P.141–142.
2. Шаповалов К.Г. Роль дисфункции эндотелия в альтерации тканей при местной холодовой травме. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016. № 4 (68). С. 26-30.
3. Lawn J., Shibuya K., Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005. V. 83. № 6. P. 409–417.
4. Еремин П.А., Михин В.П., Сумин С.А., Монахова Н.Е., Долгина И.И., Волкова Н.А., Яворский А.Ф. Уменьшение токсического повреждения миокарда при лечении синдрома эндогенной интоксикации. *Медицина неотложных состояний*. 2008. № 5. С. 42.
5. Конопля А.И., Сумин С.А., Гаврилюк В.П., Авдеева Н.Н., Комиссинская Л.С. Взаимосвязь иммунных и метаболических нарушений при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии при лапароскопических операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2016. №6. С. 417-422.
6. Михин В.П., Волкова Н.А., Сумин С.А., Богословская Е.Н. Транзиторная ишемия миокарда и методы её коррекции в периоперационном периоде при абдоминальных хирургических вмешательствах. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2014. № 2. С. 62-67.
7. Сумин С.А., Авдеева Н.Н., Быстрова Н.А., Конопля А.И., Комиссинская Л.С. Структурно-функциональные свойства эритроцитов при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии у больных желчнокаменной болезнью. *Анестезиология и реаниматология*. 2016. Т. 61, № 4. С. 296-300.
8. Дворяковский И.В. Допплерография в педиатрии. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. М., 1993. С. 132.
9. Зедгенизова Е.В., Иванов Д.О., Александрович Ю.С, Шабалов Н.П. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию. *Бюллетень Восточно-сибирского научного центра СО РАМН*. 2006. №5. С.85-89.
10. Romero R., Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin. Obstet. Gynecol*. 1988. V. 31. P. 553-584.
11. Al-Macki N., Miller S. P., Hall N., Shevell M. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatric Neurology*. 2009. V. 41. № 6. P. 399–405.
12. Lee S.E., Romero R., Kim C.J., Shim S.-S., Yoon B. Funisitis in term pregnancy is associated with microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2006. V. 19(11). P. 693-697.
13. Глуховец Б.И. Патология последа. СПб.: ГРААЛЬ, 2002. 446 с.
14. Сергеева В.А., Нестеренко С.Н., Шабалов Н.П.. Изучение цитокинового профиля крови у новорожденных с летальным исходом заболеваний, сопровождавшихся системным воспалительным ответом. *Рос. медицинский журнал*. 2011. № 5. С. 39-43.

References:

1. Oh W., Blackmon L. R., Escobedo M. Use and abuse of the APGAR score. *Pediatrics*. 1996. 141–142.
2. Shapovalov K.G. The role of endothelial dysfunction in the alteration of tissues in local cold trauma. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2016, 4 (68). 26-30.
3. Lawn J., Shibuya K., Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005. V. 83. № 6. 409–417.

4. Eremin P.A., Mikhin V.P., Sumin S.A., Monakhova N.E., Dolgina I.I., Volkova N.A., Yavorsky A.F. Reduction of toxic damage to the myocardium in the treatment of the syndrome of endogenous intoxication. *Medicine of Urgent Conditions*. 2008. 5. 42.
5. Konoplya A.I., Sumin S.A., Gavrilyuk V.P., Avdeeva N.N., Komissanskaya L.S. Interrelation of immune and metabolic disorders using various methods of multicomponent general anesthesia in laparoscopic operations. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2016. 6. 417-422.
6. Mikhin V.P., Volkova N.A., Sumin S.A., Bogoslovskaya E.N. Transient myocardial ischemia and methods of its correction in the perioperative period with abdominal surgical interventions. *Kursk Scientific and Practical Herald "The Man and His Health"*. 2014. 2. 62-67.
7. Sumin S.A., Avdeeva N.N., Bystrova N.A., Konoplya A.I., Komissanskaya L.S. Structural and functional properties of erythrocytes using various methods of multicomponent general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy in patients with cholelithiasis. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2016. 61 (4). 296-300.
8. Dvoryakovskiy I.V. Dopplerography in pediatrics. *Ultrasound diagnostics in obstetrics, gynecology and pediatrics*. M, 1993. 132.
9. Zedgenizova E.V., Ivanov D.O., Alexandrovich Y.S., Shabalov N.P. Features of cerebral blood flow and central hemodynamic in neonates with perinatal asphyxia. *Issue of East-Siberian scientific centre of RAMS*. 2006. 5. 85-89.
10. Romero R., Mazor M. Infection and preterm labor. *lin. Obstet. Gynecol.* 1988. 31. 553-584.
11. Al-Macki N., Miller S. P., Hall N., Shevell M. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatric Neurology*. 2009. 41 (6). 399-405.
12. Lee S.E., Romero R., Kim C.J., Shim S.-S., Yoon B. Funisitis in term pregnancy is associated with microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2006. 19(11). 693-697.
13. Gluchovez B.I. *Pathology of placenta*. Saint Petersburg: GRAAL, 2002. 446 p.
14. Sergeeva V. A. Nesterenko S.N., Shabalov N.P. The study of cytokine profile in neonates with letal outcome who had systemic inflammatory response. *Russian Medical Journal*. 2011. 5. 39-43.