

*На правах рукописи*

**СОКОЛОВСКАЯ  
Марина Афанасьевна**

**ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ  
СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ  
С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ  
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЛЕГКИХ**

**14.00.09 – педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Томск - 2008**

Работа выполнена в ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Росздрава».

**Научный руководитель:**

**Манеров Фарок Каримович**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Официальные оппоненты:**

**Кондратьева Елена Ивановна**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Сутулина Ирина Михайловна**

кандидат медицинских наук,  
доцент

**Ведущая организация:**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2008 в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава».

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2008 года.

Ученый секретарь совета  
д-р мед. наук, профессор



Л.И. Тюкалова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Несмотря на современные достижения неонатологии, летальность у новорожденных остается высокой [Шарапова О.В. и соавт., 2000; Стародубов В.И. и соавт., 2006]. В структуре летальности у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, СПОН составляет 32-98% [Лейдерман И.Н., 1999; Подкаменев В.В. и соавт., 2000; Аронскинд Е.В. и соавт., 2007; Бокерия Л.А. и соавт., 2002; Van Way C. et al, 1985; Zimmerman J.E et al., 1996; Doughty L.A., 1998; Carcillo J.A., 2003; Leclerc F., 2005]. Прогноз и исход лечения СПОН определяются не столько этиологической причиной (родовая травма, холодовой стресс, инфекционный процесс, асфиксия, декомпенсация при ВПР и др.), сколько тяжестью перенесенной гипоксии, а также уровнем и своевременностью оказания медицинской помощи [Берман Р.Е., Воган В.К, 1988; Зильбер А.П., 1996; Любименко В.А и соавт., 2002].

За последние 20 лет общая заболеваемость новорожденных возросла в 4-5 раз. Это обусловлено ухудшением состояния здоровья беременных женщин и, как следствие, сопровождается снижением числа нормальных родов [Шабалов Н.П., 2004; Стародубов В.И. и соавт., 2006]. Наиболее частым осложнением беременности и родов является хроническая и/или острая гипоксия плода и новорожденного, приводящая к поражению нескольких органов и систем с развитием СПОН. Осложнение основной патологии у новорожденных в форме СПОН, с одной стороны, определяет высокий уровень летальности у детей, а с другой стороны, отрицательно влияет на их интеллектуальное и физическое развитие в дальнейшем [Ушакова Г.А., 2000; Барашнев Ю.И., 2001; Шабалов Н.П., 2003].

Между тем, остаются мало изученными вопросы влияния наиболее значимых антенатальных и интранатальных факторов и осложнений на развитие СПОН у новорожденных. Кроме того, требует уточнения влияние своевременности проведения респираторной терапии на течение и исходы СПОН у новорожденных с первичным поражением ЦНС и легких.

**Цель исследования:** повысить точность прогнозирования развития полиорганной недостаточности на основе изучения перинатальных факторов риска у новорожденных с первичным поражением центральной нервной системы и легких.

### **Задачи исследования:**

1. Определить наиболее значимые ante- и интранатальные факторы риска СПОН у доношенных новорожденных детей.
2. Установить информативность показателя сочетанной патологии беременности и родов для прогнозирования развития СПОН у новорожденных.
3. Изучить причины, особенности течения, а также исходы СПОН у доношенных новорожденных при первичном поражении ЦНС или легких.
4. Определить предикторы неблагоприятных исходов СПОН у новорожденных детей.

**Научная новизна исследования.** Научная новизна исследования состоит в том, что осуществлена систематизация перинатальных факторов риска развития полиорганной недостаточности у новорожденных, которая позволяет научно обосновать критерии прогноза этого состояния. В работе впервые показано влияние патологического течения беременности и родов на формирование и особенности СПОН у новорожденных детей в группах с первичным поражением ЦНС и легких. Предложен и применен при статистическом анализе показатель сочетанной патологии беременности, родов и показатель риска летального исхода. Установлена корреляционная связь между началом проведения ИВЛ, ее продолжительностью, особенностями течения и исходами СПОН у новорожденных детей. Показано положительное влияние кардиотонической терапии для профилактики СПОН. Изучена динамика и особенности клинико-лабораторных проявлений СПОН у новорожденных детей с первичным поражением ЦНС и легких.

**Практическая значимость.** Значимость для практического здравоохранения заключается в том, что расчет показателя вероятности риска летального исхода, ПСП беременности и родов, дают возможность прогнозировать не только рождение детей, требующих оказания неотложной помощи, но и развитие у них СПОН в дальнейшем. Кроме того, установлено, что временной промежуток от появления симптомов ОДН до перевода на ИВЛ детей с первичным поражением легких более длителен, чем у детей с поражением ЦНС. Результаты исследований позволили выделить прогностически значимые перинатальные факторы риска летального исхода при СПОН у новорожденных детей. Предложена последовательность лечебно-диагностических мероприятий, реализация которых позволяет вскрыть дополнительные резервы, направленные на снижение летальности у новорожденных, родившихся в критическом состоянии.

**Достоверность выводов и рекомендаций.** Методологически работа является ретроспективным анализом, выполненным за достаточно короткий период, что подчеркивает убедительность полученных результатов. Применены справедливые критерии исключения из исследования, позволяющие считать сформированные группы репрезентативными и однородными. Сочетание параметрических и непараметрических методов математической обработки результатов, учитывающее эффекты множественных сравнений, комплексность исследования, позволяет считать полученные результаты достоверными.

**Личный вклад.** Личный вклад заключался в разработке идеи систематизации перинатальных факторов риска полиорганной недостаточности у новорожденных, позволяющей научно обосновать критерии прогноза этого состояния. Весь клинический материал собран, статистически обработан и проана-

лизирован лично автором. Диссертационная работа выполнена в рамках темы НИР кафедры педиатрии с курсами неонатологии и клинической фармакологии ГОУ ДПО НГИУВа (Гос. регистрация: № 0120.0 603393).

**Апробация работы и публикации по теме диссертации.** Основные положения, выводы и практические рекомендации доложены на Всероссийском съезде анестезиологов – реаниматологов (Омск, 2002); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы критических состояний» (Новосибирск, 2007); областном обществе неонатологов (Кемерово, 2008); городском обществе неонатологов (Новокузнецк, 2008); на совместном заседании сотрудников кафедры педиатрии с курсами неонатологии и клинической фармакологии ГОУ ДПО НГИУВа с членами проблемной комиссии по вопросам охраны материнства и детства (Новокузнецк, 2008); используются в педагогической и клинической деятельности кафедры педиатрии с курсами неонатологии и клинической фармакологии и опубликованы в центральной научно-медицинской литературе.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе - одна научная статья в журнале, включенном в Перечень ВАК.

**Структура диссертации.** Диссертационная работа оформлена в виде специально подготовленной рукописи, изложена на 164 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 26 рисунками. Библиографический список включает в себя 263 источника, из них - 149 отечественных и 114 иностранных авторов.

**Внедрение результатов работ.** Результаты исследований внедрены в работу ЗПЦ, родильных домов городов Новокузнецка, Прокопьевска, Киселевска, Междуреченска и Республиканского перинатального центра г. Горно-Алтайска. Основные положения работы используются в педагогической деятельности кафедры педиатрии с курсами неонатологии и клинической фармакологии ГОУ ДПО НГИУВа.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Анте-интранатальные осложнения имеют информативную ценность для прогнозирования клинических проявлений и исходов СПОН у новорожденных в критических состояниях.

2. Системообразующим фактором СПОН выступает гипоксия, которая инициируется не только факторами риска анте- интранатального периода, но и усугубляется несвоевременностью проведения респираторной терапии.

3. Кардиотоническая терапия положительно влияет на показатели системной гемодинамики, что предупреждает летальный исход при СПОН у новорожденных.

# СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

## Группы наблюдений и методы исследования

В работе проведен обсервационный, поперечный, ретроспективный анализ 267 историй болезней новорожденных детей, находившихся в ОРН МЛПУ ГДКБ №4 г. Новокузнецка за период с 2002 по 2004 г. Новорожденные, у которых в последующем сформировался СПОН, находились в критическом состоянии. Все дети получали лечение с обязательным включением продленной ИВЛ.

### *Критерии включения в исследование:*

1. Доношенные новорожденные.
2. Наличие у новорожденного, находящегося в критическом состоянии, ОДН, подтвержденной данными клинических и лабораторных исследований.
3. Наличие у новорожденных тяжелых поражений ЦНС
4. Проведение ИВЛ более 6 часов.

### *Критерии исключения:*

1. Гестационный возраст менее 37 недель.
2. Необходимость проведения ИВЛ менее 6 часов.

## Клиническая характеристика обследованных больных

Из общего числа новорожденных ( $n=267$ ) были сформированы группы детей с первичным поражением 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, с учетом поставленных задач, было изучено состояние здоровья матерей: возраст, социальный статус, акушерский анамнез, осложнения беременности и родов.

Средний возраст матерей составил -  $24,4 \pm 0,32$  года, средний срок гестации -  $39,3 \pm 0,10$  недель.

Анализ 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:  $4,5 \pm 0,12$ ;  $5,2 \pm 0,13$ ;  $5,9 \pm 0,12$  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 в ОРН для всей группы детей составили  $1,9 \pm 0,11$  суток, а средний срок лечения в ОРН -  $7,2 \pm 0,29$  суток.

Тяжесть состояния новорожденных определялась не только влиянием ante- и интранатальных факторов, но и адекватностью и своевременностью оказания медицинской помощи в постнатальном периоде. В процессе исследования изучены сроки начала ИВЛ от появления ОДН (в часах) и продолжи-

тельность ИВЛ (в сутках). Так, в группе всех новорожденных вышеперечисленные показатели составили: время перевода на ИВЛ – 5,0±0,55 часов, а длительность ИВЛ - 4,8±0,28 суток.

Частота встречаемости органных нарушений у новорожденных, находящихся в критических состояниях, составила: церебральная и респираторная недостаточность – в 100% случаев, почечная недостаточность – в 74,5%, кишечная недостаточность – в 63,3%, 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%.

### **Клинические и лабораторные методы исследования**

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

Физическое развитие новорожденных детей оценивалось перцентильным методом с помощью карт L. Lubchenko. При неврологическом обследовании диагноз и градации по степеням тяжести и форме поражения ЦНС в остром периоде определялись согласно МКБ X пересмотра и методическим рекомендациям (ВУНМЦ МЗ РФ, 2005). Степень утраты сознания определяли по ШКГ, адаптированной для младенцев (Л.А. Федорова, 1999).

### **Критерии органных дисфункций**

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

Т а б л и ц а 1- Критерии органных дисфункций (L.Doughty et al., 1996)

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

Критерий кишечной недостаточности определялся по невозможности проведения энтерального питания.

Использование в исследованиях данной шкалы для диагностики СПОН у новорожденных обусловлено тем, что она является наиболее информативной и доступной, предлагая более полную информацию СПОН по системам.

### **Статистическая обработка данных**

Обработка полученных результатов осуществлялась методами вариационной статистики, учитывающими эффекты множественных сравнений, по параметрическим и непараметрическим критериям. Использовались руссифицированные версии программ «Microsoft Excel» (Microsoft © Corporation, 1998), пакета прикладных программ «BIOSTAT» (версия 4.03). 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 новорожденных 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**

### **1. Результаты анализа социального статуса, антенатальных и интранатальных факторов у матерей новорожденных детей всей группы наблюдений**

Установлено, что, несмотря на молодой возраст матерей в средних значениях, число возрастных первобеременных составляло значительную долю – 26,9%. Социальный статус большинства матерей – неработающие женщины - 49,6%. Вредные привычки выявлены у 51,7%, табакокурение – у 41,2%, алкоголизм – у 3,0%, наркозависимость (героиновая) - у 7,5% женщин. Из всего перечня изученных антенатальных факторов, возраст женщин старше 28 лет в сочетании с первой беременностью, факт алкоголизма и табакокурения, отсутствие медицинского наблюдения во время беременности, имели большую и статистически значимую вероятность ( $P < 0,0001$ ) для женщин родить ребенка в критическом состоянии с возможным неблагоприятным исходом.

Выявлены наиболее частые осложнения и заболевания в периоде беременности и родов: тяжелая ФПН у 57,0 %, угроза прерывания беременности - у 36,0%, анемия - 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 пуповины 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 беременности для матерей всей группы новорожденных составил  $2,1 \pm 0,06$ , ПСП 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 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 ( $r=0,7$ ;  $P=0,003$ ).

## **2. Влияние перинатальных факторов на течение и исходы СПОН у новорожденных с первичным поражением ЦНС и легких, и их сравнительная характеристика**

Анализируя статистические данные анамнеза матерей для I и II групп наблюдений – детей с первичным поражением ЦНС и легких, были выявлены различия по следующим факторам: числу матерей в возрасте 18-28 лет ( $P<0,0001$ ), доле первобеременных женщин ( $P=0,048$ ), ПСП беременности и родов ( $P<0,0001$ ), по таким осложнениям беременности и родов, как ФПН ( $P<0,0001$ ), многоводие ( $P=0,010$ ), острая гипоксия плода ( $P<0,0001$ ), клиническое несоответствие размеров плода и таза ( $P<0,0001$ ), аномалии положения плода ( $P<0,0001$ ), слабость родовой деятельности ( $P=0,023$ ), с преобладанием в I группе (Рис. 1 и 2).

Для II группы детей выявлены отличия по таким факторам как: большая доля матерей старше 28 лет ( $P<0,0001$ ), повторно беременных ( $P<0,0001$ ), много рожавших ( $P=0,021$ ), не обследованных ( $P=0,04$ ), страдающих табачной зависимостью ( $P=0,006$ ) и имеющих анемию в период беременности ( $P=0,002$ ).

Кроме того, на основании математического анализа были выявлены следующие значимые различия и закономерности для детей с первичным поражением легких: более высокие значения оценки по шкале Апгар в сравнении с I группой детей ( $P<0,0001$ ); более поздние сроки госпитализации ( $P=0,007$ ), большее количество органов, вовлеченных в СПОН ( $P<0,0001$ ).

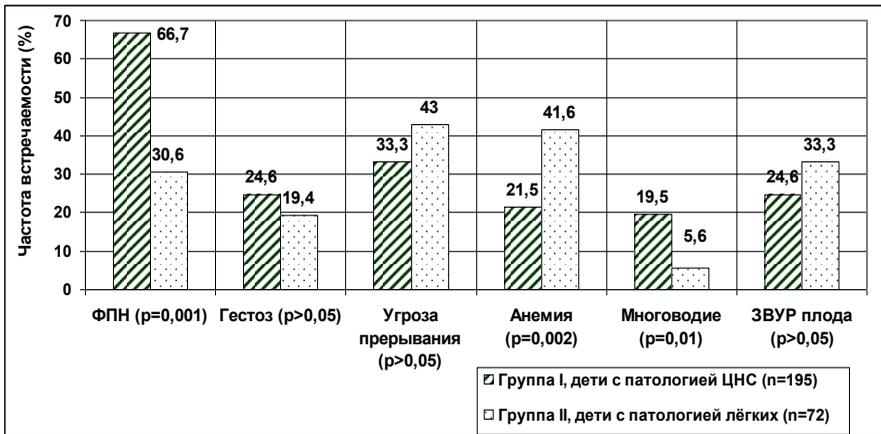


Рис.1. Частота встречаемости акушерской патологии во время беременности у матерей групп детей с поражением ЦНС и легких.

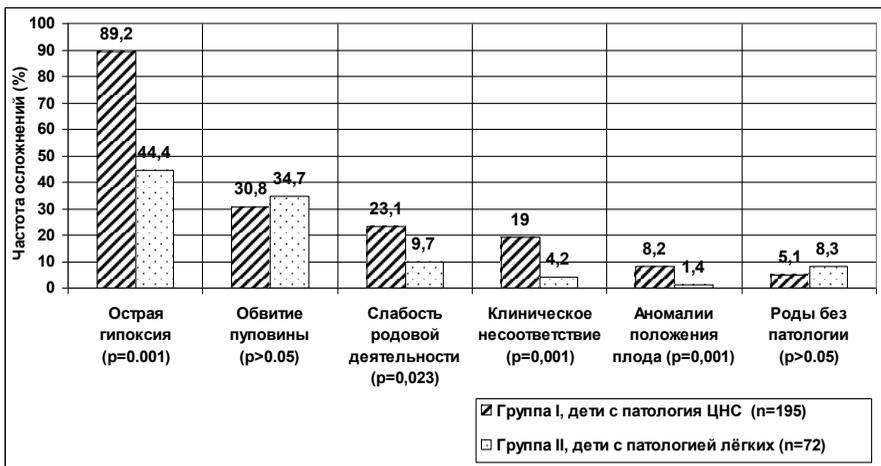


Рис.2. Частота встречаемости акушерской патологии в период родов у матерей групп детей с поражением ЦНС и легких.

Однако тяжесть состояния новорожденных определялась не только влиянием ante- и интранатальных факторов, но и адекватностью и своевременностью оказания медицинской помощи в постнатальном периоде. В процессе исследования были изучены сроки начала ИВЛ от появления 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 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 31,8% умерших детей), была значительно меньше, в сравнении с I группой детей (у 72,0% выживших и 66,7% умерших детей),  $P < 0,0001$ . 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:

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

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 (Гублер Е.В., 1990; Шмаков А.Н., 2003). Таким образом, независимо от первичности поражения, риск летального исхода у новорожденных (СГВ=1,66), находящихся в критическом состоянии с симптомами ОДН, имел место при начале ИВЛ позднее 6 часов (см. табл.2).

Т а б л и ц а 2 - Показатель риска летального исхода, в зависимости от начала ИВЛ

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
ИВЛ в первый час	0,92	0,93	0,92
ИВЛ в сроки 2-6 часов	0,85	0,4	0,54
ИВЛ в сроки позднее 6 часов	1,6	1,71	1,66

Анализ результатов исследования САД показал, что между I и II группами детей статистические различия выявлены только на третьем этапе исследования – при переводе больных из ОРН ( $P=0,001$ ). Следует отметить, что именно у детей с респираторной патологией регистрировалась более выраженная артериальная гипотензия (Рис. 3).

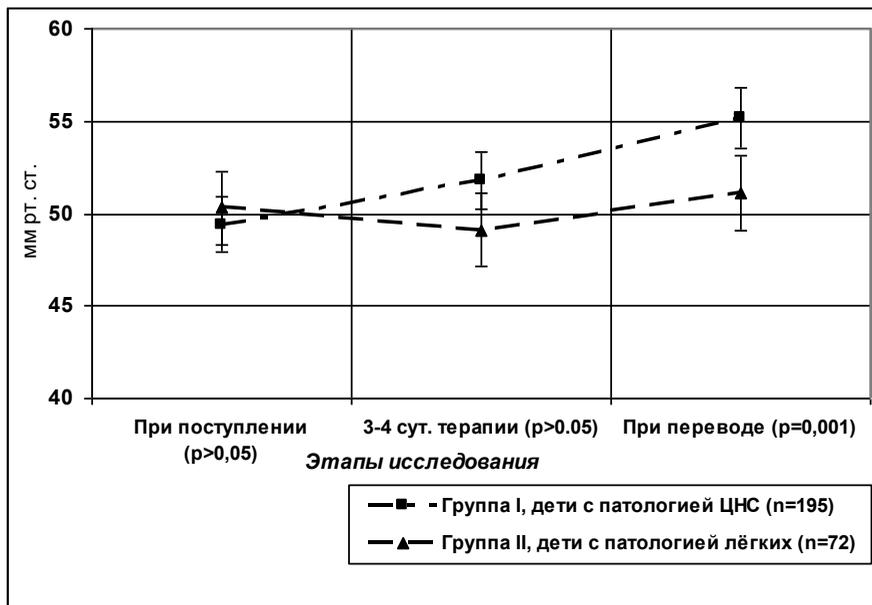


Рис.3. Динамика показателей среднего артериального давления в I и II группах новорожденных на этапах исследования.

Анализ показателей почасового диуреза у детей I и II групп показал, что имело место прогрессивное увеличение диуреза на этапах исследований, однако, значимых различий по уровню диуреза выявлено не было ( $P>0,05$ ).

## 2.1 Влияние перинатальных факторов на особенности течения СПОН у новорожденных с первичным поражением ЦНС

В группах умерших и выживших детей с поражением ЦНС выявлены значимые различия по частоте вредных привычек их матерей ( $P=0,018$ ), по доле курящих ( $P=0,008$ ), по такому осложнению беременности, как тяжелые гестозы ( $P<0,0001$ ) и анемии ( $P=0,005$ ) с преобладанием в группе умерших (Рис.4).

Более того, в группе умерших детей доказана значительная корреляционная связь между тяжелыми гестозами у матерей и количеством органов, вовлеченных в СПОН, у новорожденных ( $r=0,7$ ;  $P=0,014$ ). Подтверждением

влияния антенатальных факторов на течение и исходы СПОН служит выявленная корреляционная связь ( $r_1=0,51$ ;  $P=0,034$ ) ПСП беременности с количеством органов, вовлеченных в СПОН, у умерших новорожденных.

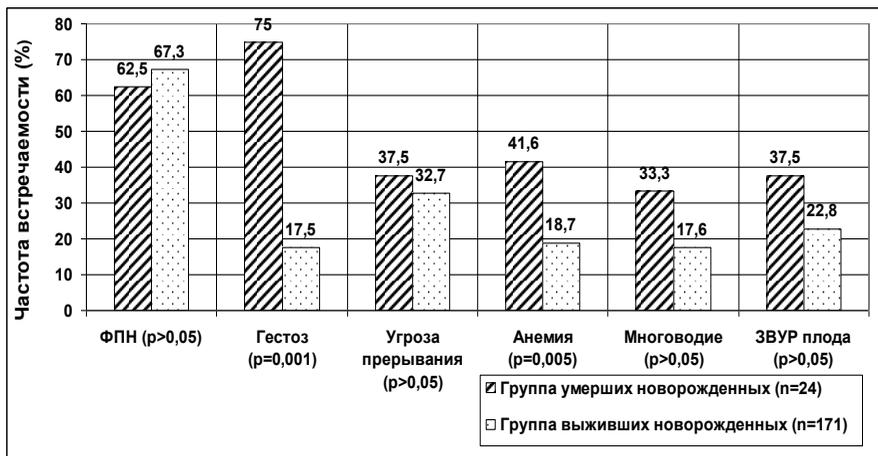


Рис. 4. Частота встречаемости осложнений в период беременности у матерей группы новорожденных с первичным поражением ЦНС.

По частоте осложнений интранатального периода в группах выживших и умерших новорожденных выявлены значимые различия ( $P=0,006$ ) по такому осложнению, как острая гипоксия плода. Однако была установлена сильно и умеренно выраженная корреляционная связь между количеством органов, вовлеченных в СПОН, в группе умерших новорожденных, и такими осложнениями родового акта, как слабость родовой деятельности ( $r=0,66$ ;  $P=0,026$ ) и клиническое несоответствие размеров плода и таза матери ( $r=0,36$ ;  $P=0,043$ ).

На основе изучения частоты встречаемости наиболее значимых перинатальных факторов, была разработана модель прогнозирования рождения ребенка в критическом состоянии с расчетом показателя риска летального исхода (см. стр.11). Наиболее значимыми осложнениями беременности и родов (показатель более единицы) для риска вероятного летального исхода у новорожденных с первичным поражением ЦНС являлись: тяжелый гестоз (4,3), анемия (2,2), многоводие (1,9), ЗВУР плода (1,6), угроза прерывания беременности (1,15) и клиническое несоответствие размеров плода и таза матери (1,7), обвитие пуповины (1,4), слабость родовой деятельности (1,3).

Респираторная терапия у детей с летальным исходом начиналась спустя  $5,3 \pm 1,74$  часа от появления симптомов ОДН, а в группе выживших детей – спустя  $3,2 \pm 0,39$  часа ( $P=0,008$ ). Было доказано, что между количеством органов, во-

влеченных в СПОН, и временем начала ИВЛ имела место умеренная корреляционная связь ( $r=0,51$ ,  $P=0,012$ ), а для выживших детей математическая связь была более тесной ( $r=0,48$ ,  $P<0,0001$ ) с продолжительностью ИВЛ (Табл.3).

Т а б л и ц а 3 - Математическая связь между количеством органов, вовлеченных в СПОН, началом и длительностью ИВЛ у новорожденных с патологий ЦНС

Группы и число наблюдений	Количество органов, вовлеченных в СПОН $M\pm m$	Начало ИВЛ, час. $M\pm m$	Длительность ИВЛ, сут. $M\pm m$	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $r_1$ , $r_2$
Выжившие дети, (n=171)	$3,8\pm 0,07$	$3,2\pm 0,39$	$4,6\pm 0,20$	$r_1=0,33$ ; $P<0,0001$ $r_2=0,48$ ; $P<0,0001$
Умершие дети, (n=24):	$4,9\pm 0,12$	$5,3\pm 1,74$	$10,7\pm 2,37$	$r_1=0,51$ ; $P=0,012$ $r_2=0,2$ ; $P>0,05$
Критерий Стьюдента, P	$P<0,0001$	$P=0,008$	$P<0,0001$	-

Примечания:  $r_1$  - статистические различия между количеством органов, участвующих в СПОН, и началом ИВЛ,  $r_2$ - различия между количеством органов, участвующих в СПОН, и длительностью ИВЛ.

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 ( $r_1=0,5$ ;  $P=0,043$ ) и ее продолжительностью ( $r_2=0,52$ ;  $P=0,039$ ). При этом показатель риска летальности, равный 1,6, установлен в случае проведения ИВЛ позднее 6 часов от времени появления первых признаков ОДН у новорожденных (см. табл.2).

Изучение САД, почасового диуреза показало, что у выживших и умерших больных I группы уже ко второму и третьему этапу исследований установлены разнонаправленные изменения (Рис.5 и 6): у выживших больных отмечено прогрессивное и статистически значимое увеличение показателей ( $P<0,0001$ ), а для умерших больных – их снижение ( $P=0,001$ ).

Корреляционный анализ выявил умеренную, прямую математическую связь между количеством органов, вовлеченных в СПОН, и показателями САД ( $r_3=0,34$ , при  $P=0,028$ ) в финале заболевания и величиной почасового диуреза на втором этапе исследования и в финале заболевания ( $r_2=0,47$ ,  $P=0,003$  и  $r_3=0,42$ ,  $P=0,005$ ) в группе умерших новорожденных.

Оценка эффективности кардиотонической терапии выявила прямую математическую связь между количеством органов, вовлеченных в СПОН, дозой ( $r=0,53$ ;  $P<0,0001$ ) и длительностью применения дофамина ( $r=0,43$ ;  $P<0,0001$ ) среди выживших больных, а также связь с дозой дофамина ( $r=0,47$ ;  $P=0,023$ ) у больных с летальным исходом.

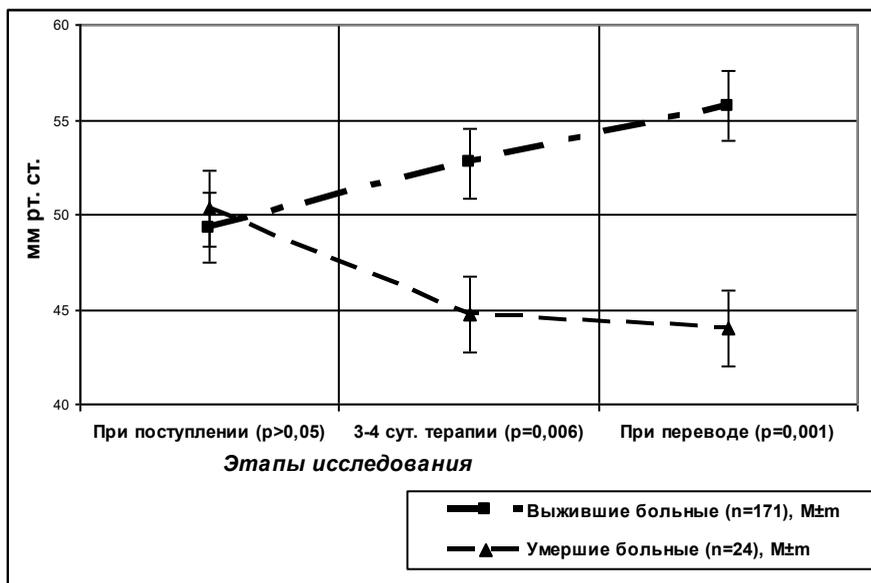


Рис.5. Динамика показателей среднего артериального давления в группе новорожденных с патологией ЦНС.

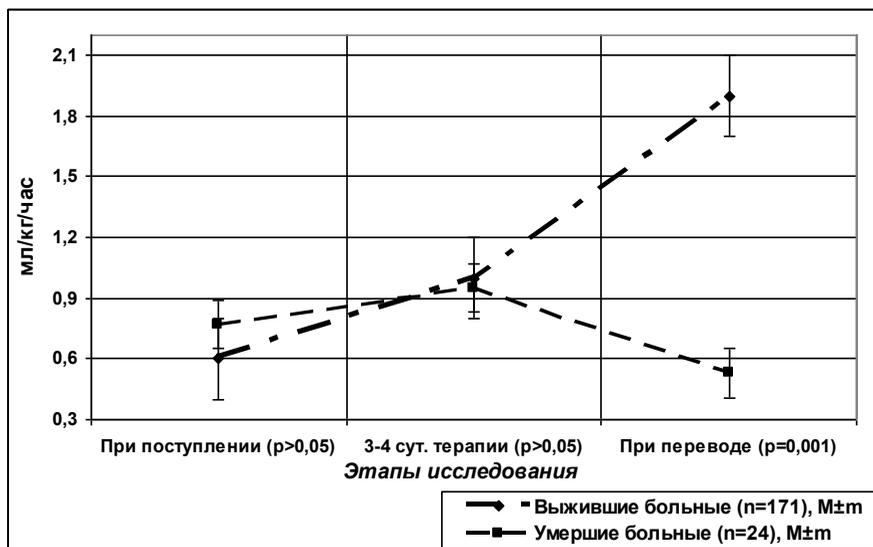


Рис.6. Динамика величины почасового диуреза у новорожденных с патологией ЦНС.

## 2.2 Влияние перинатальных факторов на особенности течения СПОН у новорожденных с первичным поражением легких

Анализ антенатальных и интранатальных факторов матерей II группы детей выявил статистические различия по ряду факторов: доле женщин старше 28 лет ( $P=0,005$ ), не обследованных ( $0,002$ ), страдающих алкоголизмом ( $P=0,003$ ) и наркозависимостью ( $P=0,027$ ), с преобладанием показателей в группе с летальным исходом. Доказана умеренная корреляционная связь между количеством органов, вовлеченных в СПОН, и ПСП в период беременности ( $r=0,55$ ;  $P=0,0002$ ) и ПСП родов ( $r=0,39$ ;  $P=0,007$ ) в группе умерших новорожденных.

Выявлены значимые различия (Рис. 7 и 8) по таким осложнениям беременности и родов, как: хроническая ФПН ( $P<0,0001$ ), угроза прерывания беременности ( $P=0,002$ ), анемия ( $P=0,003$ ), острая гипоксия плода ( $P=0,006$ ), слабость родовой деятельности ( $P=0,004$ ); клиническое несоответствие размеров плода размерам таза матери ( $P=0,043$ ).

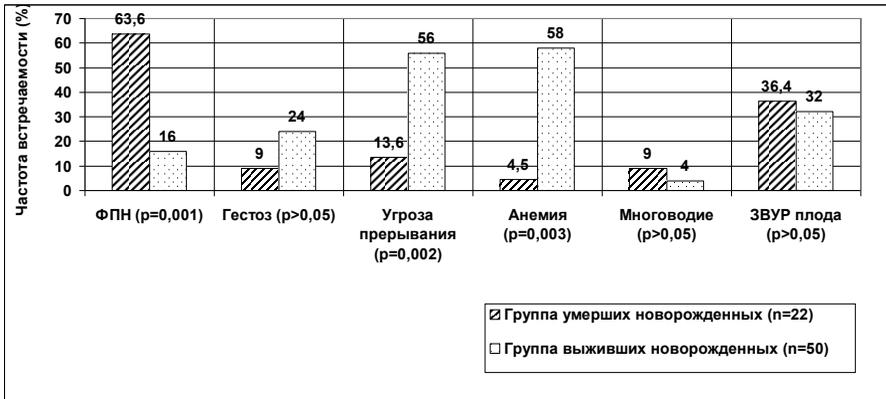


Рис. 7. Частота встречаемости осложнений в период беременности у матерей группы новорожденных с первичным поражением легких.

Расчет показателя риска летальности для II группы детей выявил наиболее неблагоприятные осложнения беременности и родов (показатель более единицы) для рождения детей в критическом состоянии: тяжелая ФПН (3,98), многоводие (2,25), ЗВУР плода (1,14) и слабость родовой деятельности (13,65), острая гипоксия плода (3,79).

По СГВ, независимо от первичности поражения – ЦНС либо легких, рассчитан вероятный риск летального исхода у новорожденных в зависимости от наиболее частых осложнений ante- и интранатального периодов. Доказано, что такие осложнения беременности и родов, как многоводие (2,06), тяжелая ФПН (1,5), ЗВУР плода (1,35) и слабость родовой деятельности (2,4), острая гипоксия плода в период родов (1,28) ассоциируются с неблагоприят-

ным исходом у новорожденных. Это еще раз подтверждает необходимость своевременной, качественной диагностики и лечения осложнений, возникающих в период беременности и родов.



Рис. 8. Частота акушерской патологии в период родов у матерей группы детей с поражением легких.

Продолжительность ИВЛ в группе умерших детей с патологией легких была наименьшей, а сроки начала ИВЛ наибольшими ( $P < 0,0001$ ), в сравнении со всеми группами детей. Одновременно была выявлена умеренная математическая связь ( $r = 0,44$ ;  $P = 0,036$ ) между количеством органов, вовлеченных в СПОН, и сроками начала ИВЛ. Показатель риска летального исхода у новорожденных с симптомами ОДН (равный 1,7), выявлен при позднем начале ИВЛ. Риск вероятного летального исхода у новорожденных, не зависимо 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 (см. 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 параметров САД у умерших больных II группы 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. 9 и 10).

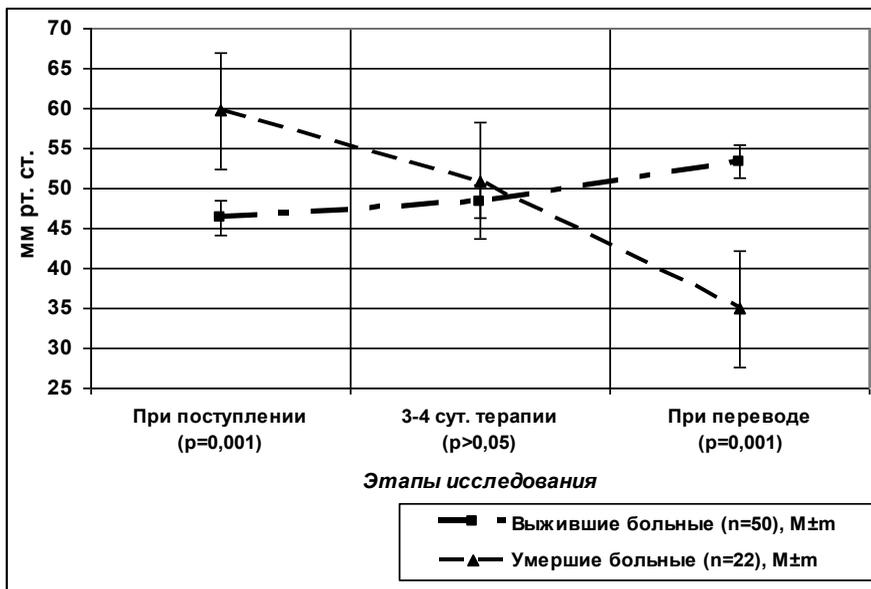


Рис.9. Динамика показателей среднего артериального давления в группе новорожденных с патологией легких.

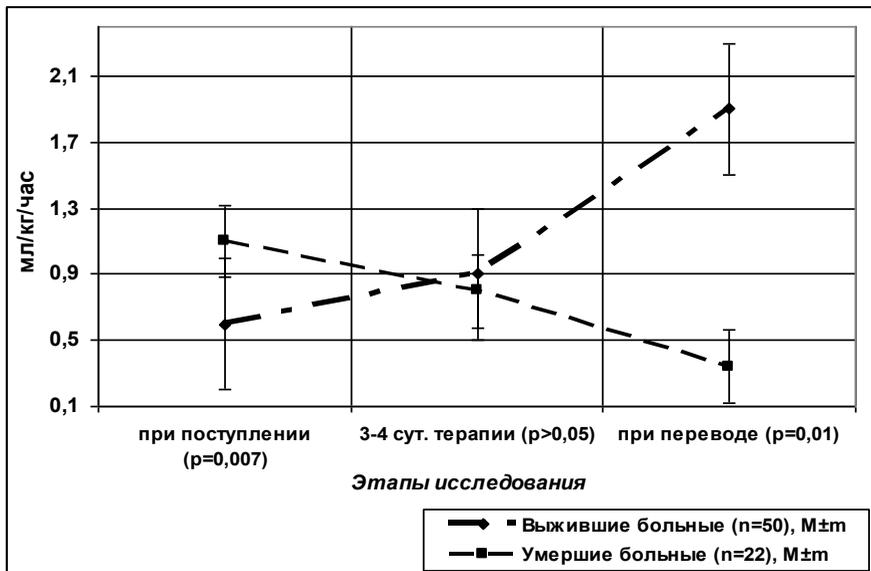


Рис. 10. Динамика почасового диуреза в группе детей с патологией легких.

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

Таким образом, достаточно высокий темп диуреза, в пределах физиологической нормы, в начале заболевания, и отсутствие его повышения к 3 дню терапии, у детей, находящихся в критическом состоянии, может служить предвестником неблагоприятного исхода. Повышенный диурез в начале заболевания свидетельствует о невозможности ограничения темпа выделения воды, как профилактического противошокового механизма поддержания сердечного выброса. 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 кардиотониками и вазопрессорами.

В группах умерших и выживших новорожденных выявлены статистические различия по длительности применения дофамина ( $P = 0,002$ ), с преобладанием в группе умерших. Была установлена математическая связь между количеством органов, вовлекаемых в СПОН, и длительностью применения дофамина среди умерших детей ( $r_2 = 0,46$ ;  $P = 0,03$ ).

Таким образом, в процессе научного поиска в полном объеме реализованы цель и задачи исследований, что позволяет по их результатам сделать соответствующие выводы, а отдельные положения рекомендовать для внедрения в работу практического здравоохранения.

## ВЫВОДЫ

1. Осложнения беременности (тяжелая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания, анемия, задержка развития плода, тяжелый гестоз) и родов (острая гипоксия плода, обвитие пуповины, слабость родовой деятельности, клиническое несоответствие, аномалии положения плода) повышают риск развития полиорганной недостаточности у новорожденных.

2. Показатель сочетанной патологии информативен и позволяет прогнозировать развитие полиорганной недостаточности у новорожденных, хорошо коррелируя с количеством органов, вовлеченных в синдром полиорганной недостаточности.

3. Неблагоприятными факторами риска развития полиорганной недостаточности у детей с первичным поражением центральной нервной системы являются: табакокурение матери, тяжелый гестоз, анемия, многоводие, задержка развития плода, угроза прерывания беременности, клиническое несоответствие размеров плода и таза, обвитие пуповины, слабость родовой деятельности. Факторами же риска для детей с первичным поражением легких выступают: алкоголизм и наркозависимость матери, отсутствие наблюдения во время беременности, фетоплацентарная недостаточность, многоводие, задержка развития плода, слабость родовой деятельности, острая гипоксия плода.

4. Несвоевременное начало респираторной терапии является основным постнатальным фактором риска смерти новорожденных, независимо от первичного поражения, повышая число органов, вовлеченных в полиорганную недостаточность. При первичном поражении легких отсроченное начало респираторной терапии встречается чаще, чем для детей с поражением центральной нервной системы.

5. Повышенные значения среднего артериального давления, почасового диуреза в начале интенсивной терапии, прогрессивно снижающиеся к третьим суткам лечения, свидетельствуют о высокой вероятности срыва адаптации и, соответственно, летального исхода.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. За сутки до плановых родов или с момента поступления роженицы в экстренных случаях неонатолог должен иметь полную информацию о пренатальных факторах риска рождения больного ребенка.

2. При наличии у роженицы социальных дефектов: табачной, алкогольной, наркотической зависимости, и/или медицинских факторов: тяжелого гестоза, многоводия, тяжелой фетоплацентарной недостаточности, слабости родовой деятельности, а также при подозрении на перенесенную плодом острую гипоксию (не говоря о явной) следует быть готовым к началу респираторной терапии, которая должна начинаться при первых признаках углубления дыхательной или церебральной недостаточности независимо от оценки по Апгар.

3. При появлении острой дыхательной недостаточности не следует дожидаться исхода первого часа, а оптимально, на протяжении этого часа проводить оценку тяжести острой дыхательной недостаточности в динамике любыми доступными методами: подсчет частоты дыхания, оценка показателей пульсоксиметрии, газового состава крови; при помощи любых доступных шкал: ШОТ (2005), Downes I. (1968), Peckman C.I. (1979). В сомнительных случаях ребенок должен быть переведен на искусственную вентиляцию легких до проведения этой оценки!

4. Косвенные признаки снижения сердечного выброса: низкое среднее артериальное давление (ниже 45 мм рт.ст.), увеличенное время наполнения капилляров (более 3с.), снижение диуреза, в сочетании с наличием перинатальных факторов риска и клиническими проявлениями дыхательной и/или церебральной недостаточности являются показаниями к инфузии вазопрессоров.

5. До третьих суток жизни не следует увлекаться стимуляцией диуреза с помощью сульфонамидов. Темп диуреза 0,5мл/кг·ч вполне эффективен.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новый взгляд на синдром полиорганной недостаточности у критических больных / В.С. Соколовский, М.А. Карпова, В.Д. Слепушкин, М.В. Беляев, А.А. Иванова // *Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70 - летнему юбилею ГКБ № 1 г. Новокузнецка.* - Новокузнецк, 1999. - С. 322-323.
2. Карпова, М.А. Классификация синдрома полиорганной недостаточности, как основных патологий, определяющих летальность у новорожденных / М.А. Карпова // *VIII Всероссийский съезд анестезиологов-реаниматологов : Тезисы.* - Омск, 2002. - С. 71.
3. Соколовский, В.С. Вероятный и возможно реальный путь восстановления метаболизма клетки в условиях дизокии при синдроме полиорганной недостаточности / В.С. Соколовский, М.А. Карпова // *«Актуальные вопросы обезболивания и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы» : Материалы Всероссийской конференции, посвященной 60-летию образования РАМН.* – Новокузнецк, 2003. - С. 170-174.
4. Рабдомиома сердца у глубоко недоношенного ребенка с развитием синдрома полиорганной недостаточности / М.А. Карпова, Ю.Г. Гельд, Л.Е. Гусева, В.С. Смирнова, И.В. Кожухова // *IX-й Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ : Тезисы.* - Иркутск, 2004. - С. 121-122.
5. Плазмин и его основные ингибиторы в пуповинной крови новорожденных и у новорожденных с поражением ЦНС / М.А. Карпова, Р.М. Зорина, Л.Е. Сотникова, И.В. Осокина, И.В. Кожухова // *Бюллетень Восточно-сибирского научного центра.* - 2005. - № 4. - С. 129-130.
6. Соколовский, В.С. Блокада сакрального сплетения при обезболивании родов, лечении дискоординации родовой деятельности и ее влияние на частоту оперативного родоразрешения, а также состояние новорожденных / В.С. Соколовский, М.А. Карпова, М.В. Алексеева // *Современные направления и пути развития анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации : Тезисы.- М., 2006.* - С. 218-219.
7. Алексеева, М.В. Новый оригинальный способ лечения дискоординации родовой деятельности / М.В. Алексеева, В.С. Соколовский, М.А. Карпова // *Медицина в Кузбассе.* - Кемерово, 2006. - №1. - С. 16- 18.
8. Соколовская, М.А. Патоморфологические изменения тканей при развитии синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных / М.А. Соколовская, А.И. Камзычаков // *Журн. «Мать и дитя».* – Кемерово, 2007. - № 4. – С. 31-32.
9. Соколовская, М.А. Взаимосвязь между перинатальными факторами и их влияние на формирование полиорганной недостаточности у новорожденных / М.А. Соколовская // *Сибирский консилиум.* - Новосибирск, 2008. - №2. - С. 72.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВПР	- врожденные пороки развития
ЗВУР	- задержка внутриутробного развития плода
ЗПЦ	- зональный перинатальный центр
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ОДН	- острая дыхательная недостаточность
ОПН	- острая почечная недостаточность
ОРН	- отделение реанимации новорожденных
ПСП	- показатель сочетанной патологии
САД	- среднее артериальное давление
СГВ	- средняя гармоническая величина
СПОН	- синдром полиорганной недостаточности
ССН	- сердечно-сосудистая недостаточность
ФПН	- фетоплацентарная недостаточность
ЦНС	- центральная нервная система
ШКГ	- шкала ком Глазго

Соискатель \_\_\_\_\_ М.А. Соколовская

Подписано в печать 12.11.2008г. Гарнитура Таймс.  
Бумага ксероксная. Печать на ризографе RZ-300 EP. Тираж 100. Заказ №785.  
Отпечатано в типографии  
ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».  
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.

