

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

И. В. Виноградова¹

Проведена оценка эффективности метаболической терапии у недоношенных новорожденных детей. Ранняя метаболическая терапия приводит к улучшению тканевой перфузии, нормализации показателей рН и величины дефицита оснований, приводит к быстрому снижению потребности в высоких концентрациях кислорода при проведении респираторной поддержки и к быстрому кардиоцитопротективному эффекту.

Ключевые слова: недоношенные; новорожденные; сердечно-сосудистая система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой в последние годы стало выживание недоношенных новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Развитие критических состояний у недоношенных новорожденных связано с респираторным дистресс синдромом в сочетании с постнатальной дезадаптацией сердечно-сосудистой системы, что сопровождается транзиторной депрессией сократимости, увеличением размеров сердца, проявлением сердечной недостаточности, повышением специфических ферментов миокардиального повреждения [6].

Последствия этих нарушений разнообразны, они сохраняются длительно и регистрируются в различные возрастные периоды, нередко вызывают фатальные заболевания детей и взрослых. Высокая частота тяжелой сочетанной перинатальной патологии у данной категории детей обуславливает рост детской инвалидности, в структуре которой ведущие позиции принадлежат патологии нервной системы и органов чувств [2, 3]. Среди этиологических факторов, наиболее значимых в патогенезе перинатальных церебральных повреждений, лидирующая роль принадлежит гипоксии. В терапии церебральных нарушений есть понятие “терапевтическое окно”, в течение которого фармакологическое вмешательство с церебропротекторной целью может оказаться эффективным. По данным литературы, оно находится в пределах от 2 до 48 ч после гипоксически-ишемического воздействия, следовательно, перспективным является поиск методов минимизации последствий после перенесенной гипоксии [1, 4]. В настоящее время в качестве перспективных антигипоксантов рассматриваются лекарственные препараты, содержащие естественные метаболиты и регуляторы внутриклеточного энергетического обмена [1].

Оптимизация терапии постгипоксических повреждений миокарда и ЦНС в неонатальном периоде является важнейшим реабилитационным мероприятием. Использование целого ряда метаболических препаратов, прив-

несенных в неонатологию из взрослой практики (мексидол, инстенон и др.) жизненно необходимых в ситуациях интенсивной терапии, имеют ограничения при применении у новорожденных, вследствие назначения препарата не в полном соответствии с инструкцией по его применению. В 2004 – 2009 гг. под руководством акад. РАМН проф. Н. Н. Володина проводилось многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование, которое продемонстрировало эффективность парентеральной формы препарата цитофлавин у недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС различной степени тяжести [3]. В связи с этим представляется важным дополнить данные исследования изучением состояния сердечно-сосудистой системы детей на фоне метаболической терапии цитофлавином.

Цитофлавин способствует активизации аэробного метаболизма клеток, увеличивает устойчивость мембран нервных и глиальных клеток к воздействию ишемии, стимулирует клеточный рост, и тормозит процессы апоптоза, улучшает коронарный и мозговой кровоток.

Целью исследования явилась оценка кардиопротекторного и метаболического эффекта парентерального применения цитофлавина у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 28 недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ. Распределение недоношенных по сроку гестации, массе при рождении и полу представлено в табл. 1.

Среди всех обследованных новорожденных мальчиков было 13, девочек — 15. Анализ анамнеза матерей не выявил достоверных отличий у сравниваемых групп. Первые роды были у 11 женщины, повторные — у 15. Новорожденных из двойни было 2. Родоразрешение оперативным путем было проведено в 21 случае. Во всех наблюдениях была зарегистрирована хроническая внутриутробная гипоксия плода, в 6 случаях имела место острая интранатальная гипоксия. В зависимости от характера терапии, проводимой в раннем неонатальном периоде, в ходе исследования все пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 18 детей

¹ БУ “Президентский перинатальный центр” Минздрава Чувашии, 428000, Чебоксары, Московский просп., 9, стр. 1

получившие в ходе лечения метаболическую терапию на фоне стандартной респираторной поддержки, комплексной терапии, включавшей инфузионную терапию, антибактериальную терапию, энтеральное и парентеральное питание. В качестве метаболической терапии использовали препарат цитофлавин (ООО “Полисан”, Санкт-Петербург). Цитофлавин вводили внутривенно медленно на протяжении 4–6 ч в течение первых 5 сут после рождения в дозе 2 мл/кг/сут после разведения в 10 % растворе глюкозы в соотношении 1:5.

В группу сравнения вошли 10 новорожденных, получавших аналогичную стандартную терапию, кроме метаболической. Группа сравнения представляла исторический контроль за предыдущие 2 года работы отделения.

Для исключения врожденных пороков сердца, в том числе дуктус-зависимых, кроме эхокардиографии всем детям проводили измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульс-оксиметрию с помощью мониторных систем Phillips 3046A по методике фирмы производителя.

В исследовании оценивали электролитный баланс, кислотно-щелочное состояние (КЩС), данные нейросонографии и доплерографии сосудов головного мозга, в динамике оценивали состояние сердечно-сосудистой системы по данным рентгенографии грудной клетки с измерением кардиоторакального индекса (КТИ), по данным ЭКГ, ЭХО-кардиографии. Исследования газов крови и показателей КОС выполнены на газоанализаторе AVL-800 (Radiometer).

Биохимическое исследование сыворотки крови с целью оценки маркеров ишемии миокарда проводили одновременно с проведением ЭКГ и эхокардиографии (Эхо-КГ). Оценивали уровень изофермента креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ). Изофермент КФК содержится преимущественно в цитоплазме клеток сердца. Повышение активности КФК в сыворотке крови указывает на нестабильное состояние мембран кардиомиоцитов. Активность КФК в сыворотке крови при транзиторной ишемии миокарда (ТИМ) возрастает примерно через 4–6 ч от начала ишемического повреждения клетки. Пик активности изофермента отмечается через 20–24 ч. В течение последующих 36 ч активность его быстро снижается. У новорожденных с выраженными проявлениями ТИМ определяется повышение активности КФК в несколько раз по сравнению с возрастной нормой. Исследования проводили на биохимическом анализаторе А-25 Biosistems-SA (Испания). Одновременно с количествен-

ной оценкой АЛТ и АСТ при повышении уровня АСТ более 40 Ед/л оценивали коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ), определяли уровень электролитов в крови (калия, натрия, кальция, магния). Для оценки диагностической ценности перечисленных показателей как маркеров ишемии миокарда у новорожденных на основании литературных данных были приняты следующие нормативные показатели: для АСТ и АЛТ до 40 Ед/л, для КФК до 140 Ед/л.

Статистическую обработку полученных данных выполняли общепринятыми методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 2007. Данные представлены в формате: $M \pm m$, где M — средняя арифметическая, m — ошибка среднего. Достоверность результатов оценивали по t -критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя состояние новорожденных при рождении выявили, что оценка по шкале Апгар в основной группе на 1-й минуте составила от 3 до 7 баллов ($6,29 \pm 1,09$), на 5-й минуте от 4 до 8 баллов ($7 \pm 0,74$), а в контрольной группе — от 2 до 7 баллов ($6,08 \pm 1,35$) на 1-й минуте и от 3 до 8 баллов ($6,87 \pm 0,99$) на 5-й минуте.

В связи с выраженными дыхательными нарушениями все наблюдавшиеся новорожденные дети нуждались в респираторной поддержке и введении сурфактанта. Из 18 детей основной группы в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с первых часов после рождения нуждались 6 (33,3 %) новорожденных, в группе контроля из 10 детей ИВЛ потребовалась 4 (44,1 %) новорожденным. Респираторная терапия в виде “спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях” (СРАР) проводили с рождения 10 (55,6 %) детям основной группы и 5 (50 %) новорожденным в группе контроля.

При поступлении в стационар у 11 (39,2 %) недоношенных обеих групп наблюдали синдром персистирующей фетальной циркуляции, соответственно у 8 детей (44,4 %) основной группы и 3 (30 %) — контрольной. Синдром транзиторной легочной гипертензии наблюдали у 6 (21,4 %) недоношенных, из них у 5 (27,8 %) детей основной и у 1 (10 %) ребенка контрольной группы. Транзиторная дисфункция миокарда с умеренным увеличени-

Таблица 2. Динамика изменений величины дефицита оснований в крови у детей основной и контрольной групп (в ммоль/л, $M \pm m$)

День жизни	Группы	
	Основная ($n = 18$)	Контрольная ($n = 10$)
1	$-13,9 \pm 0,8$	$-11,7 \pm 0,6$ *
2	$-8,3 \pm 0,5$	$-9,2 \pm 0,3$
3	$-4,4 \pm 0,1$	$-7,3 \pm 0,1$ *
4	$-1,1 \pm 0,1$	$-2,1 \pm 0,05$ *
5	$1,2 \pm 0,1$	$-2,4 \pm 0,2$ *

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 1. Распределение больных по сроку гестации, массе при рождении и полу ($M \pm m$)

Показатель	Группы	
	Основная	Контрольная
Гестационный возраст, нед.	$27,9 \pm 0,2$	$28,4 \pm 0,2$
Масса тела при рождении, г	$1107,0 \pm 37,0$	$1190,1 \pm 37,9$
Доля мальчиков, %	57,4	38,1

ем КТИ до 0,6, снижением фракции выброса до 45 %, приглушением тонов сердца, умеренной декомпенсацией кровообращения наблюдали у 4 (14,3 %) детей из них — у 3 (16,6 %) основной и у 1 (10 %) контрольной групп.

У детей обеих групп на протяжении первой недели жизни определяли высокую активность кардиоспецифического фермента КФК, что было обусловлено преобладанием анаэробного гликолиза и замедленным переходом на зрелый постнатальный путь метаболизма [5].

Однако у новорожденных основной группы в первые 5 сут пребывания в стационаре, по данным эхокардиографии, была отмечена более быстрая положительная динамика насосной и сократительной функций миокарда, сопровождавшаяся уменьшением КТИ при рентгенографии. Достоверно более быстрым, чем в контрольной группе, стало снижение уровня биохимических маркеров. Так, активность КФК в сыворотке крови в основной группе $112,5 \pm 0,80$ Ед/л оставалась достоверно ($p < 0,05$) ниже активности фермента в группе контроля ($195,5 \pm 1,47$ Ед/л).

По данным ЭКГ выявлено, что в 1-е сутки жизни у всех пациентов обеих групп отмечали синусовый ритм, ЧСС составила 132 ± 14 уд. в минуту, интервал P-Q соответствовал $0,08 - 0,1$ с. Длительность комплекса QRS составляла $0,04 - 0,06$ с, более чем у половины детей обеих групп обращало на себя внимание снижение вольтажа зубцов, что говорит о снижении сократимости миокарда в зоне ишемии. Патологические изменения зубца Q продолжительностью более 0,03 миллисекунд и амплитудой более 1/4 зубца R в этом отведении не менее, чем в 2 грудных отведениях, что свидетельствует об ишемических изменениях в миокарде, были выявлены в 2 случаях в основной (11,1 %) и в 1 случае в контрольной группе (10 %).

Частота реполяризационных изменений (снижения сегмента ST и амплитуды зубца T) была тем чаще, чем выше была степень недоношенности при идентичной степени перенесенной гипоксии [5, 6]. Эти изменения наблюдали в обеих группах с одинаковой частотой и не различались по характеру.

Количество пациентов с ишемической ST-депрессией и подъемом сегмента ST, с изоэлектричным зубцом T и/или его ишемической инверсией в правых и левых грудных отведениях достоверно не отличались у пациентов обеих групп.

По данным электрокардиографии у пациентов основной группы с 3-го дня терапии отчетливо уменьшались признаки электрической нестабильности миокарда, энер-

гетического дефицита, изменения реполяризации с полной компенсацией. К 5-м суткам терапии в группе сравнения число пациентов с сохраняющимися ST-депрессией и подъемом в правых и левых грудных отведениях превысило таковое в основной группе в 1,5 – 2 раза (35,7 и 19,4 %, $p < 0,05$; 13,1 и 6,7 %, $p < 0,05$, соответственно). Число пациентов с положительным и изоэлектричным зубцом T в правых грудных отведениях у пациентов группы цитофлавина было в 3 раза больше, чем в контрольной группе. Количество детей с ишемической инверсией зубца T уменьшилось до 33,3 %, в то время как в контрольной группе сохранялось в 80 % наблюдений. Зубец T в левых грудных отведениях в основной группе, изначально положительный лишь в 30 % на фоне метаболической терапии, к 5-му дню терапии становился положительным у 73,3 %.

Выявлено, что у пациентов основной группы при инфузии раствора, содержащего цитофлавин, с первых часов лечения происходила быстрая нормализация показателей КЩС за счет устранения метаболического компонента смешанного ацидоза. Через 6 – 12 ч после начала лечения величина дефицита оснований (ВЕ) в группе детей, получавших метаболическую терапию была достоверно меньше по сравнению с контрольной группой, а в дальнейшем, к концу 2 суток жизни, отрицательные значения ВЕ у новорожденных основной группы переходили в положительные значения, которые сохранялись вплоть до окончания 5-дневного курса терапии. Начиная с 3 суток лечения показатели ВЕ у новорожденных основной группы оставались достоверно более высокими (табл. 2).

В течение первых часов лечения концентрацию O_2 в дыхательной смеси у новорожденных основной группы удалось снизить до 35, а затем и до 25 %. Таким образом, уже к исходу 1-х суток дети основной группы получали дыхательную смесь, содержащую нетоксичные концентрации кислорода. У детей группы контроля концентрация O_2 в дыхательной смеси исходно была достоверно более высокой, что диктовалось показателями КЩС и данными транскутанного мониторинга SaO_2 . Несмотря на то что концентрацию O_2 в дыхательной смеси у детей группы контроля пытались снизить, достичь безопасных его концентраций в этой группе удалось только к исходу 2-х суток.

Мы также анализировали состояние неврологического статуса новорожденных в динамике. Наиболее распро-

Таблица 3. Основные сравниваемые параметры (ч, $M \pm m$)

Показатель	Группа	
	Основная (n = 18)	Контрольная (n = 10)
Срок достижения нетоксической концентрации $FiO_2 = 0,21$, ч	$6,2 \pm 1,8$	$34,8 \pm 3,3^*$
Длительность ИВЛ, ч	$44,4 \pm 11,2$	$54,2 \pm 8,3$

Примечание. * $p < 0,05$. ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Таблица 4. Неврологический исход

Тяжесть ВЖК	Группа			
	Основная (n = 18)		Контрольная (n = 10)	
	абс.	%	абс.	%
I – II степени	10	55,6	4	40
III – IV степени	-	-	1	10
Без ВЖК	8	44,4	5	50
Благоприятный неврологический исход	18	100	8	90

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния.

страненными среди церебральных поражений у новорожденных являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярные лейкомаляции (ПВЛ). ВЖК чаще происходят у недоношенных новорожденных, как следствие незрелости сосудов герминативного матрикса, некоррегированного метаболического ацидоза и представляют серьезную опасность для недоношенных, так как являются одной из главных причин летальных исходов и тяжелых психоневрологических нарушений в дальнейшем (табл. 3).

По литературным данным [7–10] любые повреждения микрососудов головного мозга сопровождаются значительным повышением концентрации цитоплазматического белка, входящего в состав микрофиламентов, что обусловлено деструкцией клеток астроцитарной глии [8–10]. Действительно, у детей из обеих групп уже в течение первых дней жизни были выявлены ВЖК I–II степени.

Анализируя частоту и степень ВЖК, выявили (табл. 4), что в двух группах встречаемость небольших кровоизлияний с благоприятным неврологическим исходом была одинаковой, тогда как массивное поражение головного мозга было чаще в основной группе (10%), а неонатальные судороги регистрировались почти в 1,5–2 раза реже, чем в контрольной группе. Отмечали лучшие показатели по доплерографии сосудов головного мозга. На фоне терапии цитофлавином не отмечалось нарастание степени ВЖК, следовательно, можно говорить о безопасности раннего использования метаболической терапии.

Анализ частоты выявления неврологических нарушений и инвалидизирующих заболеваний, свойственных недоношенным детям, перенесшим перинатальную гипоксию и нуждавшихся в проведении интенсивной терапии, показал, что у детей основной группы не было тяжелых форм ВЖК и ПВЛ.

ВЫВОДЫ

1. На основании объективных критериев нами подтверждена эффективность и безопасность раннего использования метаболической терапии у недоношенных новорожденных.

2. Использование цитофлавина у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в первые сутки жизни приводит к улучшению тканевой перфузии, нормализации показателей рН и величины дефицита оснований, приводит к быстрому снижению потребности в высоких концентрациях кислорода при проведении респираторной поддержки (искусственная вентиляция легких, СРАР).

3. Метаболическая терапия у новорожденных с постгипоксическими повреждениями миокарда приводит к быстрому кардиоцитопротективному эффекту, при этом отмечается более быстрая положительная динамика насосной и сократительной функций миокарда.

4. Раннее использование метаболической терапии у недоношенных новорожденных позволяет снизить частоту и тяжесть неврологических и соматических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Афанасьев, *Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей*, Санкт-Петербург (2005).
2. Н. Н. Володин, С. О. Рогаткин, М. И. Медведев, *Журн. неврол. и психиат.*, № 101, 4–9 (2001).
3. Н. Н. Володин, С. О. Рогаткин, *Фарматека*, № 1, 72–83 (2004).
4. А. В. Прахов, В. А. Гапоненко, Е. Г. Игнашина, *Болезни сердца плода и новорожденного ребенка*, Изд-во НГМА, Н. Новгород (2001).
5. А. В. Прахов, Ж. В. Альбицкая, Ю. Д. Гиршович, *Функциональное состояние сердца у новорожденных детей с различными вариантами сочетанной перинатальной патологии. Детские болезни сердца и сосудов*. Изд-во НГМА, Н. Новгород (2004).
6. А. В. Прахов, *Неонатальная кардиология*, Изд-во НГМА, Н. Новгород (2008).
7. S. J. Clark, P. Newland, C. W. Yoxall, N. V. Subhedar, *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, **89**(4), 348–352 (2004).
8. S. Costa, E. Zecca, G. de Rossa, et al., *Acta Paediatr.*, **96**(2), 181–184 (2007).
9. N. Nagdyman, W. Kömen, H. K. Ko, et al., *Pediatr. Res.*, **49**(4), 502–506 (2001).
10. T. N. Raju, R. L. Ariagno, R. Higgins, L. J. van Marter, *Pediatrics*, **115**(2), 468–474 (2005).

Поступила 22.10.13

METABOLIC THERAPY OF PREMATURE INFANTS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

I. V. Vinogradova

Presidential Perinatal Center, Ministry of Public Health of the Chuvash Republic, pr. Moskovskii 9, Cheboksary, Chuvashiya, 428999, Russia

The efficiency of a metabolic therapy for premature newborns has been assessed. It is established that early metabolic therapy leads to improvement of tissue perfusion, normalization of and alkalipenia indices, and rapid decrease in requirement for high oxygen concentration in carrying out respiratory support, thus producing fast cardiocytoprotective effect.

Keywords: premature; newborns; cardiovascular system