

Поліорганна недостатність у новонароджених: сучасний стан проблеми.

Д.А. Шкурупій

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Синдром поліорганної недостатності (СПОН) є актуальною проблемою сучасної медицини критичних станів. Актуальність дослідження даної патології обумовлена, по-перше, високою летальністю хворих, по-друге – відсутністю цілісного уявлення про механізм її розвитку. Останній пункт обумовлений тим, що констатація факту і вивчення розвитку СПОН з'явилися лише в останнє десятиріччя. Відносна новизна цієї патології пов'язана з удосконаленням лікувальних методик і появою досконалої медичної апаратури, яка здатна частково протезувати функції окремих органів [1].

Здатність сучасної інтенсивної терапії до тривалого штучного заміщення вітальних функцій різних органів і систем призвела до формування нових патологічних станів, які зустрічаються у літературі як «хронічний критичний стан» чи «хвороба інтенсивної терапії» [2,3,4]. На сучасному етапі розвитку інтенсивної терапії смерть від недостатності однієї системи, як то - гостра церебральна недостатність, гостра серцева недостатність і т. ін., констатується набагато рідше; частіше за все має місце порушення функції не менш як двох органів чи систем. Таким чином, СПОН в більшості випадків уявляє собою фінальну стадію захворювання - виснаження компенсаторних можливостей біологічної особи. На даний момент СПОН вважається не просто сумою недостатності органів, а універсальним патологічним процесом, який розвивається внаслідок агресивної дії імуногенних речовин і біохімічних медіаторів, які активуються у відповідь на дію надпорогового агресивного агенту і призводять до залучення у патологічний процес двох і більше органів чи систем [4].

Найбільш детально СПОН вивчений у дорослих пацієнтів. Хоча у цих хворих і передбачений поділ СПОН в залежності від генезу (запальний чи незапальний) [5,6,7], все одно його розвиток однозначно пов'язується з активацією цитокінового каскаду і розвитком синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). При розвитку

СПОН запального генезу саме бактеріальні агенти з високим ступенем вірогідності можуть виступати пусковим механізмом розвитку даного синдрому. В разі ж розвитку СПОН незапального генезу внаслідок масивних травматичних ушкоджень, тяжкої ішемії і гіпоксії тканин, присутність бактеріального чиннику не відкидається: вважається що бактеріальна транслокація через ушкоджену кишкову стінку є фактором підтримки ССЗВ [4].

Виходячи з принципу універсальності механізмів розвитку критичних станів, можна було б перенести дані постулати розвитку СПОН на контингент новонароджених дітей. Однак, вивчення цієї проблеми у новонароджених свідчить, що дані постулати можуть бути застосовані у новонароджених лише в своїх основних позиціях. В цілому ж, проблематиці СПОН у новонароджених присвячена доволі невелика кількість робіт (переважно – іноземних), а їх дані дискутабельні і суперечливі [8, 9, 10].

Дослідження механізмів розвитку СПОН у новонароджених само по собі має науковий інтерес, оскільки класичне уявлення про формування СПОН у даній категорії пацієнтів повинно мати відмінності через ряд анатомо-фізіологічних особливостей. Так, наприклад, у плодів і новонароджених уже в перші 12 тижнів гестації реєструється високий (фактично – аналогічний дорослим) рівень прозапальних цитокінів – IL-8, IL-6, TNF-фактору. Концентрація цих речовин доволі стійка протягом життя і майже не зазнає коливань залежно від віку [11, 12].

В той же час, кількісний склад лімфоцитів і їх функціональний стан змінюються протягом життя. Так, у недоношених новонароджених рівень протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10, TGF-фактору), Т-лімфоцитів і цитотоксичність природних кіллерів знижені. При цьому має місце чітка пряма залежність їх рівня від терміну гестації [12,13].

Підпадають під сумнів і класичні механізми участі бактеріального фактору в розвитку СПОН у новонароджених, принаймні – у дітей з перинатальною гіпоксією. При перинатальній гіпоксії досить чітко реєструється наявність ознак ССЗВ уже в першу добу від народження дитини [14], але при цьому нівелюється можливість

бактеріальної транслокації з кишечника, оскільки він при народженні є фактично стерильним [15].

Іншою особливістю розвитку СПОН у новонароджених є те, що його пускові фактори і механізми розвитку діють переважно внутрішньоутробно: найбільш часта патологія періоду новонародженості – це внутрішньоутробне інфікування і перинатальна гіпоксія. Фактично, уже на момент народження дитина має СПОН, або механізми його розвитку запущені [14].

Привертає увагу той факт, що виразність ушкоджень у немовлят з перинатальною патологією не залежить від виду та ступеню агресивності того чи іншого патологічного фактору. Так, ряд новонароджених з тяжкою перинатальною гіпоксією, які потребують активних заходів первинної реанімації мають сприятливий перебіг захворювання, в той час, як серед новонароджених з легким чи помірним ступенем асфіксії є значна група дітей, стан яких в подальшому значно погіршився, чи перебіг захворювання закінчився летально [14, 16, 17].

Майже всі наукові праці констатують високий відсоток летальності новонароджених від СПОН, але її цифри доволі варіабельні. Так, за даними Kutko M.C at al. (2003) [18] летальність немовлят від СПОН сягає 13,5%, в той час, як Володін М.М. та співав. (2000) [13] наводять дані летальності в межах 30%, а Shah P at al.(2004) - в межах 62% [8]. Можливо, розбіжність в цифрах летальності обумовлена різним рівнем технічних можливостей надання медичної допомоги в тих чи інших клініках, а можливо – це залежить від характеру патологічного процесу. Так, перші два автори аналізували розвиток СПОН переважно у хворих з інфекційними процесами, а другий – у новонароджених з перинатальною асфіксією. Роль характеру патологічного процесу у формуванні та розвитку СПОН у новонароджених підтверджується і нашими попередніми дослідженнями. Так, у новонароджених – пацієнтів відділень інтенсивної терапії, які мали вроджену хірургічну патологію, після оперативного втручання СПОН розвивався фактично в 100% випадків, а у новонароджених із перинатальною гіпоксією - у 55% випадків [19]. Розбіжність в цифрах летальності може бути також обумовлена недостатнім рівнем діагностики СПОН: яскраво виражені прояви недостатності одного органа

може містифікувати моноорганне ураження, маскуючи наявне ураження інших органів [1].

Якщо припустити, що розвиток СПОН у новонароджених має зв'язок із характером патологічного процесу, то слід також припустити, що в залежності від пускових чинників, які призводять до розвитку СПОН (хірургічна агресія, внутрішньоутробне інфікування чи перинатальна гіпоксія), мають бути і відмінності у механізмах розвитку даного синдрому. В науковій літературі існують роботи по дослідженню у новонароджених факторів, що приймають участь у формуванні СПОН і ССЗВ, зокрема – про- і протизапальних цитокінів, про- та антиоксидантних систем тощо, але ці роботи лише побічно торкаються проблеми СПОН [14, 20]. Наразі, в доступних літературних джерелах дослідження механізмів розвитку СПОН у новонароджених залежно від ведучого патологічного процесу системно не описані.

Тривають дискусії щодо послідовності розвитку СПОН. На даний час існують дві теорії: послідовного [21, 22] і паралельного [4] ураження органів. В даний час жодну з цих теорій не можливо відкинути. Немає чіткої відповіді і щодо ступеня виразності СПОН. Звідси постає проблема термінологічного обґрунтування самого поняття СПОН. Так, одні науковці вважають СПОН одноступеневим процесом, однак при цьому використовують як мінімум три тотожні поняття «синдром поліорганної недостатності» [1, 4], «синдром поліорганної дисфункції» [8,9]; «синдром множинного ураження органів» [14]. Інші автори вважають, що СПОН є ступеневим процесом і намагаються виділити три етапи його розвитку: «дисфункція», «недостатність», «неспроможність» [7, 22].

Відсутність єдиного уявлення про термінологію, послідовність та стадійність процесу розвитку СПОН є причиною відсутності чітких критеріїв СПОН у новонароджених як в Україні, так і в зарубіжних країнах. Це демонструє порівняльна характеристика різних шкал визначення розвитку СПОН у новонароджених (табл. 1).

Порівняльна характеристика критеріїв СПОН у новонароджених [8, 10, 14]

Система	Автор, рік публікації		
	Morecroft I.A. at al. 1994 р.	Shah P at al. 2004 р.	Суліма О.Г, 2003 р.
1	2	3	4
Кардіоваскулярна система:	АТ сер < 40 (у недонощених - < 35); ЧСС <100 и >180 за хв; інторпна підтримка;	гіпотензія з інотрпною підтримкою протягом 24 годин; ішемія міокарду на ЕКГ	АТ сер < 45 (у недонощених - < 40); ЧСС <80 и >180 за хв.; порушення серцевого ритму; дофамін від 5 мкг/кг/хв чи адреналін 0,1 мкг/кг/хв.
Дихальна система	залежність від ШВЛ; Fі O ₂ > 0,4 для підтримки PO ₂ >50 мм.рт.ст.; ЧДД >40 за хв..	ШВЛ з Fі O ₂ більш ніж 4 год. після народження	ЧДД <35 і >80 за хв.; PaO ₂ <50 мм.рт.ст; PaCO ₂ > 60 мм.рт.ст; ШВЛ.
Нервова система:			Набряк мозку з м'язевою гіпотонією, гіпоксичною комою, розходженням швів черепа судоми; відсутність фото реакції.
Система гемостазу	тромбоцити <150x10 ⁹ /л		Нв <150 г/л (з 4-ї доби - <100); Нт <40% (з 2-го тижня - <30); тромбоцити <150*10 ⁹ /л; початок згортання крові більше 5 хв.

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Сечовидільна система:	діурез < 1 мл/кг/год; сечовина крові > 3,0 ммоль/л креатинін сироватки > 125 ммоль/л; добова прибавка маси тіла > 100 г/добу.	діурез < 1 мл/кг/год більше 24 год + креатинін сироватки > 100 ммоль/л; діурез < 1 мл/кг/год більше 36 год; креатинін сироватки > 125 ммоль/л.	сечовина крові більше 10 ммоль/л; креатинін крові від 177 мкмоль/л
Гастроудоденальна система:			стаз в шлунку від 1,5 мл/год, відсутність перистальтики і стулу; «кавова густина» в шлунку; мелена; шлункова кровотеча.
Гепатобіліарна система	білірубін крові > 103 мкмоль/л	АлАт > 100 IU/l; АсАт > 100 IU/l.	
Система мікроциркуляції	підшкірна склерема		
Метаболічні порушення:			рНа 7,1 і менше; ВЕа 15 ммоль/л і менше; Na плазми < 130 і > 150 ммоль/л; К плазми < 3,0 і > 7,0 ммоль/л; Са пл. < 1,7 ммоль/л (іонізований - < 0,8); глюкоза крові < 3,0 і > 12,0 ммоль/л.

Не всі автори погоджуються із участю тих чи інших органів і систем в формуванні СПОН у новонароджених. Так, Tantalén J.A. et al. (2003) вважають, що можна зневажати участю гепатобіліарної і гастроуденальної систем у формуванні СПОН при септичному процесі у немовлят [9]. В той же час, Shah P. et al. (2004) вважають, що закономірність розвитку ушкоджень тих чи інших систем у немовлят відсутня [8]. Отже, з однаковою вірогідністю можна припустити, як розвиток ушкоджень печінки і шлунково-кишкового тракту у новонароджених з сепсисом, так і їх відсутність.

Можливо, основа наведеної вище дискусії криється в неадекватній трактовці поняття «синдрому поліорганної недостатності» (курсив наш). В шкалах СПОН, які наведені в табл. 1, для визначення недостатності органу достатньо наявності лише одного з вказаних критеріїв. Намагання визначити недостатність органу за однією чи декількома (не всіма) функціями не зовсім досконале. Так, легені, окрім дихальної функції, беруть участь в процесах гемостазу і синтезу ліпідів; печінка виконує щонайменше 10 основних функцій, які далеко не повністю представлені у вказаних шкалах. Імовірно, для удосконалення визначення критеріїв СПОН доцільно використовувати показники, що характеризують не функції органа, а саме стан його тканин та клітин. Такими показниками можуть бути біохімічні органоспецифічні маркери та морфологічні дослідження органів і тканин.

В розрізі морфофункціональної характеристики СПОН у новонароджених цікавим є дослідження процесів загибелі тканин, які до того ж можуть мати відмінності залежно від основного патологічного процесу. Поодинокі дані присвячені цьому питанню також формулюють багато наукових проблем. Так, морфологічне дослідження тканин ендотелію при СПОН визначає його дистрофічні зміни: маргінацію хроматину, вакуолізацію цитоплазми, лізіс органел і окремих клітин [23]. Деструктивно-дегенеративні процеси особливо виражені у новонароджених, які народилися з внутрішньоутробним інфікуванням [цизерлінг]. У новонароджених з перинатальною гіпоксією наряду з аналогічними процесами відмічають і загибель клітин шляхом активації програмованої клітинної загибелі (апоптозу) [25]. Цей факт формулює дилему: з одного боку можливість активації

апоптозу саме у новонароджених з перинатальною гіпоксією може бути одним із шляхів формування у них СПОН, з іншого боку – апоптоз є енергозалежним процесом, що само по собі проблемно, зважаючи на гіпоксію [26].

Описані вище процеси вимагають детального вивчення енергопродукції клітин при СПОН у новонароджених, зокрема – стану мітохондріального окислення. Протягом останніх років активно досліджується питання мітохондріальної патології. Доведена участь мітохондріальних змін в ряді патологічних процесів; на основі цих досліджень обґрунтовані ефективні напрямки їх терапії [27, 28, 29]. Серед мітохондріальних хвороб переважають вроджені нозологічні форми, але не виключається і можливість розвитку набутої мітохондріальної патології [28]. Зміни мітохондріальної енергопродукції також можуть стати одним з напрямком пошуків механізмів розвитку СПОН у новонароджених.

Зважаючи на те, що формування мітохондріальної патології є переважно генетичним процесом, можливо саме цей напрямок досліджень стане підтвердженням ще однієї гіпотези розвитку СПОН – генетично зумовленої [30].

Література.

1. Кижаева Е.С., Закс И.О. Полиорганная недостаточность в интенсифицированной терапии // Вестник интенсивной терапии.-2004.-№1.- С. 14-18.
2. Канючевский А.Б., Сидоренко В.И., Кассиль В.Л. и др. Случай успешного лечения больного с панкреонекрозом, осложненным полиорганной недостаточностью // Вестник интенсивной терапии.-2002.-№2.- С. 81-85.
3. Baue A.E. multiple organ failure – introduction // World Journal of Surgery.-1996.- Vol.20, №4.-P. 385.
4. Зильбер А.П. Полиорганная недостаточность как новый вид патологии: клиническая физиология, интенсивная терапия, профилактика // Актуальные проблемы медицины критических состояний.-2000.-№7.-С. 71-91;
5. Воробьев К.П. Клинико-физиологический анализ категорий функционального состояния организма и интенсивная терапия // Вестник интенсивной терапии.- 2001.-№2.- С. 3-8.

6. Онищенко Н.А., Сускова В.С., Цыпин А.Б., Мармешаов А.М., Ермакова Л.П. Полиорганная недостаточность как проявление иммунной дисрегуляции репаративных процессов в органах при критических состояниях // Анестезиология и реаниматология.-2001.-№3.-С. 54-58.
7. Кон У.М. Полиорганная дисфункция и недостаточность при остром деструктивном панкреатите // Вестник интенсивной терапии.-2000.-№2.- С. 17-21.
8. Shah P., Riphagen S., Beyene J., Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ichaemic encephalopathy // Archives of Deasise in Chaldhood Fetal and Neonatal Edition.-2004.-Vol. 89.-P.152-155/
9. Tantalean J.A., Leon R.J., Santos A.A., Sanchez E. Multiple organ dysfunction in children // Pediatric Critical Care Medicin.-2003.-Vol.2, № 4.- P. 181-185.
10. Миронов П.И., Хуссамова Н.Р. Оценка течения заболевания и исходов лечения новорожденных в зависимости от наличия синдрома системного воспалительного ответа // Вестник интенсивной терапии.-2002.-№4.- С. 60-63.
11. Calhoun D.A., Donnelly W.H., Du Y., Dame J.B., Li Y., Christensen R.D. Distribution of granulocyte colony-stimuiating factor and G-CSF-Receptor mRNA and protein sn human fetus // Pediatric Research.- 1999.-Vol.46. N3.
12. Calhoun D.A., Donnelly W.H., Du Y., Dame J.B., Li Y., Christensen R.D. Distribution of granulocyte colony-stimuiating factor and G-CSF-Receptor mRNA and protein sn human fetus // Pediatric Research.- 1999.-Vol.46. N4.
13. Володин М.В., Дегтярева Ф.С., Симбирцев Ф.С. и др. Роль про- и протитвовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных // International Jornal on Immunorehabilitation.-2000.-Vol.2, N1.-P.175-185.
14. Суліма О.Г. Сучасні аспекти асфіксії новонародженого // Актуальні питання неонатології: клінічні лекції та матеріали 1-ої науково-практичної школи-семінару.- К.: КМАПО- 2003.- С. 137-151.
15. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: Диетическая коррекция.- М.: Медицина, 1991.-240 с.

16. Сидоров О.Г. Кардіальна дезадаптація при перинатальній гіпоксії у новонароджених: Автореф. Дис... канд.мед.н: 14.01.10-Педіатрія.-Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського.- Сімферополь, 2002.-16 с.
17. Абрамченко В.В. Клиническая перинатология. СПб: ИФГ РАМН им. Д.О. Отта, 1996.-240 с.
18. Kutko M.C., Calarco M.P., Flacherty M.B., Helmrich R.F., Ushay H.M., Pon S., Greenwald V.M. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure // Pediatric Critical Care Medicin.-2003.-Vol.4, № 3.- P. 333-337.
19. Шкурупій Д.А., Богоутдінов І.А., Рева М.О. Розвиток поліорганної дисфункції у новонароджених // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. - 2004.- № 2.- С. 311.
20. Когутницька М.І. Стан оксидантно-антиоксидантної системи та вміст нейронспецифічної енолази у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи : Автореф. Дис... канд.мед.н: 14.01.10-Педіатрія.-Харківська медична академія післядипломної освіти.- Харків, 2003.-20 с.
21. Tilney N.L., Bayley G.L., Morgan A.P., Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurisma an unsolved problem in postoperative care // Annals of Surgeru.-1973.-Vol 178.-P.117-122.
22. Сизов Д.Н., Костюченко А.Л., Бельских А.Н. Синдром последовательных органных повреждений у пациентов в критических состояниях // Анестезиология и реаниматология.- 1998.-№2.-С. 22-25.
23. Шабуніна-Басок Н.Р., Медвинский И.Д., Юрченко Л.Н., Зислин Б.Д., черданцева Г.А., Мазуров А.Д., Мазуров В.Д. // Вестник интенсивной терапии.-2001.-№2.- С. 58-61.
24. Цизерлинг В.А. Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции.-СПб: Элби СПб, 2002.-352 с.

25. Ситнікова В.О. Експресія Fа/Аро-1/CD-95 у плаценті при гіпоксії плода і новонародженого // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.- 2004.- Т.4, Вип. 2.- С. 21-22.
26. Регуляція активності мембран та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинними пептидами /Боброва н.О., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П., Квак О.В., Шликова О.А., Рябенко В.В. / Під редакцією І.П. Кайдашева.- Полтава: Полімет.-2004.-216 с.
27. Василев С.Ц., Сазонов А.Б. Роль янтарної кислоти в терапії митохондриальних болехней у дітей //Педиатрия.-2000.-№2.-С.88-90.
28. Белоусов Е.Д., Никанорова М.Ю., Николаева Е.А. Наследственные болезни обмена веществ, проявляющиеся в периоде новорожденности // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2000.-№6.-С. 12-19.
29. Сухоруков В.С. нарушения клеточного энергообмена у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2002.-№5.-С. 44-50.
30. Викторов В.В., Викторова Т.В., Миронов П.И., Хуснутдинова Э.К. Значение наследственных факторов в реализации синдрома органной дисфункции при хирургической инфекции у детей //Анестезиология и реаниматология.-2001.-№1.-С.-32-34.