

Влияние лактат-ацидоза на исходы заболевания недоношенных новорожденных в неонатальном периоде

С. А. Перепелица^{1,2*}, И. В. Молчанов²

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: С. А. Перепелица, И. В. Молчанов. Влияние лактат-ацидоза на исходы заболевания недоношенных новорожденных в неонатальном периоде. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (5): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-5-4-14> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Светлана Александровна Перепелица, sveta_perepeliza@mail.ru, SPerepelitsa@kantiana.ru

Резюме

Цель исследования — изучить исходы заболевания в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. В исследование включили 58 недоношенных новорожденных, которых разделили на 2 группы: «А» ($n=34$) — с неблагоприятным течением неонатального периода, закончившимся летальным исходом, и «В» ($n=24$) — без летального исхода. Провели клиническую оценку состояния детей: исследование газового состава, кислотно-основного состояния (КОС) и лактата крови; регистрацию параметров искусственной вентиляции легких; расчет среднего давления в дыхательных путях, индекса оксигенации (OI) и эффективности вентиляции (VEI); показателей нейросонографии (НСГ) и, при летальном исходе, патологоанатомическое и гистологическое исследование головного мозга.

Результаты. В группе «А» гиперлактатемия выявили у 24 пациентов (70,5%), группе «В» — у 12 (50%). Средняя концентрация лактата в группах «А» и «В» составила $8,1 \pm 3,3$ и $6,3 \pm 2,8$ ммоль/л соответственно. В группе «А» у 19 (55,9%) новорожденных определили ацидоз тяжелой степени, которому соответствовал рН — $7,19$ – $6,80$, в группе «В» всего у 8 (33,3%) детей определили рН от $7,0$ до $7,19$. При рождении у новорожденных обеих групп выявили дефицит оснований (BE), в группе «А», по сравнению с группой «В», его величина оказалась значимо ниже ($p=0,004$). Тенденции к уменьшению ацидоза и нормализации КОС у детей группы «А» не наблюдали. В группе «В» показатель BE в плазме крови к 96 ч постнатальной жизни нормализовался. Частота встречаемости перинатальных кровоизлияний (ПИВК) II, III степени и кровоизлияний другой локализации в группе «А» составила 8 (23,5%), 9 (26,5%) и 3 (8,8%), соответственно, в группе «В» ПИВК I степени и кровоизлияний другой локализации — 5 (20,8%) и 1 (4,2%), соответственно. У новорожденных, имевших ПИВК II степени, при рождении диагностировали лактат-ацидоз тяжелой степени: рН венозной крови — $6,97$ [$6,8$; $7,22$], BE — $(-21,6)$ [-30 ; $-7,2$] ммоль/л, лактат — $8,5$ [$6,3$; $12,9$] ммоль/л, pO_2 — $50,5$ [$20,5$; 64] мм рт. ст. У детей, имевших ПИВК III степени, определили рН — $7,26$ [$7,12$; $7,28$], BE — $(-8,1)$ [$-8,9$; -7] ммоль/л, лактат — $7,6$ [$4,8$; $8,9$] ммоль/л, pO_2 — 33 [30 ; 50] мм рт. ст. В возникший патологический процесс вовлекались все структуры головного мозга, было характерно повреждение клеток различной степени: отсутствие или деформация ядер, ядрышек, расположение хроматина по периферии ядра. Неблагоприятным фоном являлась морфологическая незрелость структур головного мозга.

Заключение. Диагностированный при рождении недоношенного ребенка лактат-ацидоз является одним из критериев степени тяжести перинатальной гипоксии. Критические показатели рН, BE и лактата, отсутствие ответа на проводимое лечение способствуют развитию повреждений структур головного мозга, что ухудшает прогноз для жизни ребенка. Сохраняющиеся в течение 2-х сут жизни глубокие изменения кислородного статуса и лактата приводят к формированию ПИВК тяжелой степени и необратимым изменениям в головном мозге.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный; гипоксия; лактат-ацидоз у новорожденных; индекс оксигенации; герминативный матрикс; кровоизлияния; нейроны; кора головного мозга

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Часть результатов исследования опубликована в работе С. А. Перепелица, А. М. Голубев «Метаболический лактат-ацидоз и варианты повреждения центральной нервной системы у новорожденных в перинатальном периоде», 3-й Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов. VIII Михельсоновские чтения. XII Всероссийский междисциплинарный научно-практический Конгресс с международным участием «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия», 21–22 апреля 2023 г., Москва. Сборник тезисов, с. 236–238.

The Effect of Lactic Acidosis on Neonatal Outcomes in Premature Infants

Svetlana A. Perepelitsa^{1,2*}, Igor V. Molchanov²

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University
14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

Summary

The aim of the study was to evaluate neonatal outcomes in preterm infants.

Materials and methods. The study included 58 premature neonates divided into 2 groups: «A» ($N=34$) with an adverse neonatal period ending in death and «B» ($N=24$) who survived. Clinical assessment of the infant, measurement of blood gases, acid-base balance (ABB) and lactate, recording of lung ventilation parameters, calculation of mean airway pressure, oxygenation index (OI) and ventilation efficiency index (VEI), neurosonography and, in case of death, pathological and histological examination of the brain were performed.

Results. Elevated lactate was found in 24 patients (70.5%) in group A and in 12 patients (50%) in group B. The mean lactate levels in groups A and B were 8.1 ± 3.3 and 6.3 ± 2.8 mmol/L, respectively. In group A, 19 (55.9%) infants had severe acidosis, corresponding to a pH of 7.19 to 6.80. In group B, only 8 (33.3%) infants had a pH between 7.0 and 7.19. At birth, neonates in both groups were found to have a base deficit (BD), which was significantly lower in group A than in group B ($P=0.004$). There were no trends toward reduction of acidosis or normalization of ABB in infants in group A. Plasma BE levels in group B had returned to normal by 96 hours postpartum. The frequency of grade II, III peri/intraventricular hemorrhage (PIVH) and hemorrhage of other localization in group A were 8 (23.5%), 9 (26.5%), and 3 (8.8%), respectively. In group B, grade I PIVH and hemorrhage of other localization occurred in 5 (20.8%) and 1 (4.2%) cases, respectively. In neonates with grade II PIVH, severe lactic acidosis was diagnosed at birth: venous blood pH was 6.97 [6.8; 7.22], BE was $(-21.6) [-30; -7.2]$ mmol/L, lactate level was 8.5 [6.3; 12.9] mmol/L, and pO_2 was 50.5 [20.5; 64] mm Hg. In infants with grade III PIVH, pH was $-7.26 [7.12; 7.28]$, BE was $(-8.1) [-8.9; -7]$ mmol/L, lactate was 7.6 [4.8; 8.9] mmol/L, and pO_2 was 33 [30; 50] mm Hg. Cell damage of varying severity affected all brain structures, as evidenced by absence or deformation of nuclei and nucleoli, and peripheral chromatin condensation. Morphological immaturity of brain structures was another negative factor.

Conclusion. Lactic acidosis diagnosed at birth in premature infants is one of the indicators of perinatal hypoxia severity. Critical pH, BE, and lactate levels, as well as lack of response to treatment, contribute to structural brain damage and worsen prognosis. Severe changes in oxygen and lactate levels that persist for two days after birth lead to severe PIVH and irreversible brain changes.

Keywords: *preterm infants, hypoxia, neonatal lactate acidosis, oxygenation index, germinative matrix, hemorrhage, neurons, cerebral cortex*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Some of the study findings were published in «Metabolic lactic acidosis and variants of perinatal damage of central nervous system in neonates» by S. A. Perepelitsa and A. M. Golubev, Proceedings of the 3rd Russian Congress of Pediatric Anesthesiologists and Intensivists, April 21–22, Moscow, pp. 236–238.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных остаются актуальной проблемой перинатальной медицины. Ведущими причинами их развития является гипоксия, возникшая в антенатальный, интранатальный и ранний постнатальный периоды, приводящая к нарушению церебральной гемодинамики, микроциркуляции в различных структурах головного мозга. Спектр возможных изменений достаточно широкий, он зависит от длительности гипоксии и степени гемодинамических нарушений. При кратковременном воздействии гипоксии у детей выявляются транзиторные ишемические изменения, при длительной гипоксии тяжелой степени появляются обширные повреждения, локализованные в различных структурах головного мозга, приводящие к летальному исходу или глубокой инвалидности ребенка [1–5].

L. Vutskits, F. A. Samfferman и соавт. [6, 7] показали, что у недоношенных детей, по сравнению с доношенными, частота повреждений головного мозга выше, что обусловлено такими неблагоприятными факторами, как морфологическая незрелость, наличие герминативного матрикса, преимущественно у новорожденных с геста-

ционным возрастом 22–28 нед., недостаточная васкуляризация белого вещества, не сформированные механизмы ауторегуляции церебрального кровотока. Наличие этих факторов приводит к изолированным и системным колебаниям церебрального кровотока, в том числе в сочетании с изменениями центральной гемодинамики.

В условиях гипоксии в нейронах происходит кардинальный переход на анаэробный метаболизм, который приводит к снижению глюкозы, продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и повышению содержания внутриклеточного лактата. Низкий уровень АТФ способствует нарушению функции энергозависимых ионных каналов клеточной мембраны, внутриклеточному притоку Ca^{2+} и Na^+ , деполяризации мембраны и накоплению внеклеточного глутамата, а высокая концентрация внутриклеточного лактата приводит к увеличению уровня активных форм кислорода и повреждению клеток [8–10].

О степени тяжести гипоксии можно судить по концентрации лактата в крови и индексу оксигенации. При нарастании ишемии и гипоксии уровень лактата прогрессивно увеличивается, а индекс оксигенации снижается. Кроме того, величина лактат-ацидоза, pH и время их

нормализации коррелируют со степенью выраженности гипоксически-ишемической энцефалопатии [5,11] и показателями летальности новорожденных [3,12].

Последующий каскад патологических реакций приводит к тому, что молекулы молекулярного паттерна (DAMP), в том числе IL-33, белок группы высокой подвижности B1 (HMGB1) и АТФ инициируют активацию микроглии, астроцитов, эндотелиальных клеток сосудов головного мозга и периваскулярных макрофагов [13]. На нейронах и клетках глии экспрессируется рецептор R-1 (TNF-R1), с которым связана продукция фактора некроза опухоли- α (TNF- α), конечным результатом этой активации являются апоптоз и некроз, усиление экспрессии в астроцитах молекул гистосовместимости МНС-II и клеточной адгезии. Продукция TNF- α быстро увеличивается в первые часы после эпизода гипоксии головного мозга, что также приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера [2, 10, 14, 15].

Дальнейший каскад реакций вызывает повышение интерлейкина-6 (IL-6) и IL-16, которые у новорожденных являются ранними биомаркерами степени тяжести ишемии головного мозга и могут использоваться для прогноза отдаленного исхода заболевания [16]. Величина IL-1 β в остаточной пуповинной крови и ликворе новорожденных коррелирует со степенью тяжести церебральной ишемии. Под влиянием IL-1 β происходит индукция апоптоза нейронов и экспрессия хемокинов в микроглии, астроцитах, незрелых клетках головного мозга, подавляется пролиферация нейронов и олигодендроцитов [17, 18].

Приоритетной диагностической задачей в раннем неонатальном периоде является выявление гипоксии, лактат-ацидоза, которые запускают каскад патологических реакций, приводящих к повреждению органов и систем, в том числе головного мозга. Динамика этих биологических маркеров может быть критериями ответа ребенка на проводимое лечение.

Цель — изучить исходы заболевания в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных.

Материал и методы

Данное ретроспективное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований Балтийского федерального университета им. И. Канта (выписка из Протокола заседания НЭК № 14 от 27.10.2020 г.). Все новорожденные, включенные в исследование, находились на лечении в период с октября 2010 г. по октябрь 2020 г. в ГБУЗ «Родильный дом Калининградской области № 1» и ГАУ «Перинатальный центр Кали-



Рис. 1. Схема исследования.

нинградской области». Научный анализ результатов проводили с января 2022 г. по май 2023 г.

Первоначально выполнили ретроспективный анализ медицинской документации 250 новорожденных, в результате 192 ребенка исключили из исследования в связи с несоответствием всем критериям включения. В исследование включили 58 недоношенных новорожденных, у которых при рождении диагностировали гипоксию различной степени тяжести (рис. 1).

Критерии включения в исследование:

1. Признаки умеренной и тяжелой асфиксии при рождении: оценка по шкале Апгар на 1-й мин жизни менее 7 баллов;
2. Лабораторные признаки гиперлактатемии (лактат крови > 2 ммоль/л);
3. Лабораторные признаки ацидоза крови (рН < 7,35);
4. Лабораторные признаки дефицита оснований крови (BE < — 2,5 ммоль/л);
5. Наличие ультразвуковых признаков незрелости головного мозга, соответствующих определенному сроку гестации [19];
6. Наличие ультразвуковых признаков перинтравентрикулярных кровоизлияний различной степени [20];
7. Проведение искусственной или неинвазивной вентиляции легких.

Критерии исключения: врожденные пороки развития, ассоциированные с развитием гипоксии тяжелой степени.

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

В зависимости от исхода течения заболевания в раннем неонатальном периоде, пациентов разделили на две группы:

- Группа «А» — 34 ребенка, средний срок гестации составлял 27,4±4 нед., масса тела при рождении — 992,9±560 г, медиана оценки по шкале Апгар

на 1-й мин жизни — 3 [2,0; 5,0], на 5-й мин — 5 [4,0; 6,0] баллов. Несмотря на проводимое лечение, состояние новорожденных прогрессивно ухудшалось, что привело к наступлению летального исхода.

- Группа «В» — 24 ребенка, срок гестации — 28,9±2,3 нед., масса тела при рождении — 1138,1±320,9 г, медиана оценки по шкале Апгар на 1-й мин жизни — 5 [3,5; 6,0], на 5-й мин — 6 [5,5; 7,0] баллов. В результате проведенного лечения состояние всех новорожденных стабилизировалось и улучшилось, летальных исходов в группе не было.

Между группами не выявили статистически значимых отличий по массе тела при рождении и сроку гестации (соответственно $p=0,258$ и $p=0,113$). Медиана оценки по шкале Апгар на 1-й мин жизни у новорожденных группы «А», по сравнению с группой «В», оказалась статистически значимо ниже ($p=0,009$).

При рождении всем новорожденным оказали первичную или реанимационную помощь, в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» [21].

Материнские факторы. Изучали возраст, течение беременности, причины наступления преждевременных родов и характер родовой деятельности.

Клиническая оценка новорожденного при рождении. Включала следующие критерии: оценка по шкале Апгар (ОА) на 1-й и 5-й мин после рождения, наличие регулярного самостоятельного дыхания и признаки острой дыхательной недостаточности различной степени тяжести, необходимость проведения респираторной терапии.

Лабораторная оценка газообмена и кислотно-основного состояния (КОС) крови. Газовый состав, кислотно-основное состояние и концентрацию лактата в остаточной пуповинной и артериализированной крови исследовали на анализаторе Gem Premier 3000 (USA). Исследование проводили при рождении, через 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 и 168 ч постнатального возраста.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Проводили регистрацию изменений ИВЛ: режима, частоты аппаратных вдохов (ЧДЛ), фракции кислорода в газовой смеси (FiO_2), максимального давления в конце вдоха (PIP), положительного давления в конце выдоха (PEEP), времени вдоха (T_{in}).

Расчет индекса оксигенации, среднего давления в дыхательных путях и индекса эффективности вентиляции. Расчет индекса оксигенации (OI):

$$OI = MAP \times ((\text{FiO}_2 \times 100) / p\text{O}_2),$$

где MAP — среднее давление в дыхательных путях, FiO_2 — концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси, $p\text{O}_2$ — парциальное давление кислорода крови.

Расчет среднего давления в дыхательных путях (MAP):

$$MAP = K \times (PIP - PEEP) \times (T_{in} / (T_{in} + T_{ex})) + PEEP,$$

где K — константа; PIP — пиковое давление вдоха, PEEP — положительное давление в конце выдоха; T_{in} — время вдоха; T_{ex} — время выдоха.

Расчет индекса эффективности вентиляции (VEI), являющийся эмпирическим аналогом динамической растяжимости легких:

$$VEI = 3800 / \Delta P \times f \times PaCO_2 \text{ (мл/мм рт. ст./кг)},$$

где ΔP — разность между давлениями вдоха и выдоха (PIP — PEEP); f — частота дыхания.

Регистрацию и оценку этих показателей проводили при рождении, через 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 и 168 ч постнатального возраста.

Полипозиционная нейросонография (НСГ). Исследование выполнили в 1–2 сут жизни через естественные акустические окна (большой и малый роднички).

Гистологическое исследование головного мозга. Изучали следующие структуры: кора, подкорковое вещество теменной области, гиппокамп, стриатум, мозжечок, участки кровоизлияний. После маркировки материала в пластиковых кассетах осуществили стандартную проводку, затем заливку в гомогенизованную смесь «Histomix» и изготовили парафиновые блоки. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Нислю, и исследовали с помощью микроскопа «Nikon Eclipse 55i». Регистрация изменений в изучаемых препаратах учитывала соответствие морфологического строения головного мозга сроку гестации, степень выраженности отека мозга, состояния сосудов, герминативного матрикса, наличие кровоизлияний, их локализацию. Результаты морфологического исследования сопоставляли с гестационным возрастом, состоянием ребенка при рождении и длительностью течения болезни.

Статистический анализ результатов исследования. Проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). Цель статистического исследования — выявить вероятную закономерность влияния изучаемых показателей на течение раннего неонатального периода и исходы заболевания у недоношенных новорожденных. Для оценки характера распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро–Уилка. Для данных, распределение которых в вариационном ряду носило нормальный характер, использовали среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (SD). Для количественных признаков, отличных от нормального распределения, определяли медиану (Me) и межквартильный размах ($Q1$; $Q3$), где $Q1$ — 1-й квартиль (25-й процентиль) и $Q3$ — 3-й квартиль (75-й процентиль). Сравнение результатов зависимых и независимых выборок, имеющих нормальное распределение, проводили с помощью дисперсионного теста ANOVA. Различия между двумя выборками, имеющими признаки ненормального распределения, определяли при помощи U -критерия Манна–Уитни. Для анализа количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовали параметрический корреляционный метод Пирсона. В исследуемой выборке качественные данные анализировали путем вычисления доли наблюдений (в процентах). Для сравнения двух связанных

групп использовали критерий Уилкоксона, несвязанных групп по количественным признакам — тест Манна–Уитни, трех групп — тест Краскела–Уоллиса и post-hoc-парные сравнения. Сравнение несвязанных групп по качественному признаку проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Использовали двусторонний критерий (two-tailed p-value). Для анализа количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали параметрический корреляционный метод Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Материнские факторы, влияющие на состояние плода и новорожденного. В табл. 1 представили демографическую характеристику и основные состояния, наиболее часто приводящие к развитию перинатальной гипоксии и лактат-ацидозу у новорожденного. По возрасту, паритету беременности и родов между группами не выявили статистически значимых различий.

Дородовое излитие околоплодных вод явилось причиной преждевременных родов у 9 (28,1%) беременных группы «А» и 3 (13%) — группы «В». Роды через естественные родовые пути чаще проходили у пациенток группы «А», а оперативные роды — в группе «В» ($p=0,0087$). Причинами досрочного оперативного родоразрешения в обеих группах явились преэклампсия и эклампсия, критические нарушения маточно-плацентарного кровообращения, отслойка плаценты. Другой причиной оперативных преждевременных родов явилась начавшаяся спонтанная родовая деятельность у пациенток с рубцом на матке или аномальным положением плода.

Исследование лактата крови. Результаты исследования лактата в плазме крови представили на рис. 2, а. При рождении у детей группы «А», по сравнению с группой «В», средняя величина концентрации лактата статистически была значимо выше ($p=0,04$). В группе «А» у 24 (70,5%) детей определили гиперлактатемию,

средняя величина лактата в крови составляла $8,1 \pm 3,3$ ммоль/л. В группе «В» гиперлактатемию выявили у 12 (50%) детей, среднее значение составляло $6,3 \pm 2,8$ ммоль/л.

Через 6 ч у новорожденных группы «А» концентрация лактата статистически значимо снизилась ($p=0,015$). Скорость снижения составила 0,48 ммоль/ч. Дальнейшее статистически значимое снижение произошло к 48 ч ($p=0,039$), эта тенденция сохранялась в течение 120 ч проводимого лечения ($p=0,023$), в последующие часы лактат начал нарастать.

В группе «В» снижение лактата в крови происходило ступенчато, к 6 ч жизни его величина статистически значимо снизилась ($p=0,02$), но к 12 ч — вновь увеличилась, нормализация лактата произошла к 48 ч постнатальной жизни, скорость его снижения также составила 0,48 ммоль/ч ($p=0,003$). Практически на протяжении всего периода наблюдения в группе «А» концентрация лактата была выше, чем в группе «В».

Исследование показателей КОС крови. Интегральным показателем, определяющим нарушения КОС крови, является рН (рис. 2, б).

При рождении у новорожденных обеих групп величина рН соответствовала ацидозу, но в группе «А», по сравнению с группой «В», его величина была статистически значимо ниже ($p=0,05$). В группе «А» у 19 (55,9%) новорожденных определяли ацидоз тяжелой степени, которому соответствовал рН в диапазоне 7,19–6,8, в группе «В» всего у 8 (33,3%) детей определяли рН от 7,0 до 7,19.

В первые 6 ч постнатальной жизни у новорожденных группы «А» средняя величина рН увеличилась с $7,14 \pm 0,2$ до $7,27 \pm 0,16$, к 24 ч — до $7,31 \pm 0,18$, т. е. происходило статистически значимое увеличение этого показателя (соответственно, $p=0,004$, $p=0,0006$), что свидетельствовало об уменьшении ацидоза, «ответе ребенка» на проводимое лечение. Но в последующие 48 ч средняя величина рН снизилась до $7,2 \pm 0,2$.

Таблица 1. Демографическая характеристика матерей и факторы риска развития гипоксии у новорожденных, $M \pm \sigma$; Me [Q1; Q3]; n (%).

Показатели	Значение показателя в группах		<i>p</i>
	«А», <i>n</i> =32	«В», <i>n</i> =23	
Возраст матерей, лет	$31,2 \pm 6,5$	$30,5 \pm 6,7$	0,715
Паритет беременности (<i>Me</i>)	3 [1; 4]	3 [1; 4]	0,958
Паритет родов (<i>Me</i>)	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,747
Дородовое излитие околоплодных вод	9(28,1)	3 (13)	0,183
Естественные роды	11 (34,4)*	1 (4,3)	0,0087
Оперативные роды	21 (65,6)*	22 (95,7)	0,0087
Причины оперативных родов:			
Отслойка плаценты	9(28,1)	4 (17,4)	0,349
Нарушения маточно-плацентарного кровообращения	5 (15,6)	8 (37,8)	0,067
Преэклампсия, эклампсия	3(9,4)	6 (26,1)	0,094
Рубец на матке	2 (6,3)	4 (17,4)	0,195
Аномалии положения плода	2 (6,3)	0 (0)	0,242

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — статистически значимые отличия между группами, $p \leq 0,05$.

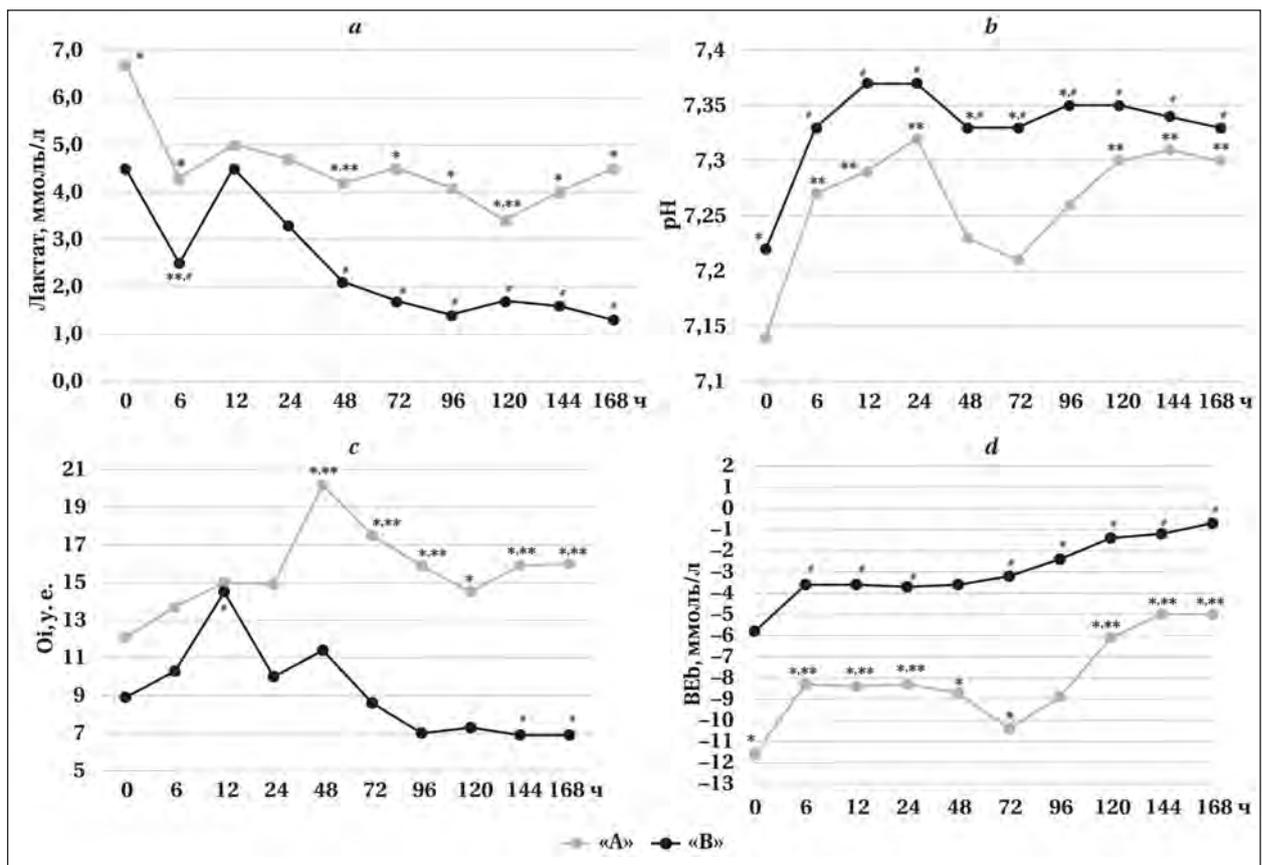


Рис 2. Динамика исследуемых показателей в процессе лечения.

Примечание. Статистически значимые отличия на этапах лечения, $p < 0,05$: * — между группами; ** — в группе «А» по сравнению с показателем при рождении; # — в группе «В» по сравнению с показателем при рождении.

Лишь к 96 ч лечения появилась тенденция к улучшению показателя, но полной его нормализации не произошло.

В группе «В» нормализация КОС произошла к 12 ч лечения, рН увеличился с $7,22 \pm 0,1$ до $7,37 \pm 0,12$, ($p = 0,00007$), но к 48 ч средняя величина рН несколько снизилась и составляла $7,33 \pm 0,07$, окончательная нормализация рН произошла к 96 ч проводимого лечения.

При рождении у новорожденных обеих групп выявили дефицит оснований (ВЕ), в группе «А», по сравнению с группой «В», его величина статистически была значимо ниже ($p = 0,004$) (рис. 2, d). На протяжении всего раннего неонатального периода у новорожденных группы «А» выявили значительный дефицит буферных оснований. В течение 6 ч ВЕ плазмы крови увеличилась в 1,5 раза, но в последующие часы лечения оставалась без динамики, т. е. сохранялись признаки дефицита буферных оснований. Тенденции к уменьшению ацидоза и нормализации КОС у детей этой группы не отметили.

В группе «В» в течение 6 ч ВЕ плазмы крови увеличилась в 1,6 раза ($p = 0,02$) и к 96 ч постнатальной жизни постепенно нормализовалась,

т. е. имел место «ответ ребенка» на проводимое лечение.

Индекс оксигенации (ОИ). Анализ показал, что при рождении ОИ был повышен в обеих группах (рис. 2, c). Дальнейшая его динамика была разнонаправленной. В группе «А» в течение 48 ч ОИ статистически значимо увеличился, по сравнению с периодом при рождении ($p = 0,00001$), т. е. в этом промежутке времени сохранялась гипоксия, резистентная к проводимой терапии.

В последующие часы лечения незначительное снижение ОИ продолжалось до 120 ч, затем его величина начала возрастать, т. е. сохранялась гипоксия. В группе «В» исследуемый показатель увеличился к 12 ч постнатальной жизни ($p = 0,001$), что также подтверждало наличие гипоксии и отсутствие ответа на проводимое лечение в этот промежуток времени. В последующие часы ОИ постепенно снижался, достигнув минимальных показателей к 144 ч постнатальной жизни ($p = 0,009$), т. е. период диагностированной гипоксии был кратковременным и транзиторным. В группе «А», по сравнению с группой «В», в промежутке от 48 до 168 ч величина ОИ была статистически значимо выше (рис. 2, c).

Результаты нейросонографии. В первые часы постнатальной жизни у большинства новорожденных группы «В», по сравнению с группой «А», выявили только признаки морфологической незрелости ($p=0,01$). В группе «А», по сравнению с группой «В», частота встречаемости периинтравентрикулярных кровоизлияний (ПИВК) II и III степени была значимо выше (соответственно $p=0,009$ и $p=0,006$) (табл. 2).

В каждой группе, в зависимости от выявленных на НСГ изменений, выделили подгруппы новорожденных. В группе «А»: 1-ю подгруппу с незрелостью головного мозга, 2-ю — с ПИВК II степени и 3-ю с ПИВК III степени и кровоизлияниями другой локализации. В группе «В»: 1-ю — с незрелостью мозга, 2-ю — с ПИВК I степени и кровоизлияниями другой локализации. В каждой подгруппе при рождении провели анализ основных маркеров степени тяжести гипоксии и показателей кислородного статуса, КОС крови, параметров ИВЛ и ОI.

В табл. 3 представили результаты анализа исследуемых лабораторных показателей и данных НСГ группы «А». У детей 1-й подгруппы, имеющих только признаки незрелости мозга, выявили наличие лактат-ацидоза. У детей 2-й подгруппы также определяли лактат-ацидоз, но рН и ВЕ имели критические значения и статистически значимо отличались от показателей

в 1-й и 3-й подгруппе (соответственно $p=0,059$ и $p=0,023$). ОI также был выше в 2-й подгруппе, по сравнению 1-й ($p=0,007$). В 3-й подгруппе показатели рН, ВЕ и ОI также имели различия по сравнению с 1-й подгруппой ($p=0,047$, $p=0,04$, $p=0,036$). Только в 3-й подгруппе, по сравнению с 1-й и 2-й подгруппами, ИВЛ проводили с повышенной FiO_2 , различий по этому показателю не выявили, МАР и VEI отличались в подгруппах.

Корреляционный анализ показателей в группе «А», выявил наличие связей различной силы и направления:

- сильную отрицательную корреляционную связь между ВЕ и лактатом плазмы крови при рождении: $r=-0,8053$; $p=0,0009$;
- сильную положительную корреляционную связь между лактатом плазмы крови и FiO_2 при рождении: $r=0,7897$; $p=0,0013$;
- сильную отрицательную корреляционную связь между лактатом плазмы крови и VEI при рождении: $r=-0,855$; $p=0,014$;
- умеренную отрицательную корреляционную связь между ВЕ плазмы крови и FiO_2 при рождении: $r=-0,573$; $p=0,04$;
- сильную отрицательную корреляционную связь между pO_2 в плазме крови и ОI при рождении: $r=-0,7585$; $p=0,0042$.

В табл. 4 представили результаты анализа исследуемых лабораторных показателей с дан-

Таблица 2. Результаты ультразвукового исследования головного мозга, n (%).

Показатели	Частота встречаемости в группах		p
	«А», n=34	«В», n=24	
Незрелость ГМ	14 (41,2)*	18 (75)	0,01
ПИВК I степени	0 (0)*	5 (20,8)	0,005
ПИВК II степени	8 (23,5)*	0 (0)	0,009
ПИВК III степени	9 (26,5)*	0 (0)	0,006
Кровоизлияния другой локализации	3 (8,8)	1 (4,2)	0,24

Таблица 3. Исследуемые показатели в подгруппах новорожденных группы «А», (Me; Q1; Q3).

Параметры	Значения показателя в подгруппах группы «А»			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1, n=14	2, n=8	3, n=12			
рН	7,19 [7,09; 7,24]	6,97 [6,8; 7,22]*	7,26 [7,12; 7,28]**	0,059	0,474	0,047
ВЕ, ммоль/л	-8,7 [-10; -7]	-21,6 [-30; -7,2]*	-8,1 [-8,9; -7]**	0,023	0,923	0,04
Лактат, ммоль/л	5,3 [1,6; 8,2]	8,5 [6,3; 12,9]	7,6 [4,8; 8,9]	0,138	0,43	0,29
pO ₂ , мм рт. ст.	65 [47; 88]	50,5 [20,5; 64]	33 [30; 50]**, #	0,07	0,03	0,02
FiO ₂ , %	40 [35; 50]	40 [37,5; 71]	50 [40; 80]	0,0532	0,488	0,693
ОI, усл. ед.	8,2 [3,5; 12,9]	11,6 [8,3; 18,4]*	18,2 [8,2; 19,8]#	0,007	0,036	0,817
МАР, см вод. ст.	9,6 [9,1; 10,4]	8,6 [8,4; 9,1]	9,3 [8,8; 10,6]	0,317	0,876	0,067
VEI, мл/мм рт. ст.	0,09 [0,06; 0,09]	0,09 [0,05; 0,11]	0,11 [0,07; 0,13]	0,863	0,198	0,269

Примечание. Статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$. * — между подгруппами 1-2; ** — между подгруппами 2-3; # — между подгруппами 1-3.

Таблица 4. Исследуемые показатели в подгруппах новорожденных группы «В», (Me; Q1; Q3).

Показатели	Значения показателя в подгруппах группы «В»		p
	1, n=18	2, n=6	
рН	7,21 [7,16; 7,23]	7,18 [7,08; 7,32]	0,574
ВЕ, ммоль/л	-5,5 [-7,5; -3,9]	-7,1 [-10,2; -5,3]	0,413
Лактат, ммоль/л	3,6 [2,2; 5,2]	4,8 [3,2; 7,6]	0,168
pO ₂ , мм рт. ст.	47 [42; 52]	44,5 [40,5; 46]	0,345
FiO ₂ , %	40 [30; 45]	45 [40; 85]	0,183
ОI, усл. ед.	8,4 [5,9; 11,8]	9,5 [8,4; 18,3]	0,364
МАР, см вод. ст.	8,8 [8,5; 9,6]	8,8 [8,85; 9,5]	0,748
VEI, мл/мм рт. ст.	0,11 [0,09; 0,12]	0,09 [0,06; 0,2]	0,241

ными НСГ новорожденных группы «В». Во 2-й подгруппе показатели рН, ВЕ, лактата, ОI были хуже, чем в 1-й подгруппе, но статистически значимых отличий не установили. У детей обеих подгрупп показатели FiO_2 , MAP и VEI не имели статистически значимых различий.

Корреляционный анализ, проведенный в группе «В», выявил наличие связей различной силы и направления:

- умеренную отрицательную корреляционную связь между ВЕ и лактатом плазмы крови при рождении: $r=-0,708$; $p=0,0005$;
- сильную отрицательную корреляционную связь между HCO_3 и лактатом плазмы крови при рождении: $r=-0,79$; $p=0,0003$;
- умеренную положительную корреляционную связь между ОI и MAP при рождении: $r=0,6359$; $p=0,0355$;
- умеренную отрицательную корреляционную связь между концентрацией лактата и оценкой по шкале Апгар на 1-й мин жизни: $r=-0,481$; $p=0,032$.

Гистологическое исследование головного мозга новорожденных группы «А». Для всех новорожденных была характерна незрелость структур головного мозга, соответствующая определенному сроку гестации, но лишь у 10 (29%) детей не было ПИВК. В остальных случаях имело место сочетание морфологической незрелости и ПИВК III–IV степени с гемотампонадой, прорывом крови в мозжечково-луковичную цистерну, что и явилось основной причиной смерти.

Морфологическое исследование структур головного мозга показало наличие в молекулярном, наружном и внутреннем зернистом слоях коры больших полушарий мелких, гиперхромных (интенсивно окрашенных) нейронов, в ядрах которых хроматин был локализован по периферии, а в ряде ядер ядрышки не выявили. В слое пирамидных клеток преобладали гиперхромные пирамидные и округлые нейроны. Внутренний пирамидный слой также был представлен пирамидными, преимущественно интенсивно окрашенными нейронами, часть из которых была деформирована, и нейронами округлой формы с гиперхромными ядрами, а в слое полиморфных клеток чаще встречались округлые и пирамидные нейроны, которые характеризовались гиперхромией ядер. Во всех слоях коры обнаружили извитость и неравномерное кровенаполнение капилляров или их полнокровие, перичеллюлярный отек.

В белом веществе выявили полиморфизм нейронов: группы темных нейронов со сморщенным или смещенным ядром и ядрышками, клетки с гипохромными или не окрашенными ядрами. Характерной особенностью явились

сателлиоз и нейронофагия. Выявили обширные кровоизлияния в белом веществе мозга, в т. ч. под эпендимой желудочков. В просвете желудочков визуализировали тромбы. По краям кровоизлияний располагались сидерофаги. Также были характерны полнокровие капилляров и венул, очаговый глиоз.

Для части эпителиальных клеток сосудистого сплетения была характерна вакуолизация цитоплазмы, некоторые ядра не окрасились. Выявили участки без эпителиальной выстилки, полнокровные сосуды, отечную строму.

В мозжечке отсутствовали части клеток Пуркинье, в других клетках выявили сморщенные ядра или их полное отсутствие. Тигролиз, ядра и ядрышки не были окрашены веществом Ниссля. Регистрировали перичеллюлярный отек.

В стриатуме цитоплазма нейронов гомогенная, определяли клетки, в ядрах которых хроматин располагался по периферии ядра, а в некоторых ядрах ядрышки не выявляли. Около некоторых нейронов визуализировали рассыпчатые клетки глии. При окрашивании клеток по Ниссля выявили равномерное окрашивание цитоплазмы, но тигроидную субстанцию не определяли. Был также характерен периваскулярный отек.

Обсуждение

При рождении маркерами степени тяжести асфиксии у новорожденных являются лактат, рН и ВЕ. В исследованиях показано, что лактат имеет более высокую диагностическую значимость, чем рН [22–24]. Полученные в исследовании множественные корреляционные связи лактата крови при рождении с рН, ВЕ, FiO_2 также показали диагностическую ценность лактата в отношении гипоксии. В исследовании А. С. Gjerris и соавт. [25], посвященном изучению данной проблемы, установлено наличие корреляционных связей между лактатом и рН ($r=-0,73$), стандартным избытком оснований ($r=-0,76$), фактическим избытком оснований ($r=-0,83$). С помощью ROC-анализа показано, что пороговая концентрация лактата для индикации внутриутробной асфиксии составляет 8 ммоль/л.

Оценка по шкале Апгар имеет относительную ценность в диагностике асфиксии у недоношенных новорожденных, т. к. причинами низкой оценки при рождении может быть незрелость сурфактантной системы и дыхательного центра, недостаточное развитие дыхательной мускулатуры [19]. Для более точной диагностики асфиксии в исследовании установили, что медиана оценки по шкале Апгар на 1-й мин жизни у новорожденных группы «А» была ниже,

чем в группе «В», при этом уровень лактата был выше. Проведенный корреляционный анализ показал наличие отрицательной корреляционной связи между оценкой по шкале Апгар и концентрацией лактата при рождении.

Диагностированный при рождении лактат-ацидоз ассоциирован с развитием острой дыхательной недостаточности. Все дети, имевшие эти признаки, были переведены на ИВЛ. Критические показатели рН, ВЕ и лактата, диагностированные в раннем неонатальном периоде, были ассоциированы с наличием ПИВК II степени в группе «А» (с наступлением летального исхода).

В исследовании Tuuli et al. также показано, что повышение концентрации лактата крови при рождении ($>3,9$ ммоль/л) увеличивает риск неблагоприятного исхода, чувствительность метода составляет 83,9 (95% ДИ 71,9–92,4%), специфичность — 74,1 (95% ДИ 72,9–75,4%) [26].

Кроме того, в работе E. R. Allanson и соавт. [23] установлена связь лактата крови при рождении с краткосрочным неврологическим исходом, что обусловлено гипоксическим повреждением головного мозга. Показана эффективность определения лактата в прогнозе неврологических исходов при гипоксически-ишемической энцефалопатии. Для повышения качества ее диагностики рекомендовано изучать также рН и степень выраженности дефицита оснований.

У недоношенных новорожденных ПИВК является одной из наиболее частых причин летального исхода [27, 28]. Кровотечения наиболее часто локализуются в зародышевом матриксе, в боковых желудочках головного мозга [19, 20, 29]. Однако, длительная перинатальная гипоксия, резистентная к проводимой терапии, приводит к распространению кровоизлияний. При сохраняющемся лактат-ацидозе происходит расширение желудочков головного мозга, а первоначально возникшие кровоизлияния в желудочки увеличиваются в объеме или появляются новые, может также распространяться в паренхиму мозга вокруг желудочков. Этиология ПИВК является многофакторной. Во-первых, длительная десатурация крови связана с возникновением кровоизлияний в структуры головного мозга любой степени выраженности [30]. Во-вторых, кровоизлияния, возникшие перинатально или в ближайшие 12 ч постнатальной жизни, вероятно, обусловлены образованием свободных радикалов и активацией продукции провоспалительных цитокинов на фоне сохраняющихся нарушений кислородного статуса и метаболизма [31, 32].

Возникновение кровоизлияний в первые 72 ч жизни обусловлены не только незрелостью

сосудов в герминативном матриксе [33], но и увеличением перфузии мозга, колебаниями системного и мозгового кровотока [34–37]. Сохраняющиеся нарушения газообмена, кислотно-основного состава крови способствуют возникновению ПИВК III и IV степени [9, 31, 38]. Показали, что, чем тяжелее лактат-ацидоз при рождении, тем обширнее ПИВК, которые могут возникать в 1–2 сут после рождения. У детей с тяжелым лактат-ацидозом, не устраненным в первые часы и дни постнатальной жизни, течение раннего неонатального периода оказалось крайне неблагоприятным, т. к. возникшая интранатально гипоксия, инициировала его развитие, что привело к необратимому повреждению структур незрелого головного мозга [33, 38].

Глубокие нарушения кислородного баланса, истощение компенсаторных реакций приводят к переходу метаболизма на анаэробный гликолиз, который сопровождается образованием лактата. Высокое исходное содержание лактата в организме ребенка при рождении и его дополнительная продукция приводят к накоплению лактата во внеклеточных структурах, усугубляя имеющийся ацидоз [39, 40]. В эксперименте, проведенном Y. Zheng и X. Wang [41, 42], показано, что после эпизода гипоксии головного мозга концентрация лактата в крови достигает максимального значения через 2–6 ч, а повреждения астроцитов и нейронов возникают не одновременно. Весь каскад патологических реакций приводит к повреждению структур головного мозга в течение 48–96 ч постнатальной жизни [43].

Временной промежуток в 24–48 ч постнатальной жизни являлся точкой отсчета обратимости выявленных нарушений кислородного статуса и кислотно-основного гомеостаза. В случае, если в этом промежутке времени у новорожденного диагностировали гипоксию и метаболический лактат-ацидоз, то вероятность повреждения структур незрелого головного мозга возрастала пропорционально степени их выраженности. Отсутствие ответа организма на проводимое лечение, направленное на устранение гипоксии и нормализацию КОС, вероятно, является прогностически неблагоприятными фактором, т. к. сохраняющиеся гипоксия и лактат-ацидоз способствуют дальнейшему развитию патологического процесса и возникновению новых очагов повреждений структур головного мозга, вплоть до массивных ишемически-геморрагических кровоизлияний.

Неблагоприятными факторами являются недоношенность и морфологическая незрелость головного мозга, на фоне которых возникает лактат-ацидоз, ассоциированный с перинатальной гипоксией тяжелой степени.

33. *Atienza-Navarro I., Alves-Martinez P., Lubian-Lopez S., Garcia-Alloza M.* Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the preterm newborn and preclinical models: inflammatory considerations. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (21): 8343. DOI: 10.3390/ijms21218343. PMID: 33172205.
34. *Kontos H. A., Raper A. J., Patterson J. L.* Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on cat pial arterioles. *Stroke.* 1977; 8 (3): 226–234. DOI: 10.1161/01.STR.8.2.226. PMID: 16363.
35. *Dix L. M. L., Weeke L. C., de Vries L. S., Groenendaal F., Baerts W., van Bel F., Lemmers P. M. A.* Carbon dioxide fluctuations are associated with changes in cerebral oxygenation and electrical activity in infants born preterm. *J. Pediatr.* 2017; 187: 66–72.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.043. PMID: 28578157.
36. *Alderliesten T., Lemmers P. M. A., Smarius J. J. M., van de Vosse R. E., Baerts W., van Bel F.* Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular haemorrhage. *J. Pediatr.* 2013; 162 (4): 698–704. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.09.038. PMID: 23140883.
37. *Hoffman S. B., Cheng Y. J., Magder L. S., Shet N. S., Viscardi R. M.* Cerebral autoregulation in premature infants during the first 96 hours of life and relationship to adverse outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104 (5): F473-F479. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315725. PMID: 30385514.
38. *Piccolo B., Marchignoli M., Pisani F.* Intraventricular hemorrhage in preterm newborn: predictors of mortality. *Acta Biomed.* 2022; 93 (2): e2022041. DOI: 10.23750/abm.v93i2.11187. PMID: 35546030.
39. *Quade B. N., Parker M. D., Occhipinti R.* The therapeutic importance of acid-base balance. *Biochem Pharmacol.* 2021; 183: 114278. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114278. PMID: 33039418.
40. *Wyss M. T., Jolivet R., Buck A., Magistretti P. J., Weber B.* In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source. *J Neurosci.* 2011; 31 (20): 7477–7485. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0415-11.2011. PMID: 21593331.
41. *Zheng Y., Wang X.-M.* Expression changes in lactate and glucose metabolism and associated transporters in basal ganglia following hypoxic-ischemic reperfusion injury in piglets. *Am J Neuroradiol.* 2018; 39 (3): 569–576. DOI: 10.3174/ajnr.A5505. PMID: 29326137.
42. *Mota-Rojas D., Villanueva-García D., Solimano A., Muns R., Ibarra-Rios D., Mota-Reyes A.* Pathophysiology of perinatal asphyxia in humans and animal models. *Biomedicines.* 2022; 10 (2): 347. DOI: 10.3390/biomedicines10020347. PMID: 35203556.
43. *Groenendaal F., Benders M. J. N. L., de Vries L. S., van Bel F.* Neuroprotective drugs and perinatal brain injury. In: *Aranda J. V., van den Anker J. N. (eds.)*. Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice. 5th ed. Wolter Kluwer Pub-Licers. Philadelphia, PA, USA; 2021: 171–182.

Поступила 20.03.24
Принята 10.09.24