ПОСТРЕАНИМАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Мультисистемная дисфункция

Ю.А. Устинович
К.м.н., доцент БелМАПО

Постреанимационный период

- Дыхательная недостаточность
- Гемодинамические расстройства
- Олигурия, анурия
- Парез ЖКТ, НЭК
- Расстройства гемостаза
- Иммунодефицитные состояния

Постреанимационный период

- Нарушения билирубинового обмена
- Синдром эндогенной интоксикации
- Синдром системного воспалительного ответа
- и др.

Постреанимационный период

Концепция «золотого часа»

Где должна быть налажена интенсивная терапия ?

Постреанимационный период

Терморегуляция

Терморегуляция

Соотношение масса тела/площадь поверхности тела ($м^2$/кг)

Площадь ($м^2$)=(0,05*кг)+0,05

Соотношение масса тела/площадь поверхности тела ($м^2$/кг)

- 0,4 кг - 0,07$м^2$ 2,4 кг – 0,17$м^2$
- 0,8 кг - 0,09 $м^2$ 2,6 кг – 0,18$м^2$
- 1 кг - 0,1 $м^2$ 3 кг – 0,2$м^2$
- 1,2 кг - 0,11 $м^2$ 3,4 кг – 0,22$м^2$
- 1,6 кг - 0,13 $м^2$ 3,8 кг – 0,24$м^2$
- 2 кг - 0,15 $м^2$ 5 кг – 0,3$м^2$

Терморегуляция

Терморегуляция

Терморегуляция

Увлажнение инкубатора!

Контроль температуры тела

Подогрев инфузии

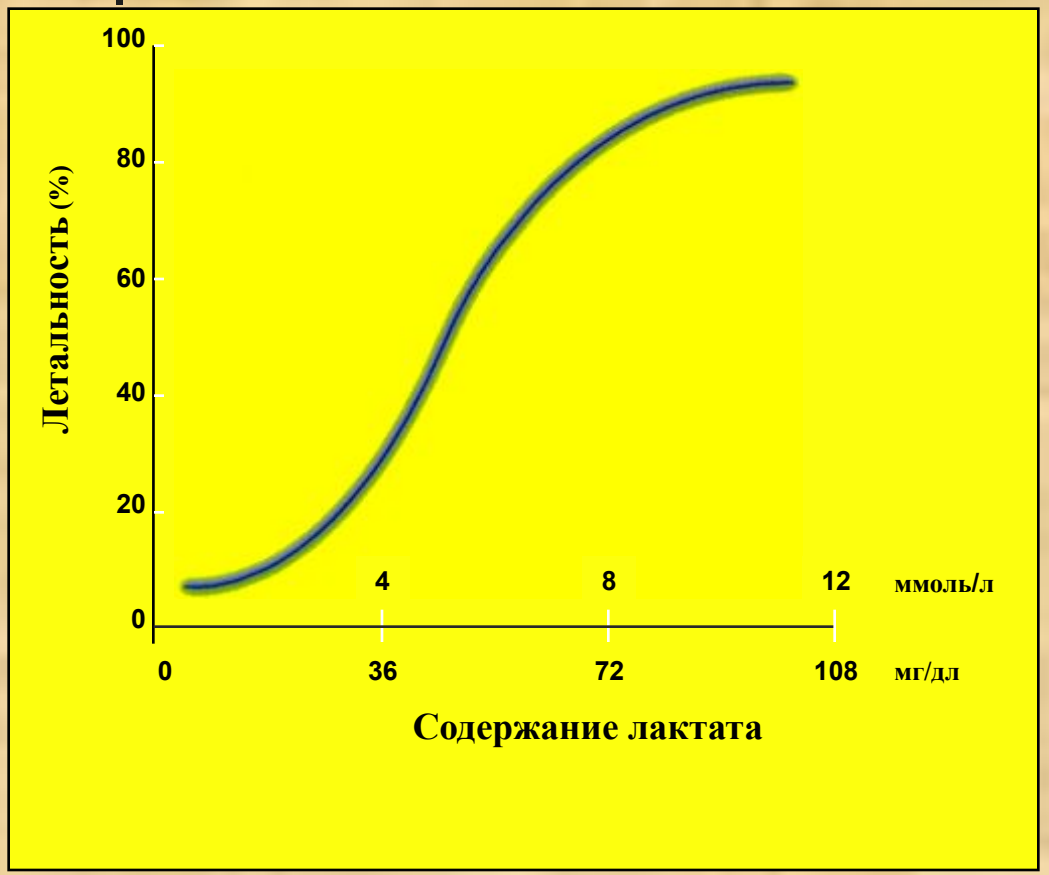
Теплые руки, пеленки…

Взвешивание в инкубаторе

Нарушения газообмена

- pO2
- pCO2
- pH
- Lact !!!

ЛАКТАТ ОБЛЕГЧАЕТ ПРОГНОЗ



Прогнозирование летальности у больных в критическом состоянии по содержанию лактата в крови

Ds-преимущества ЛАКТАТА

Если развивается ацидоз, почему не определять только pH?

- **Вследствие различных причин ацидоза измерение содержания лактата становится более специфичным методом выявления гипоксии**
- **Гипоксия периферических тканей может привести к повышению содержания лактата без снижения pH**
- **pH может быть буферировано, а лактат - нет**

Расстройства гемодинамики

- Гипоксическое воздействие на миокард
- Тонус сосудов (▼ ▲)
- Чувствительность адренорецепторов
- Волемия

Расстройства гемодинамики

Гипоксическое воздействие на миокард:

- **Контрактильность миокарда**
- **УОС**
- **Перфузия тканей**
- **ОЦК**

Расстройства центральной гемодинамики

Доношенный ребенок:

Гипоксия □ ацидоз □ гипертонус сосудов малого круга кровообращения □ ПЛГ (ПФК) □ внутрилегочное шунтирование □ гипоксемия, ацидоз □ порочный круг замыкается

Расстройства центральной гемодинамики

Недоношенный ребенок:

□ Кровотока в малом круге □

□ Давления в малом круге □

ОАП □ гиперволемия малого круга □

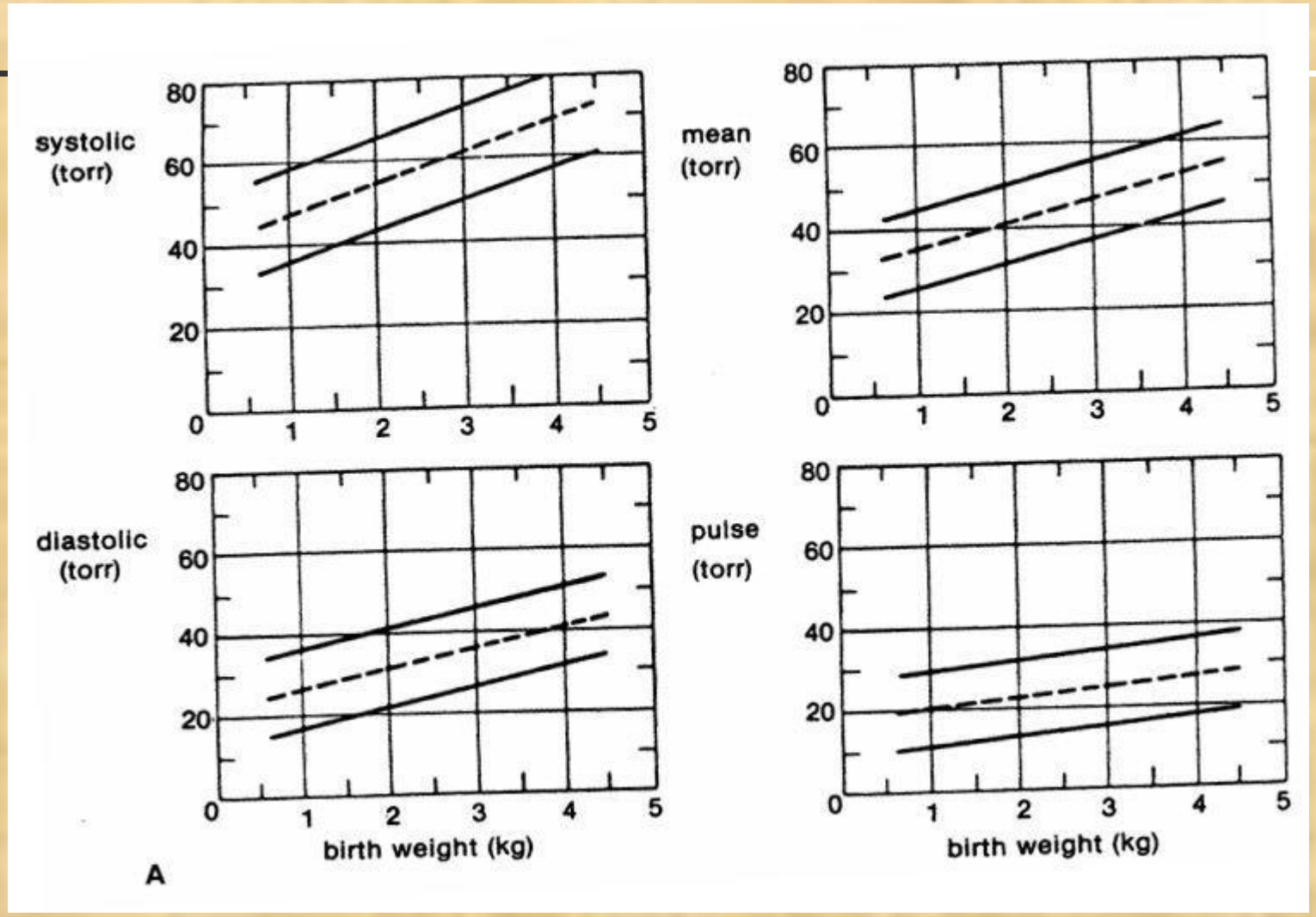
Ухудшение функции легких:

□ С, □ R, отек, □ диффузионных способностей (□ газообмен)

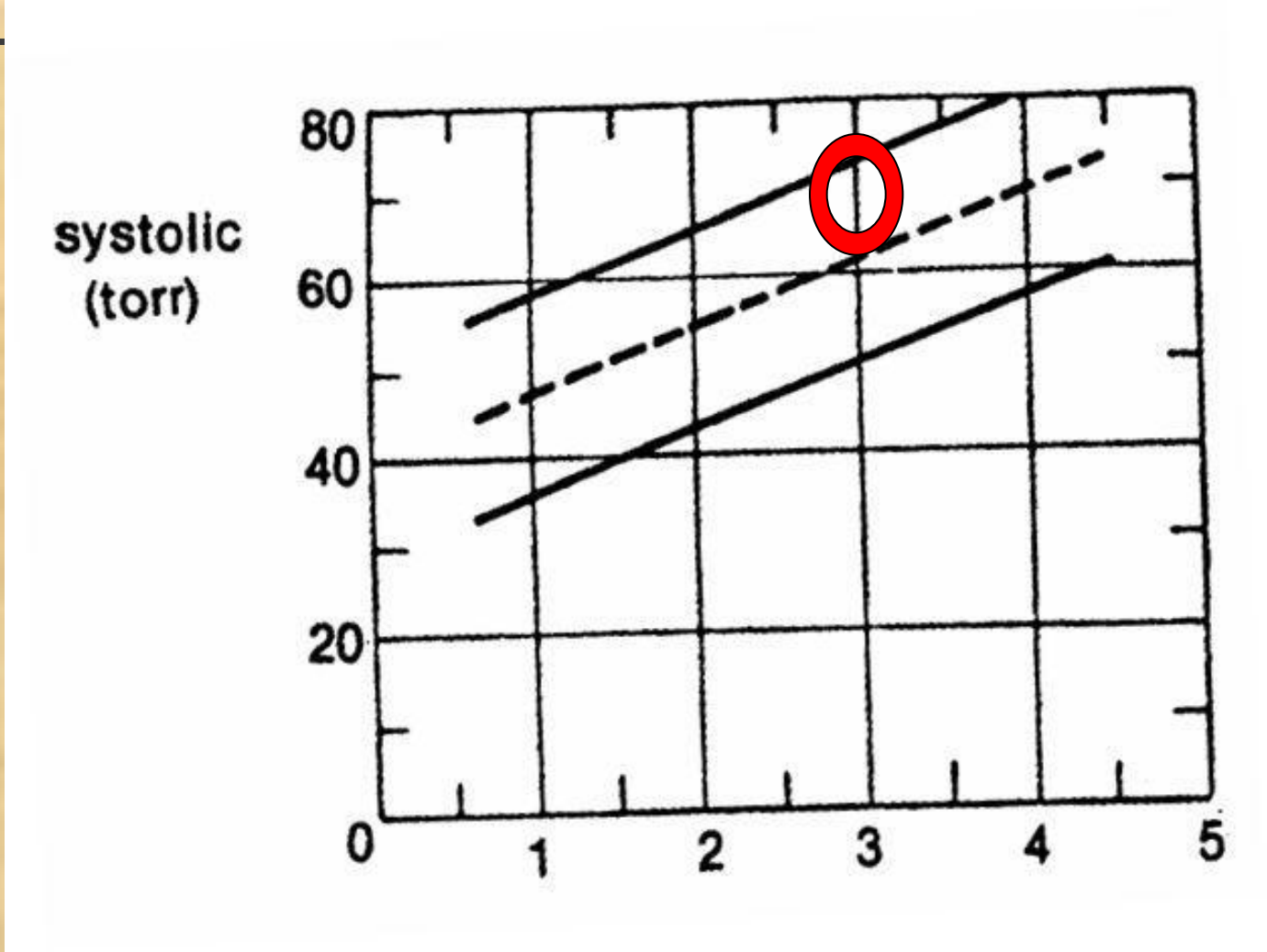
Расстройства периферической гемодинамики

□ УОС □ □ перфузии периферических тканей □ тканевая гипоксия □ лактат-ацидоз □ нарушения проницаемости сосудистой стенки □ отек тканей и снижение ОЦК □ дальнейшее ухудшение перфузии □ порочный круг

Артериальное давление



Артериальное давление



Почечная недостаточность

- Преренальная (более 90%)!
- Ренальная
- Постренальная

Задержка жидкости

Ситуация: за 12 часов ребенок получил с инфузией, назначениями и т.п. 100 мл жидкости, мочился, но при этом прибавил 130 грамм?

Почему?

Что делать?

Почечная недостаточность

Нефротоксичные медикаменты:

- **Цефалоспорины**
- **Аминогликозиды**
- **Фуросемид**
- **Высокие дозы вазопрессоров и др.**

Парез ЖКТ

Кишечник не приоритарный орган

- **Моторика**
- **Перфузия**
- **Функциональные способности**
- **Барьерная функция**

ВЖК

- По данным ВОЗ в популяции новорожденных с гестационным возрастом менее 34 нед – 29-49%.
- Риск развития ВЖК обратно пропорционален гестационному возрасту: менее 28 нед. – 60-80%, 28-30 нед. – 30-50%, 31-34 нед. – 10-20%, старше- ед. случаи.
- В 90% случаев ВЖК возникает в первые 3 сут

ВЖК

5000 недоношенных детей

↓

У 1000 развиваются внутричерепные кровоизлияния

↓

У 50 кровоизлияния осложняются развитием гидроцефалии!!!

Патоморфология ВЖК

Первое полное патологоанатомическое описание принадлежит E. Ruskensteiner et F. Zollner (1929).

Первопричина – кровоизлияние в герминальный матрикс (ГМ) – это эмбриональная ткань, которая представляет собой «желатинообразный» слой, состоящий из большого количества клеточных элементов, фибрильных структур, мелких сосудов, обильно кровоснабжающийся из глубоких артерий передней и средней артерий мозга и расположенный под эпендимой, выстилая дно боковых желудочков. Мах – в области головки хвостатого ядра.

Патоморфология ВЖК

- Герминальный матрикс или Субэпиндимальная ткань расположена над каудальными ядрами
- представлена к 26 нед гестации глиальными клетками мигрирующими в окружающую мозговую ткань. Эта ткань подвергается инволюции и исчезает на 34 нед гестации
- максимальная интенсивность инволюции 26-32 нед, максимальный риск ВЖК

Патогенез ВЖК

- гипоксия +незрелый герминальный матрикс ;
- ишемия/реперфузия (инфузия при гипотензии);
- флуктуация мозгового кровотока (ИВЛ);
- увеличение мозгового кровотока (высокое АД, анемия, гиперкарбия);
- увеличение мозгового венозного давления (CPAP, PEEP);
- нарушение структурно-функционального состояния эритроцитов;
- «оксидативный стресс»;
- Нарушения гемостаза (дисфункция тромбоцитов и гипокоагуляция);
- Инволюция капилляров;
- избыточная фибринолитическая активность.

Патогенез ВЖК

ИВЛ у недоношенных детей с РДС

Повышение МК | **Колебания МК** | **Снижение МК** | **Повышение мозгового венозного давления**

Повреждение эндотелия → ← **Ранимые капилляры**

Рызрыв капилляров

гипокоагуляция → ← **Высокая фибрино-литическая активность**

ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ

Градация ВЖК

По Papile (1978):

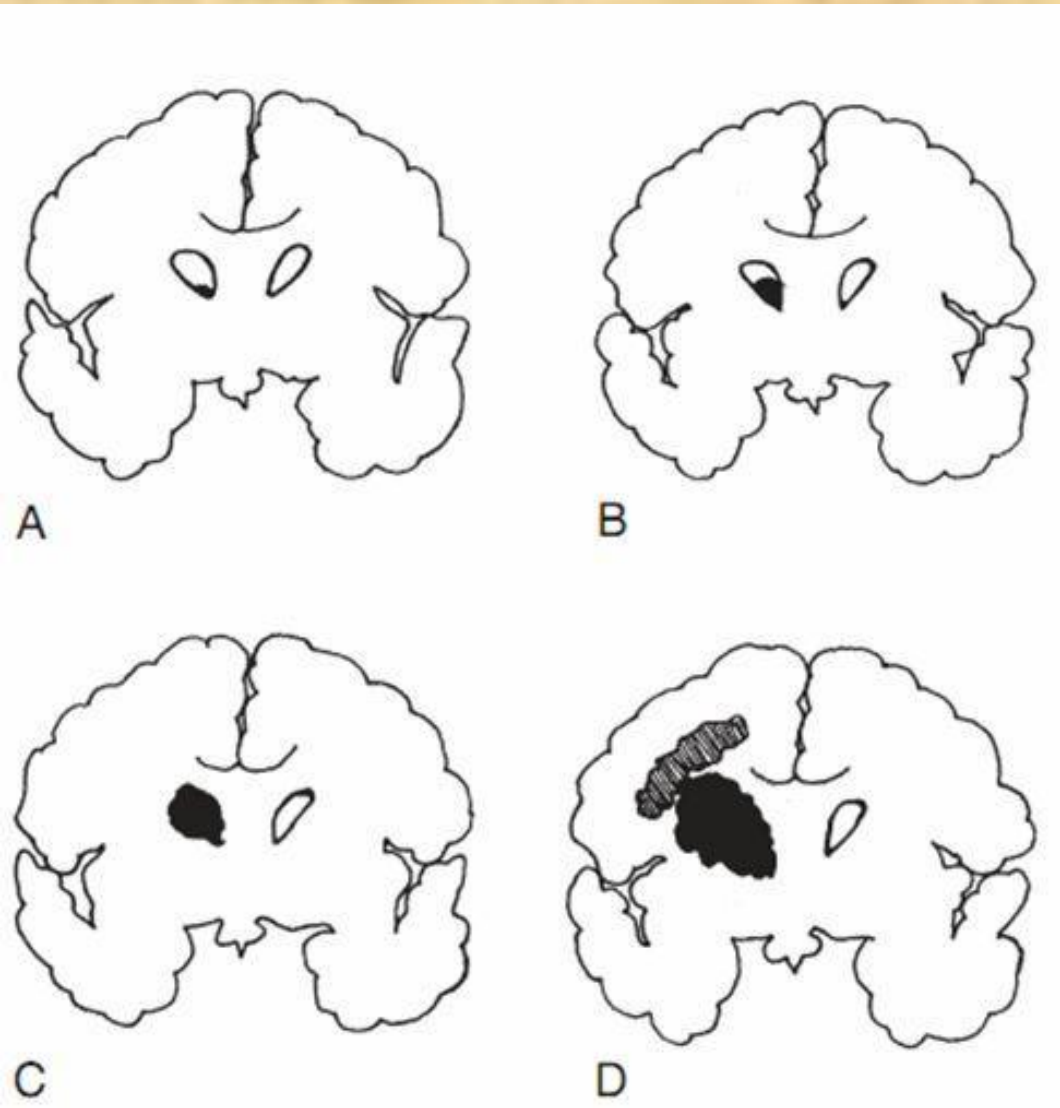
ВЖК I ст. – субэпиндимарные кровоизлияния;

ВЖК II ст. - субэпендимарные кровоизлияния с прорывом в желудочки без их дилатации (40-66,6 %);

ВЖК III ст. - субэпендимарные кровоизлияния с прорывом в желудочки с их расширением (8,6-35%);

ВЖК IV ст. – распространение крови “из желудочков” в его паренхиму (8-27%).

Градация ВЖК



По Guzzettf et Volpe (1986):

I ст.(лёгкое) – кровоизлияние в ГМ с незначительным выходом крови в просвет желудочков или без него, вентрикуломегалии нет;
II ст.(среднее) – кровоизлияние в ГМ с выходом крови в просвет желудочков (сгусток крови менее 50% от просвета желудочка), вентрикуломегалия незначительная или отсутсвует;
III ст.(тяжёлое) – кровоизлияние в ГМ и внутрижелудочковое (сгусток более 50% просвета или тампонада) выраженная вентрикуломегалия или «острая» гидроцефалия;
ПВГИ (перивентрикулярный геморрагический инфаркт).

Диагностика ВЖК

- Нейросонография (1-3 сутки – диагностика, 2-е конец 1 нед. – степень тяжести ВЖК, 2-4 нед. – осложнения и исходы.
- РКТ, МРТ головного мозга – для выявления исходов и диф. диагностики вентрикуломегалии и гидроцефалии.
- Данные клинико-лабораторных исследований (тромбоцитарно-свёртывающая система крови)

Диагностика ВЖК

Время выявления:

В первые сутки жизни у 50%,
В первые 72 часа жизни у 90 %

Исходы ВЖК

Ближайшие

- Формирование постгеморрагической окклюзионной гидроцефалии (при ВЖК I-II ст. – 5-15%, при ВЖК III ст. – 10-55%, при ВЖК IV ст. – 60-85%).
- Формирование непрогрессирующей нормотензивной вентрикуломегалии.
- Летальные исходы (при ВЖК I-II ст. (5-15%) – сопутствующая патология; при ВЖК III ст. (20-30% - +дислокационный с-м); при ВЖК IV ст. (50-80% - + степень распространённости паренхиматозного поражения).

Исходы ВЖК
Отдаленные

- Стойкие неврологические нарушения (ДЦП, эпилепсия, интеллектуальные нарушения) при ВЖК I-II ст. -5-15%, ВЖК III ст. – 30-40%, при ВЖК IV ст. – 80-100%
- Летальные исходы.

Гидроцефалия

– это состояние возникающее в результате дисбаланса между продукцией и резорбцией ликвора, ведущего к:

- прогрессирующей вентрикуломегалии;

- повышению ВЧД;

- <u>сдавлению субарахноидальных пространств</u>.

ТАКИМ ОБРАЗОМ:

Расширение субарахноидальных пространств <u>не является проявлением гидроцефалии</u>, а лишь свидетельствует о перенесенном гипоксическом поражении головного мозга, и <u>не требует хирургического лечения</u>.

Основные симптомы гидроцефалии:

1. Вентрикуломегалия с ее прогрессивным нарастанием.
2. Сдавление субарахноидальных пространств.
3. Высокое внутричерепное давление.

Причины развития гидроцефалии при ВЧК

1. Гиперосмолярный состав ликвора сразу после кровоизлияния.
2. Острая окклюзия ликворопроводящих путей сгустками крови.
3. Отек головного мозга.
4. Облитерирующий арахноидит.

Механизм развития гидроцефалии

Дисбаланс

↓

Накопление СМЖ

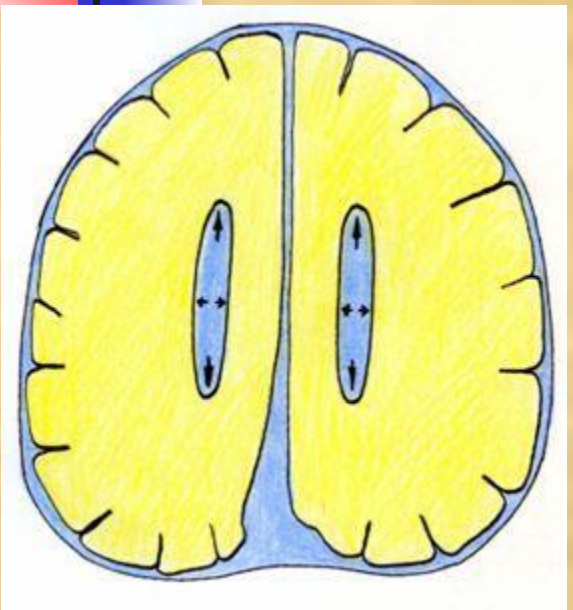
↓

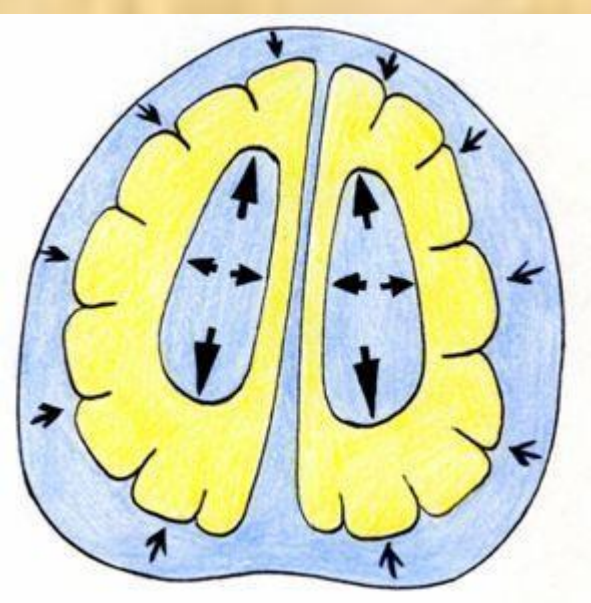
Повышение ВЧД

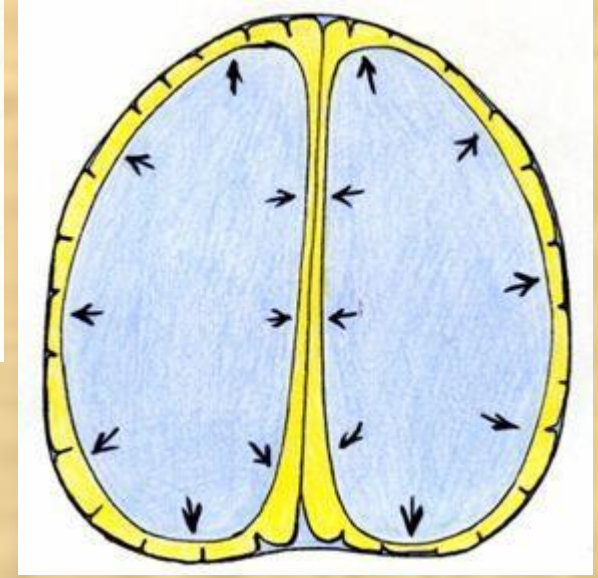
↓

Уменьшение объема головного мозга

Этапы развития гидроцефалии







Механизм развития гидроцефалии

1. Основной объём СМЖ вырабатывается в желудочках.

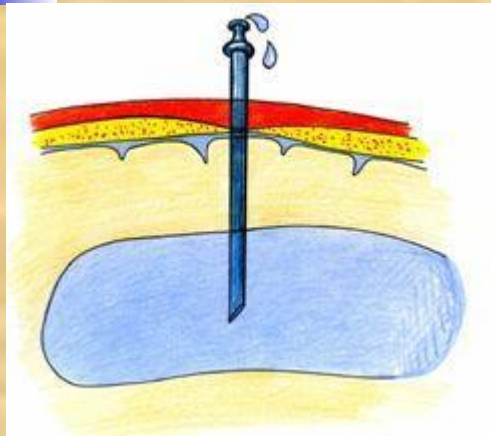
2. Давление в желудочках всегда выше чем на поверхности мозга.

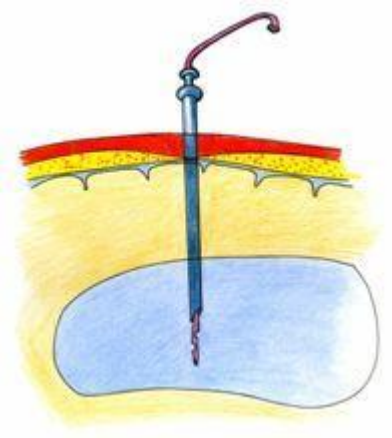
3. Ликворные пространства являются не идеально сообщающейся системой.

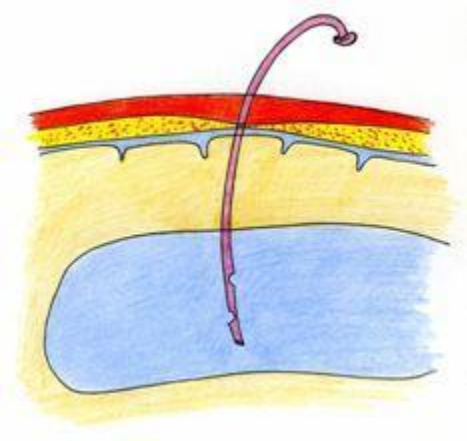
Лечение ВЧК у недоношенных детей

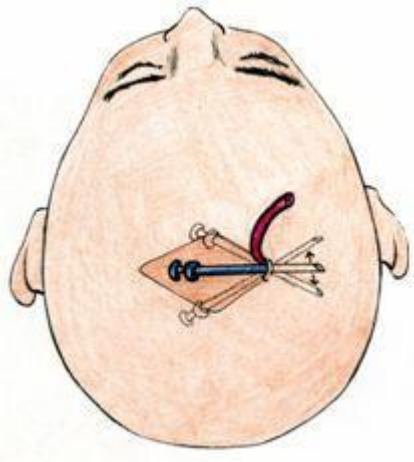
- Предупреждение развития ВЖК
- Временное купирование внутричерепной гипертензии в остром периоде
- Лечение постгеморрагической гидроцефалии

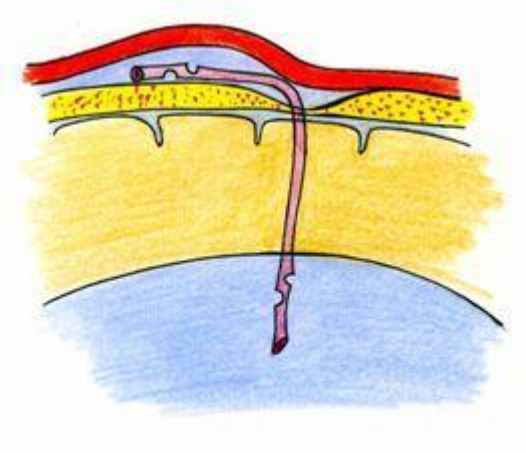
Техника пункционной установки вентрикулосубгалеального дренажа











Техника пункционной установки вентрикулосубгалеального дренажа

Преимущества метода

1. Техническая простота метода.
2. Метод малотравматичен.
3. Не требуется общая анестезия и условия операционной.
4. Позволяет купировать внутричерепную гипертензию на самых ранних этапах заболевания, что позволяет улучшить конечный результат лечения и снизить смертность.
5. Сокращает сроки пребывания в стационаре.

ПВЛ

НСГ, РКТ, МРТ в 36-40 недель постконцептуального возраста.

Надпочечниковая недостаточность

Глюкокортикоидная терапия

- **Показания:**
  - **Надпочечниковая недостаточность !**
  - **Рефрактерность к объемной поддержке и катехоламинам**
  - **Высокий воспалительный потенциал**
- **Реализация:**
  - **Внутривенное титрование 1-2мг/кг до 50 мг/кг сутки гидрокортизона сукцината (Солу - Кортеф)**

Надпочечниковая недостаточность

Гидрокортизон (Солу-Кортеф)

- **Препарат выбора при надпочечниковой недостаточности**
- **Близок к естественному кортизолу**
- **Вводится внутривенно**
- **Выводится из организма в течении 12 часов**
- **Для поддержания эффективной концентрации препарата предпочтительно в/в титрование в течении 12 – 24 часов**

Надпочечниковая недостаточность

- **Показания к метилпреднизолону (солу-медрол):**
  - **Высокий воспалительный потенциал**
  - **Рефрактерность к объемной поддержке и катехоламинам**
- **Реализация:**
  - **Болюс метилпреднизолона сукцинат натрия (Солу–Медрол) 2-5 мг/кг внутривенно в течение 30 минут**

Надпочечниковая недостаточность

Метилпреднизолон

На 20 % активнее преднизолона

- **Подавляет перекисное окисление липидов**
- **Уменьшает продукцию простагландинов**
- **Снижает количество иммуноактивных клеток у очага воспаления**
- **Стабилизирует лизосомальные мембраны**
- **Ингибирует фагоцитоз**
- **Уменьшает вазодилатацию**
- **Не содержит фтора→меньше побочных эффектов**
- **Действует при сниженной активности других глюкокортикоидов**

ССВО Диагностика?

Традиционные тесты

ОАК – лейкоцитарная формула, лейкоцитарные индексы

В 1980-х годах для ранней относительной диагностики инфекционно-воспалительного процесса использовался ряд гематологических тестов, таких как общее количество лейкоцитов. Общее количество нейтрофилов, количество незрелых форм нейтрофилов, соотношение незрелых форм нейтрофилов к их общему количеству, морфологические и дегенеративные изменения нейтрофильных лейкоцитов. Невысокая специфичность этих тестов диктовала необходимость поиска более специфичных и ранних маркеров инфекции

ССВО Диагностика?

Традиционные тесты

- **С-реактивный белок**

Белок острой фазы воспаления СРБ широко используется для диагностики септического процесса у новорожденных с конца 80-х годов. СРБ синтезируется печенью в ответ на воспалительную реакцию и как ее составная часть. Главным индуктором синтеза СРБ является ИЛ-6, действуя вместе с ИЛ-1 и ФНО-α.

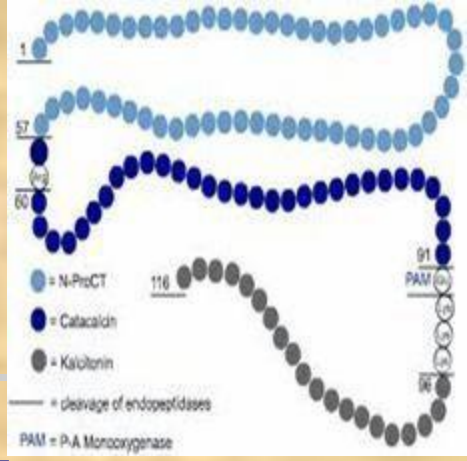
ССВО Диагностика?

Традиционные тесты

СРБ синтезируется в течение 6-8 часов от начала инфекционного процесса или повреждения ткани, пик достигается к 24 – 48 часам, затем его концентрация падает.

Из недостатков теста следует отметить, что уровень СРБ возрастает достаточно медленно в первые 12-24 часа инфекционного процесса, что снижает чувствительность теста. Кроме того, рост СРБ отмечается и при неинфекционных состояниях, например при ВЖК, перинатальной асфиксии, после вакцинации, что снижает специфичность теста.

ССВО Диагностика?

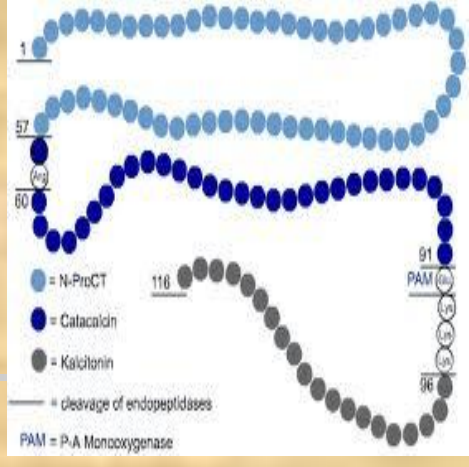


Традиционные тесты

Прокальцитонин как другой маркер острой фазы воспаления активно изучается с середины 90-х годов. Его уровень начинает повышаться уже через 4 часа после воздействия бактериальных эндотоксинов пик приходится на 6-8 часов. Уровень остается высоким по меньшей мере 24 часа.

Dandona, P. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects/ P.Dandona [et al. // J. Clin. Endocrino.l Metab.- 1994.- Vol. 79.- P. 605-608.

ССВО Диагностика?

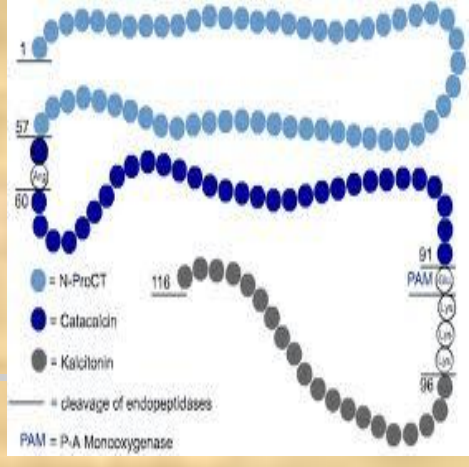


Традиционные тесты

При воспалительной реакции уровень прокальцитонина в крови возрастает в соответствии с ее интенсивностью без увеличения уровня кальцитонина. Как и СРБ, прокальцитонин синтезируется в печени. Его продукция значительно возрастает под воздействием ФНО-α и ИЛ-6. Уровень прокальцитонина длительно остается высоким, коррелирует с тяжестью инфекции, не смотря на снижение уровней ФНО-α и ИЛ-6.

van Rossum, AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children/ A.M. van Rossum, R.W. Wulkan, A.M. Oudesluys-Murphy// Lancet Infect. Dis.- 2004.- № 4.- P. 620-630.

ССВО Диагностика?

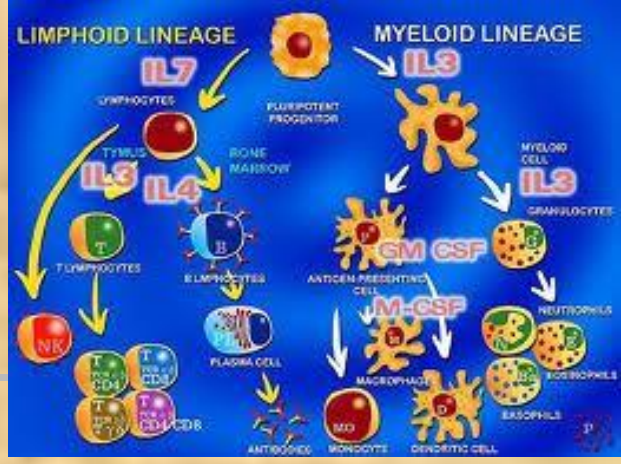


Традиционные тесты

Описывается повышение уровня **прокальцитонина** у неинфицированных детей при перинатальной асфиксии, внутричерепных кровоизлияниях, и эти состояния существенно влияют на его диагностическую ценность.

Janota, J. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis / J. Janota [et al.] // Eur. J. Clin. Invest.- 2001.- Vol. 31.- P. 978-983.

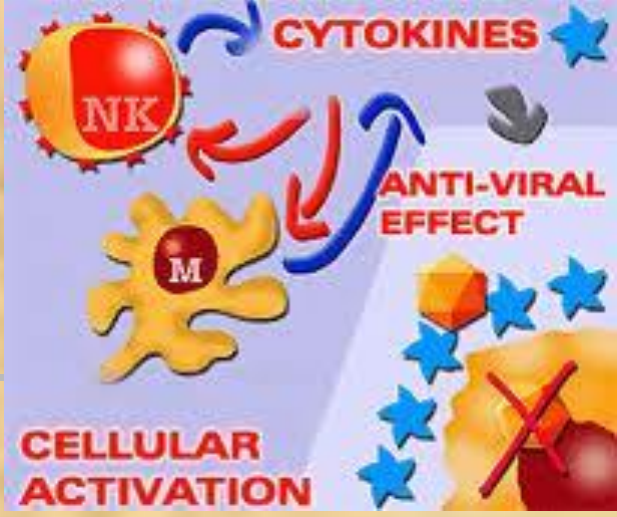
ССВО Диагностика?



Цитокины

Последние 25 лет для возможности диагностики инфекционного процесса изучаются белки острой фазы воспаления, компоненты системы комплемента, хемокины, цитокины, молекулы адгезии, рецепторы клеточных мембран. На сегодняшний день в числе наиболее перспективных (информативных) маркеров рассматриваются ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, лейкоцитарные поверхностные антигены CD11b, CD64.

ССВО Диагностика?

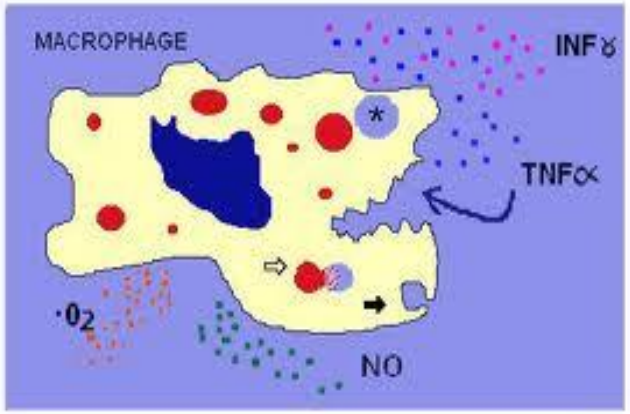


Цитокины

- **Повышение уровня ФНО-α и ИЛ-6 в крови предшествует росту уровня прокальцитонина при инфекционном процессе.**
- **ИЛ-6 ценен ранним ответом на инфекционный процесс. Его резкий подъем предшествует повышению уровня прокальцитонина. Но его уровень быстро снижается уже в течение первых 24 часов. Кроме того, описываются значительные вариации уровня ИЛ-6 под влиянием гестационного возраста и ряда перинатальных факторов, не связанных с инфекцией. Это снижает чувствительность и специфичность теста.**

Chiesa, C. Serial measurement of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders / C. Chiesa [et al.] // Clin. Chem.- 2001.- Vol. 47.- P. 1016-1022.

ССВО Диагностика?



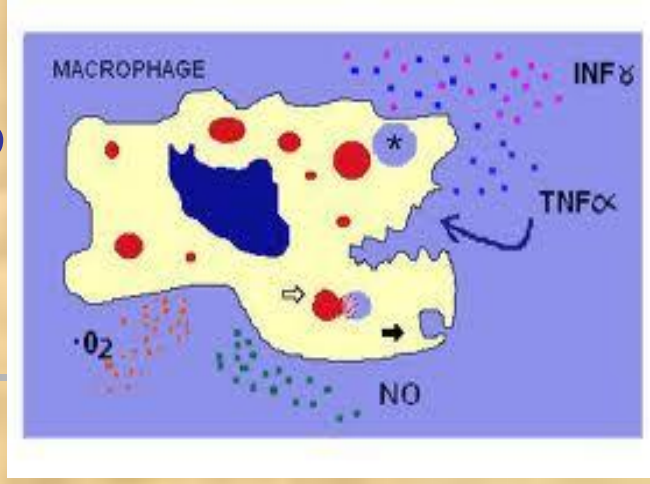
Цитокины

Цитокин ИЛ-8 влияет на активацию, высвобождение, хемотаксис нейтрофилов. Его уровень в плазме повышается при септическом процессе, чувствительность описывается в диапазоне 80-91%, специфичность– 76-100%.

Franz, A.R. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections / A.R. Franz [et al.] // Pediatrics.- 1999.- Vol. 104.- P. 447-453.

Nupponen, I. Neutrophil CD 11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis / I. Nupponen // Pediatrics.- 2001.- Vol. 108.- P. 12-17.

ССВО Диагностика?

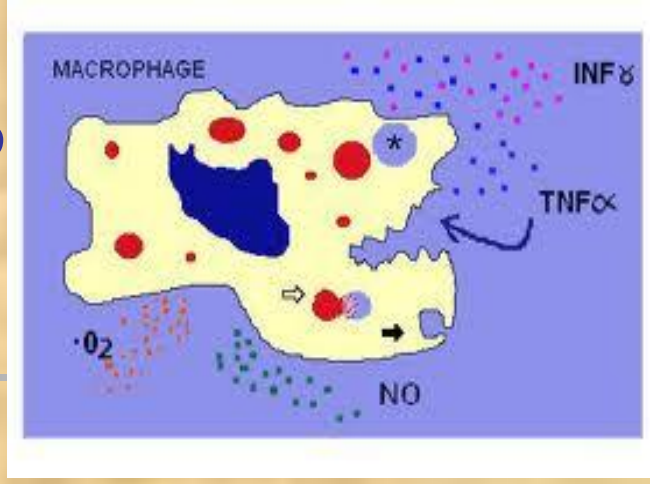


Цитокины

ФНО-α является важным медиатором, играющим роль в патогенезе сепсиса и септического шока. Чувствительность его тестов описывается в пределах 73-88%, специфичность варьирует от 43% до 94%.

deBonte, E.S. Diagnostic value of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborn sepsis / E.S. deBonte [et al.] // Acta Paediatr.- 1994.- Vol. 83.- P. 696-699.

ССВО Диагностика?



Цитокины

При уровне ФНО-α в плазме ≥7,5 пг/мл диагностическая чувствительность теста достигает 100%, а специфичность 96,6%. При этом диагностическая ценность ФНО-α (как и прокальцитонина) превышает таковую ИЛ-8, ИЛ-6 и СРБ.

Silveira, R.C. Evaluation of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta for early diagnosis of neonatal sepsis / R.C. Silveira, R.S. Procianoy // Acta Paediatr.- 1999.- Vol. 88.- P. 647-650.

Проблемы новорожденного

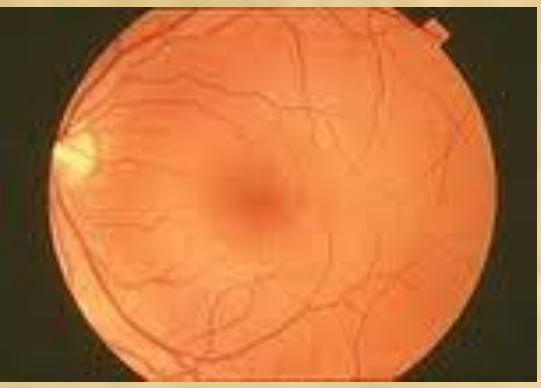
малый ОЦК

забор крови для исследований

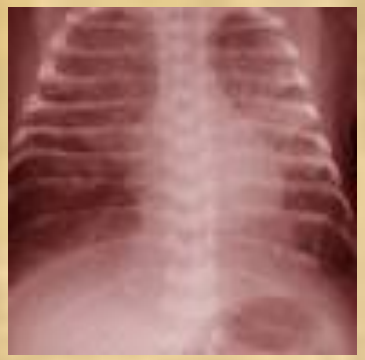
анемизация

гемотрансфузия HbA

тканевая гипероксия

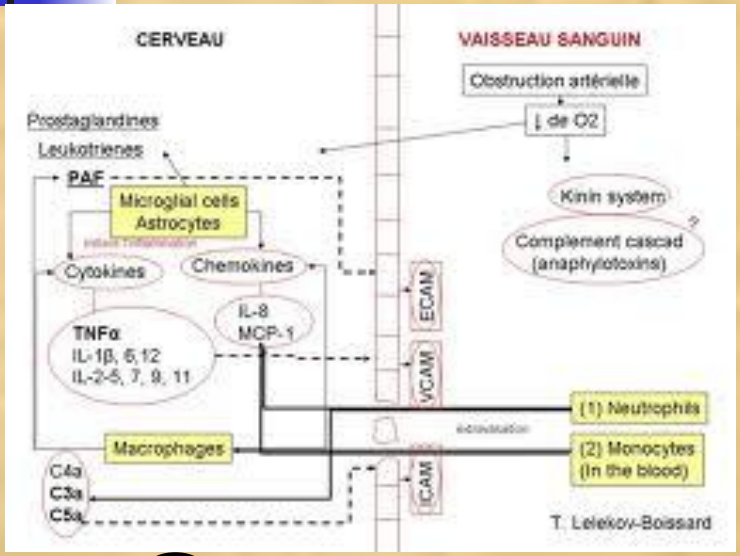


оксидативный стресс



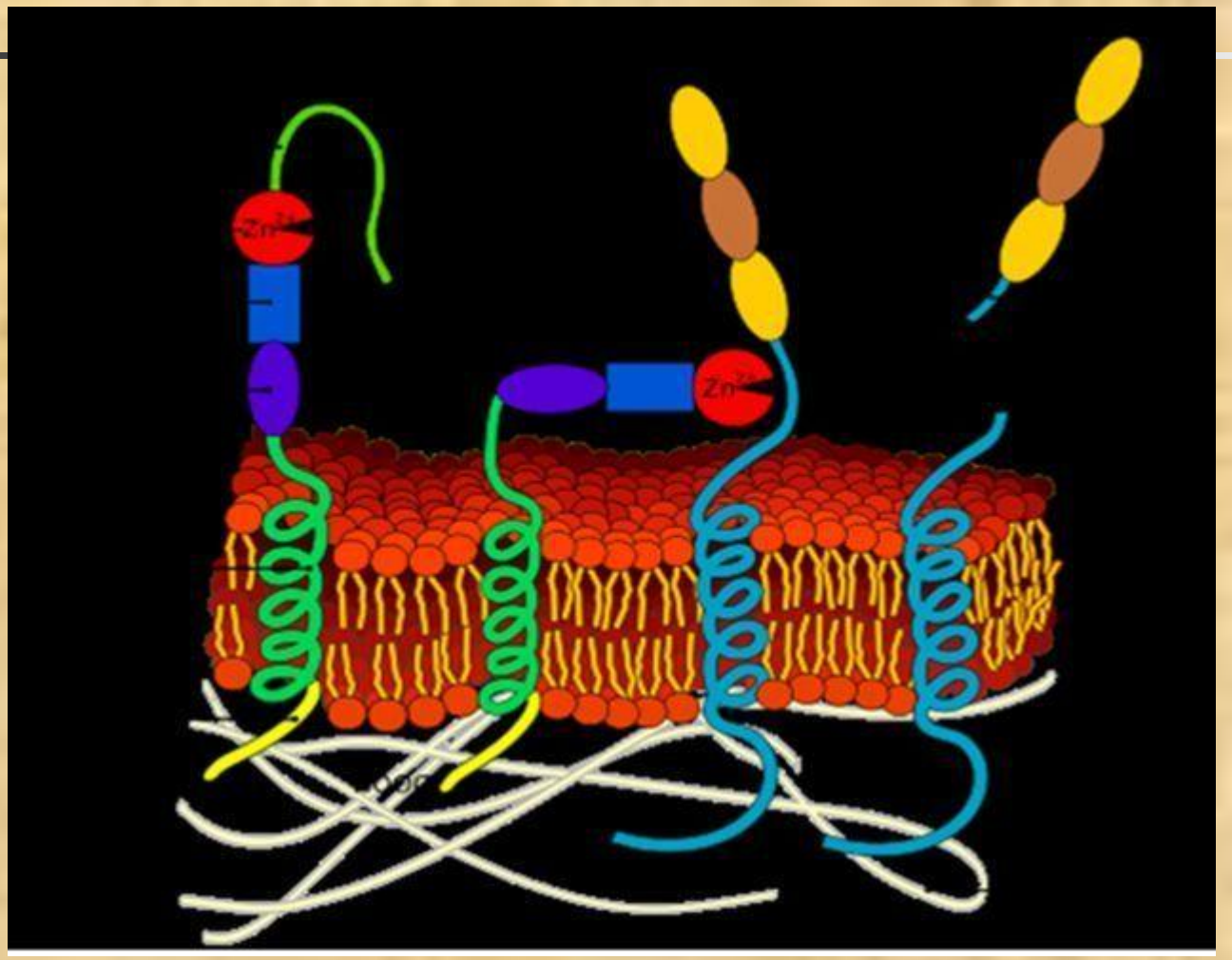
РН, БЛД и др.

Перспективная альтернатива

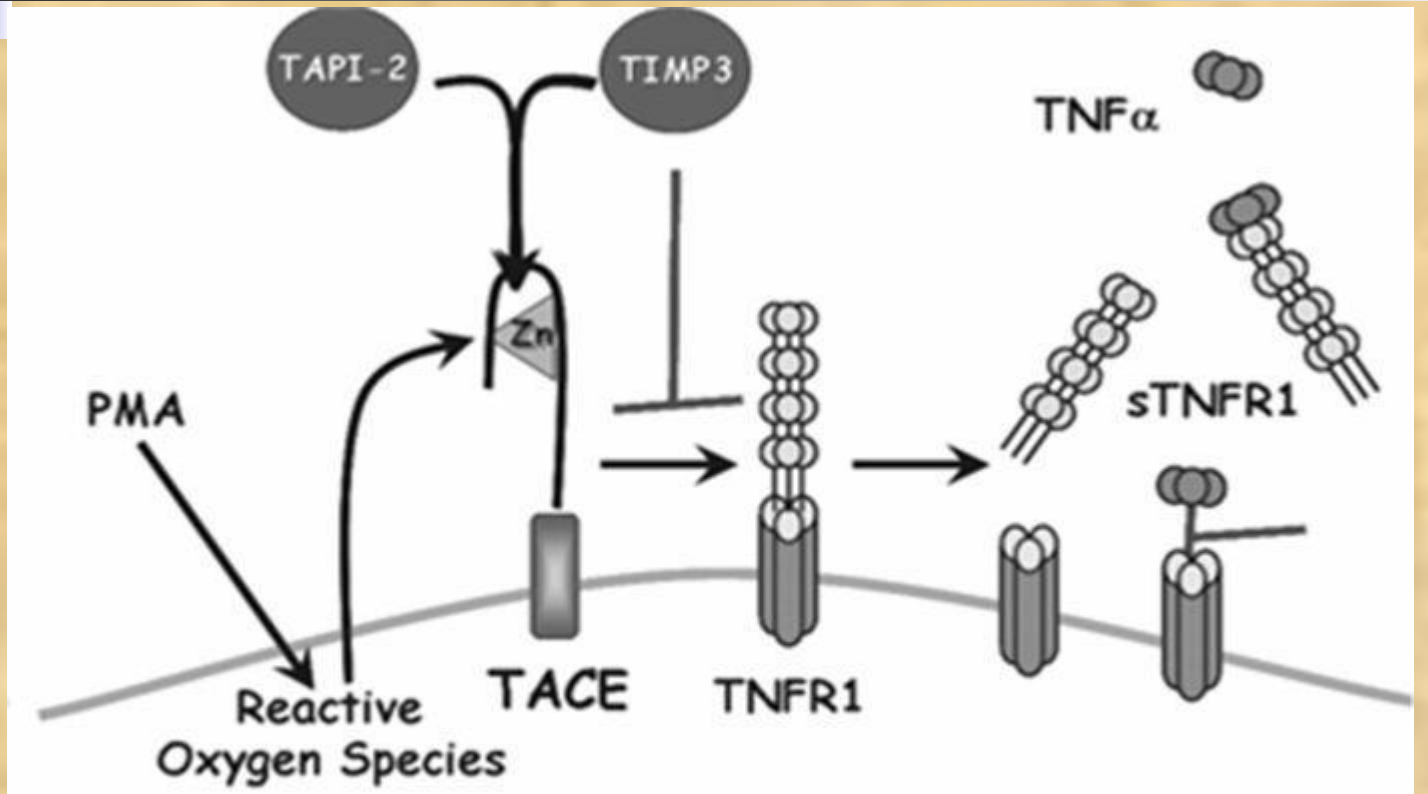


Определение маркеров воспаления в моче

Шиддинг протеиновых эктодоменов



Схематическая модель регуляции протеолитического отщепления рецептора ФНО/р55

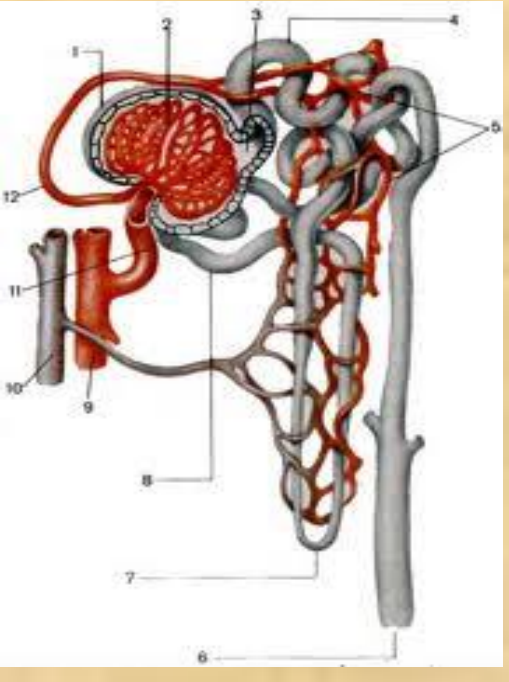


PMA – *Phorbol myristate acetate*
TAPI-2 -*TNF-α protease inhibitor -2*
TIMP-3 -*Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-3*
TACE -*TNFα Converting Enzyme, ADAM-17*

Особенности новорожденного

В сроке гестационного развития 28 недель уровень гломерулярной фильтрации составляет примерно 8-10 мл/мин/1,73м^2, и остается таким по 34-ю неделю гестации, не смотря на то, что за это время размеры почек и масса тела увеличиваются весьма значительно. После 34 недель внутриутробного развития уровень гломерулярной фильтрации начинает прогрессивно возрастать, что связано с завершением нефрогенеза.

Особенности новорожденного



Способность почек плода к концентрации мочи весьма ограничена. Максимальный уровень осмолярности мочи, который способна создать почка плода и доношенного новорожденного, не превышает 20% уровня взрослого человека

Особенности новорожденного

Определение в моче новорожденных интерлейкина-8 и растворимых рецепторов цитокинов методом иммуноферментного анализа на основе моноклональных антител является высокоинформативным способом диагностики системного воспалительного ответа.