

На правах рукописи



**Пшениснoв
Константин Викторович**

**СТРАТЕГИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ, УЛУЧШАЮЩИЕ
ИСХОД КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2021

Работа выполнена на кафедре анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

Александрович Юрий Станиславович

Официальные оппоненты:

Амчеславский Валерий Генрихович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, отделение анестезиологии и реанимации, руководитель

Лазарев Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО, заведующий

Щеголев Алексей Валерианович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, начальник

Ведущее учреждение – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Защита диссертации состоится «19» апреля 2021 г. в 10:00 на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.087.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39 корпус 3) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Жила Н.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Критические состояния, развивающиеся на фоне тяжелого течения острых заболеваний и политравмы, являются наиболее частой причиной фатальных исходов в педиатрической практике (Fowler R.A., et al., 2015; Alten J.A. et al., 2017; Heneghan J.A., Pollack M.M., 2017; Kaddourah A. et al., 2017; Tawfik D.S. et al., 2017; Moynihan K.M. et al., 2019).

Однако, несмотря на многочисленные исследования и многолетний клинический опыт результаты лечения критических состояний у детей далеко не идеальны (Heneghan J.A., Pollack M.M., 2017; Williams C.N. et al., 2019).

В настоящее время большинство педиатрических ОРИТ имеют современное оборудование для проведения мониторинга и протезирования жизненно важных функций, но инновационные технологии не всегда способны повлиять на исходы критических состояний у детей, особенно если учесть крайнюю степень тяжести пациентов, наличие кадрового дефицита и синдрома эмоционального выгорания у большинства специалистов, длительно работающих в ургентной медицине (Heneghan J.A., Pollack M.M., 2017; Shenoï A.N. et al., 2018).

Тяжелые инфекции, сепсис и политравма являются одной из наиболее частых причин летальных исходов у детей, причем, чем младше ребенок, тем выше вероятность летального исхода, хотя однозначного мнения по этому поводу тоже нет (Shackford S.R., et al., 1993; Dassner A.M. et al., 2017; Sarnaik A. et al., 2018; Beck B. et al., 2019).

Нередко тяжелая политравма и сепсис приводят к необратимому поражению ЦНС и смерти мозга на фоне перенесенной системной гипоксии (Kirschen M.P. et al., Kilbaugh T.J. et al., 2011; Polito A. et al., 2016).

Несмотря на многочисленные международные рекомендации по лечению сепсиса и политравмы, как у взрослых, так и у детей, большинство из них содержат базовые принципы интенсивной терапии и не уделяют должного внимания тонкостям и деталям отдельных терапевтических стратегий, которые оказывают существенное влияние на исход (Kochanek P.M. et al., 2012; Davis A.L. et al., 2017; Kochanek P.M. et al., 2019; Weiss S.L. et al., 2020; Kanthimathinathan H.K. et al., 2020).

На сегодня отсутствуют четкие детальные алгоритмы по осмотру ребенка, находящегося в жизнеугрожающем состоянии, нет единых диагностических подходов к выявлению жизнеугрожающих симптомов и факторов риска развития фатального исхода заболевания (Wang K.K. et al., 2018; Li J. et al., 2019).

Большинство имеющихся публикаций по проведению инфузионной терапии и гемотрансфузии у детей с сепсисом и политравмой носят обзорный характер, а имеющиеся в них практические рекомендации не могут широко использоваться в практической деятельности педиатрических ОРИТ (Sumpellmann R., 2015; Long E. et al., 2020; Solan T. et al., 2020; Gelbart B. et al., 2018).

Международные рекомендации по гемодинамической и респираторной поддержке при политравме у детей в настоящее время вообще отсутствуют, что

свидетельствует о необходимости поиска путей оптимальных решений данной проблемы.

Отмеченные вопросы наиболее остро проявляются в медицинских организациях первого и второго уровней, расположенных в сельской местности и отдаленных регионах страны. Особенно остро эта проблема стоит при оказании реанимационной помощи детям с жизнеугрожающими состояниями на догоспитальном этапе и этапе межгоспитальной транспортировки, причем следует подчеркнуть, что это связано не только со сроками поступления в специализированный стационар III уровня и длительностью транспортировки, но и с качеством оказания медицинской помощи на этапе первичной стабилизации состояния ребенка до инициализации транспортировки. Несвоевременная первичная стабилизация состояния пациента в критическом состоянии является основной причиной многих осложнений и неблагоприятных исходов заболевания в ближайшем и отдаленном периодах (Тулупов А.Н. и др., 2014; Rehn M. et al., 2018; Schauer S.G. et al., 2018; Ram K. et al., 2019).

Несмотря на современные рекомендации, по сердечно-легочной реанимации и первичной стабилизации состояния, которые широко доступны и могут использоваться в любых условиях, многие специалисты догоспитального этапа и этапа межгоспитальной транспортировки видят свою задачу только в немедленной эвакуации пациента в критическом состоянии в стационар, оправдывая свои действия принципом «золотого часа» (Bankole S. et al., 2011; Drendel, A.L., 2019).

Однако, зачастую, реализация этого принципа на практике сводится к элементарной транспортировке пациента в стационар без первичной стабилизации состояния и продолжения мероприятий интенсивной терапии во время транспортировки (Joynes E.L. et al., 2016).

Это приводит к тому, что ребенок в критическом состоянии поступает в специализированный стационар III уровня в крайне тяжелом или даже терминальном состоянии, когда развитие осложнений и летальный исход становятся практически непредотвратимыми.

Многочисленные проблемы характерны и для оказания реанимационной помощи детям в критическом состоянии на госпитальном этапе, что обусловлено рядом причин. В первую очередь, это дефицит высококвалифицированного персонала, способного оказать помощь детям в стационарах I и II уровней, отсутствие или дефицит необходимого лечебно-диагностического оборудования и отсутствие универсальных подходов при проведении интенсивной терапии критических состояний у детей (Joynes E.L. et al., 2016; Peltoniemi O.M. et al., 2016).

Все эти причины являются ключевыми факторами, определяющими недостаточный уровень оказания реанимационной помощи детям в критическом состоянии и отсутствие преемственности в терапии на всех этапах лечебного процесса.

Решение указанных проблем в педиатрической практике позволило бы оптимизировать организацию оказания реанимационной помощи детям в кри-

тическом состоянии и существенно повысить ее клиническую эффективность на всех этапах лечебного процесса.

В настоящее время отсутствуют многоцентровые исследования, посвященные эпидемиологии, выявлению факторов риска, прогнозированию неблагоприятного исхода и комплексной оценке клинической эффективности интенсивной терапии при лечении критических состояний у детей, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В доступной литературе имеются единичные работы, посвященные эпидемиологии критических состояний у детей, причем большинство из имеющихся публикаций являются одноцентровыми обсервационными исследованиями и не отражают глобальных тенденций. Количество работ, посвященных прогнозированию исходов критических состояний у детей старше одного месяца также крайне мало, при этом они не содержат четких практических рекомендаций по выявлению факторов риска неблагоприятного исхода заболевания. Несмотря на большое число публикаций, посвященных проблеме сепсиса у детей, большинство из них носят обзорный характер и не могут использоваться в практической деятельности педиатрических ОРИТ.

Отсутствуют однозначные рекомендации по проведению инфузионной терапии у детей с тяжелой политравмой и ЧМТ после регрессирования явлений шока, нет однозначного ответа на вопрос, какие препараты и в каких дозах лучше использовать при лечении тяжелых травматических повреждений у детей, до сих пор остаётся открытым вопрос о возможности и целесообразности применения растворов глюкозы при тяжелой ЧМТ у детей и сроках её назначения. В обновленных рекомендациях по лечению тяжелой ЧМТ ответы на эти вопросы также отсутствуют (Kochanek P.M., 2012, 2019; Kanthimathinathan H.K. et al., 2020).

При анализе англоязычной базы данных медицинских и биологических публикаций, созданной Национальным центром биотехнологической информации за последние 10 лет удалось найти лишь несколько работ, посвященных вопросам респираторной поддержки при тяжелой политравме у детей. Общее число публикаций, индексируемых в Российской библиографической базе данных научного цитирования (РИНЦ), затрагивающих вопросы диагностики и интенсивной терапии политравмы у детей, не превышает 100.

Существующие противоречия в клинических подходах к интенсивной терапии критических состояний у детей, как у нас в стране, так и за рубежом свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших научных исследований с целью создания универсального диагностического и терапевтического алгоритмов, позволяющих обеспечить преемственность на всех этапах лечения и улучшить его результаты.

На основе указанных алгоритмов с учетом наличия или отсутствия факторов риска неблагоприятного исхода у конкретного пациента могут быть разработаны персонализированные схемы терапии, позволяющие своевременно и эффективно воздействовать на течение патологического процесса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность диагностики и интенсивной терапии критических состояний у детей на основе анализа клинико-лабораторных критериев и шкал оценки тяжести путем выявления предикторов неблагоприятного исхода и оптимизации методов лечения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить особенности эпидемиологии критических состояний у детей на примере мегаполиса.
2. Изучить особенности клинико-лабораторного статуса, интенсивной терапии и выявить наиболее значимые критерии исхода тяжелой политравмы у детей.
3. Разработать математическую модель прогнозирования исхода тяжелой политравмы у детей и оценить её клиническую эффективность.
4. Изучить особенности клинико-лабораторного статуса, интенсивной терапии и выявить наиболее значимые критерии исхода тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса у детей.
5. Разработать математическую модель прогнозирования исхода тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса у детей.
6. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторного статуса и интенсивной терапии в зависимости от причины критического состояния.
7. Оценить клиническую и прогностическую значимость различных показателей гомеостаза у новорожденных, нуждающихся в интенсивной терапии.
8. Изучить влияние инфузионной терапии на гемостаз при хирургической травме на основе анализа показателей тромбоэластограммы.
9. Разработать алгоритм диагностики, оценки тяжести и прогнозирования исхода критического состояния у детей.
10. Предложить стратегии интенсивной терапии, улучшающие исход критических состояний у детей.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые проведено комплексное многостороннее мультицентровое обсервационное исследование, посвященное проблемам эпидемиологии, диагностики, интенсивной терапии и прогнозирования исходов критических состояний у детей с политравмой и тяжелым течением инфекционных заболеваний с последующим развитием сепсиса и/или септического шока. Получены доказательства, что наиболее часто критические состояния развиваются у детей 1–3 лет жизни и 7–14 лет, при этом они являются наиболее сложной категорией пациентов педиатрических ОРИТ с высокой вероятностью летального исхода. Установлено, что основными причинами летальных исходов у детей старше одного месяца являются инфекции и сепсис, политравма, онкологическая патология и наследственные заболевания обмена веществ.

Впервые доказано, что длительность ИВЛ, продолжительность лечения в ОРИТ и исход тяжелой политравмы у детей зависят от оценок по шкалам ком Глазго, PTS, REMOD и BIG, а также сатурации центральной венозной крови и концентрации лактата в венозной крови. Продemonстрировано, что наиболее значимое влияние на исход тяжелых инфекций у детей оказывают такие пока-

затели клинико-лабораторного статуса, как рН, величина дефицита оснований, концентрация лактата и сатурация центральной венозной крови. Выявлено, что наиболее достоверными критериями тяжести новорожденных в критическом состоянии являются увеличение концентрации лактата в крови и патологические изменения показателей кислородного статуса. Впервые предложены алгоритмы для скрининговой оценки тяжести состояния детей с тяжелой политравмой и осложненным течением инфекций, разработаны модели прогнозирования исходов и длительности ИВЛ у детей в критическом состоянии. Установлено, что наиболее высокая прогностическая способность моделей отмечается спустя 5 суток лечения в ОРИТ. Предложены схемы оптимизации интенсивной терапии, улучшающие исход критических состояний у детей.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Разработана модель прогнозирования исхода тяжелой политравмы у детей в первые сутки лечения в ОРИТ, включающая в себя 4 признака: оценка по шкале ком PTS, концентрация фибриногена в крови, оценка по шкалам BIG и REMOD, характеризующаяся высокой чувствительностью и специфичностью. Разработаны модели прогнозирования длительной ИВЛ в первые сутки лечения в ОРИТ, куда вошли 6 признаков – оценка по шкале ком Глазго, величина международного нормализованного отношения, вес, концентрация амилазы в плазме крови, возраст и оценка по шкале REMOD. Модель прогнозирования длительной ИВЛ на пятые сутки лечения в ОРИТ включает 4 признака – оценка по шкале комы Глазго, вес, концентрация амилазы в крови и возраст. Использование машинного программирования с помощью алгоритма Support Vector Machine позволило создать высокочувствительную модель исхода, включающую в себя 8 признаков (площадь поверхности тела, наличие кататравмы, оценки по шкалам ком Глазго и REMOD, отношение SpO_2/FiO_2 , концентрация хлора в крови, положительное давление на вдохе при проведении ИВЛ, необходимость трансфузии СЗП и применения фентанила). Предложенная модель предсказывает вероятность наступления летального исхода более чем в 90% случаев.

Разработана модель прогнозирования исхода тяжелых инфекционных заболеваний у детей в первые сутки лечения в ОРИТ, включающая в себя четыре признака (пол, оценка по шкале ком Глазго, сатурация центральной венозной крови, оценка по шкале REMOD), характеризующаяся высокой чувствительностью и специфичностью. Созданы модели прогнозирования длительной ИВЛ на третьи и пятые сутки лечения в ОРИТ. В прогностическую модель на третьи сутки лечения в ОРИТ вошло 4 признака (оценка по шкале REMOD, концентрация лактата, общего белка и альбумина в плазме крови), а на пятые сутки – 2 признака: оценка по шкалам ком Глазго и REMOD.

Установлено, что интраоперационная инфузионная терапия, в объеме возрастной потребности в жидкости с использованием кристаллоидов и растворов на основе сукцинированного желатина у детей с тяжелой хирургической травмой не оказывает негативного влияния на показатели гемостаза в раннем послеоперационном периоде и способствует формированию плотного тромбо-

цитарного сгустка с физиологической эластичностью, что предотвращает развитие вторичных послеоперационных кровотечений.

Доказано, что показателем степени тяжести состояния детей с политравмой в первые сутки лечения в ОРИТ являются величина катехоламинового индекса и объем трансфузии эритроцит-содержащих компонентов крови и СЗП.

Предиктором неблагоприятного исхода критического состояния у детей с тяжелым течением инфекционных заболеваний в первые сутки лечения в ОРИТ являются объем волемической нагрузки более 150% от возрастной потребности в жидкости, трансфузия СЗП в объеме более 1000 мл и применение инотропных и вазопрессорных препаратов в дозах, при которых величина катехоламинового индекса превышает 200 единиц.

Доказано, что факторами риска неблагоприятного исхода критического состояния на фоне ВПС у новорожденных являются мужской пол и наличие признаков шока.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы общие и частные принципы научного познания – теоретические (абстрагирование, формализация, синтез, индукция, дедукция, аксиоматика, обобщение), так и эмпирические (наблюдение, сравнение, счет, измерение) с детальным системным анализом исследуемой проблемы – факторов риска неблагоприятного исхода и особенностей интенсивной терапии критических состояний у детей.

ВНЕДРЕНИЕ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ

Рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в практику работы педиатрических отделений анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», СПб ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова», ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Клинической больницы ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева и анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации при проведении циклов усовершенствования и постдипломной переподготовки кадров из различных регионов Российской Федерации.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Основной категорией пациентов педиатрических ОРИТ являются дети 1–3 и 7–14 лет с тяжелым течением инфекционных заболеваний, сепсисом и политравмой. Наиболее частой причиной летальных исходов у детей старше месяца

являются инфекции, сепсис, политравма, онкологическая патология и наследственные заболевания обмена веществ.

2. Низкие оценки по шкале ком Глазго, педиатрической шкале травмы, гиперлактатемия, низкие показатели сатурации центральной венозной крови, гипофибриногенемия и высокие показатели МНО являются факторами риска фатального исхода тяжелой политравмы у детей.

3. Факторами риска неблагоприятного исхода тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса у детей являются мужской пол, низкие оценки по шкале ком Глазго и REMOD, гипоальбуминемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперлактатемия и снижение сатурации центральной венозной крови.

4. Интраоперационная инфузионная терапия, соответствующая возрастной потребности в жидкости с использованием растворов на основе сукцинированного желатина, не оказывает негативного влияния на показатели гемостаза в раннем послеоперационном периоде и способствует максимально быстрому формированию плотного тромбоцитарного сгустка с физиологической эластичностью, что предотвращает развитие вторичных послеоперационных кровотечений.

5. Основными показателями газового состава и кислотно-основного состояния крови, свидетельствующими о наличии системной гипоперфузии, независимо от основного заболевания и возраста ребенка, являются увеличение концентрации лактата, артериовенозной разницы по кислороду и углекислому газу с одновременным снижением парциального давления кислорода и сатурации в венозной крови.

6. Критические состояния у детей протекают в три стадии: 0–3 сутки – острый период; 3–10 сутки – стабилизация состояния; 10–21 сутки – санатогенез или переход в хронический процесс. Объем и характер интенсивной терапии определяется основным заболеванием, ведущим жизнеугрожающим синдромом и стадией критического состояния. В острую фазу лечение должно быть направлено на устранение системной гипоперфузии и гипоксии. В фазу стабилизации необходимо проводить терапию полиорганной дисфункции, а в фазу санатогенеза или перехода процесса в хроническую стадию – реабилитационные мероприятия, направленные на улучшение церебральной и коронарной перфузии.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автором выполнено планирование исследования, разработана его методика и дизайн, собран и обработан материал исследования. Вклад автора в сбор материала и его обработку составил 100%. Полученные данные полностью проанализированы и обобщены лично автором.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные научные положения, выводы и рекомендации, полученные в результате проведенного исследования, соответствуют поставленным задачам и обладают высокой степенью достоверности, которая обусловлена репрезентативностью групп пациентов, включенных в исследование, применением современных методологических подходов и корректных высокоточных методик статистического анализа, соответствующих мировым требованиям с последующей

интерпретацией полученных результатов и их сопоставлением с данными научной литературы.

Материалы и результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались на федеральных и региональных конференциях с международным участием: «Турнеровские чтения. Анестезиология и реаниматология детского возраста» (Санкт-Петербург, 2018–2020); II научно-практической конференции «Актуальные вопросы неонатологии, педиатрии, акушерства и гинекологии» (Санкт-Петербург, 2018); I, III, VI и VII Всероссийской конференции с международным участием (Неотложная детская хирургия и травматология» (Москва, 2014, 2015, 2018, 2019); XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2018» (Санкт-Петербург, 2018); XVIII межрегиональной научно-практической конференции «Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний» (Санкт-Петербург, 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Полиорганная недостаточность: теория и практика» (Кемерово, 2018); Конгрессе «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2018); V Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2018); Конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны»; XVII съезде Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (Санкт-Петербург, 2018); V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018); Конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2019); II Всероссийском Конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2019); I Съезде детских анестезиологов-реаниматологов (VI Михельсоновские чтения, X Всероссийском междисциплинарном научно-практическом конгрессе с международным участием «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия; Москва, 2019).

По теме диссертационного исследования опубликовано 37 печатных работ, 30 из которых – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Работа изложена на 341 странице компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, десяти глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 405 источников, в том числе 362 – иностранных. Работа иллюстрирована 150 таблицами и 69 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

Исследование выполнено на базе педиатрических ОРИТ Северо-Западного федерального округа РФ, БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница

им. В.Д. Середавина», ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Республики Башкортостан и состояло из VI этапов:

1. Анализ эпидемиологии критических состояний у детей.
2. Оценка клинико-лабораторного статуса и интенсивной терапии у детей с тяжелой политравмой.
3. Оценка клинико-лабораторного статуса и интенсивной терапии у детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом.
4. Оценка клинико-лабораторного статуса и интенсивной терапии у новорожденных в критическом состоянии.
5. Оценка клинико-лабораторного статуса и интенсивной терапии у новорожденных с синдромом гипоплазии левых отделов сердца.
6. Оценка влияния инфузионной терапии на показатели гемостаза у детей с тяжелой хирургической травмой.

Дизайн: Ретроспективное когортное мультицентровое неконтролируемое исследование

Исследование одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Протокол №9/4 от 26.09.2016 г).

В исследование включено 595 пациентов, из них с тяжелой политравмой 230 человек, инфекционными заболеваниями и сепсисом – 180 человек и новорожденных в критическом состоянии – 185 человек. Репрезентативность выборки достигалась за счет максимального количества пациентов, случайной выборки объектов исследования и длительного наблюдения (в течение всего периода лечения в ОРИТ).

Характеристика пациентов с тяжелой политравмой

Для оценки особенностей клинико-лабораторного статуса и мероприятий интенсивной терапии у детей с политравмой обследовано 230 пациентов.

Все пациенты находились в педиатрических ОРИТ указанных медицинских организаций в период с 2010 по 2019 г. Средний возраст детей, вошедших в исследование, составил 9,5 (4-14) лет. Мальчиков было 151 (65,6%), девочек – 79 (34,4%) человек.

У 150 (65,2%) детей травма была получена в результате ДТП, падение с высоты стало причиной травмы у 75 (32,6%) детей, железнодорожная травма имела место у одного (0,43%) ребенка и несчастные случаи явились причиной политравмы у 4 (1,73%) пациентов.

Наиболее часто встречались травмы с повреждением структур ЦНС и ОДА, которые были диагностированы у 101 (43,9%) ребенка. Второе место в структуре политравмы занимали травматические повреждения ЦНС, органов грудной клетки, брюшной полости и ОДА – 44 (19,1%) пациента. На третьем месте были повреждения ЦНС, органов брюшной полости и ОДА – 32 (13,9%).

Оценка по шкале Abbreviated Injury Score (AIS) составила 34 балла, а шкале Pediatric Traumatic Score (PTS) – 5 (2-8) баллов.

Признаки гиповолемического шока на фоне кровопотери при поступлении выявлены у 144 (62,6%) детей.

Инвазивная ИВЛ проводилась у 142 (61,7%) пациентов, средняя продол-

жительность ИВЛ составила 72 (22-177) часов.

Седация путем постоянной инфузии гипнотиков потребовалась 138 (60%) пациентам, а гемодинамическая поддержка – 96 (41,7%) детям. Средняя продолжительность седации составила 2 (1–5) суток. Длительная седация в течение трех и более суток потребовалась 67 (29,1%) пациентам.

Гемодинамическая поддержка осуществлялась 3 (1–6) суток, длительная инфузия катехоламинов потребовалась 52 (22,6%) детей. В трансфузии эритроцит-содержащих компонентов (ЭСК) крови и свежезамороженной плазмы (СЗП) нуждались 126 (54,7%) пациентов.

Продолжительность лечения в ОРИТ составила 3 (2–7) суток, а длительность лечения в стационаре – 24 (15–32) дня.

Летальность составила 14,3%, фатальный исход политравмы был зарегистрирован у тридцати трех детей. Оценка по шкале AIS и PTS у пациентов с летальным исходом составила 48 (41–59) и 0 (0–2) баллов соответственно.

Все пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по тяжести травматических повреждений.

Характеристика пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом

В исследование включено 180 детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом. Возраст детей составил 1,3 (0,5–4,1) года, мальчиков было 94 (52,2%) и девочек 86 (47,7%) человек.

Основной причиной поступления в ОРИТ явился сепсис, который был диагностирован у 134 (74,45%) детей. Септический процесс и рефрактерный септический шок на фоне течения генерализованной фульминантной менингококковой инфекции был установлен у 35 (19,45%) пациентов, а сепсис на фоне течения пневмонии имел место у 18 (10%) детей.

Тяжелые инфекции с поражением ЦНС отмечены у 45 (25%) детей: менингоэнцефалит – у 30 (16,7%) и энцефалит – у 15 (8,35%) пациентов.

Признаки гиповолемического или септического шока на фоне тяжелого течения инфекционных заболеваний при поступлении были выявлены у 100 (55,6%) детей.

Инвазивная ИВЛ проводилась у 161 (61,7%) ребенка, средняя продолжительность ИВЛ составила 72 (24–168) часов. Респираторная поддержка длительностью более трех суток проводилась 106 (58,8%) детям. Седация путем постоянной инфузии гипнотиков потребовалась 158 (87,7%) пациентам, а гемодинамическая поддержка – 138 (76,6%) детям. Средняя продолжительность седации составила 3 (1-5) суток. Седация в течение трех суток и более потребовалась 57 (31,6%) пациентам. Гемодинамическая поддержка осуществлялась 3 (1–7) суток, длительная инфузия катехоламинов потребовалась 58 (32,2%) детей. В трансфузии ЭСК крови и СЗП нуждались 102 (56,6%) пациентов.

Продолжительность лечения в ОРИТ составила 8,6 (1–83) суток. Летальность составила 44,4%, фатальный исход инфекций был зарегистрирован у 80 детей. Оценка по шкале REMOD у пациентов с летальным исходом при поступлении в ОРИТ составила 5,0 (4,0–8,0) баллов.

Характеристика пациентов с тяжелой хирургической травмой

С целью исследования влияния инфузионной терапии при обширных хирургических вмешательствах, сопровождающихся кровопотерей тяжелой степени, на показатели системы крови и гемостаза обследовано 20 детей, находившихся на лечении в ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера» Минздрава РФ.

Средний возраст пациентов составил 15,5 (13,0–16,5) лет, среди них было 16 (80%) девочек и 4 (20%) мальчика. Все дети нуждались в хирургическом лечении сколиоза позвоночника.

Характеристика новорожденных в критическом состоянии

Исследование проводили в отделении анестезиологии-реанимации №1 ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница». Обследовано 185 новорожденных, средняя масса тела которых составила 1500 (1300–1740) грамм, а срок гестации – 30,5 (29–32) недель. Оценка по шкале Апгар на первой минуте была равна 5,0 (4,0–6,0) баллов, а на пятой – 7,0 (6,0–7,0) баллов. Всем детям проводили традиционную конвекциональную ИВЛ аппаратом экспертного класса.

С целью оценки особенностей течения критических состояний и проводимых терапевтических мероприятий у новорожденных все пациенты были разделены на три группы в зависимости от концентрации лактата. В I группу вошли дети с концентрацией лактата менее 2,0 ммоль/л; во II – 2–4 ммоль/л и в III – с концентрацией лактата более 4 ммоль/л. Значимых различий по массе тела, сроку гестации и оценке по шкале Апгар между группами выявлено не было.

Характеристика новорожденных с синдромом гипоплазии левых отделов сердца

С целью выявления факторов риска неблагоприятного исхода критических ВПС в исследование было включено 30 новорожденных с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, поступивших для кардиохирургического лечения в отделение анестезиологии и реанимации для детей с кардиохирургической патологией (ОАРДКХП) Перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России в период с 2015 по 2020 гг. Среди пациентов было 20 мальчиков и 10 девочек.

Сопутствующие генетические заболевания были выявлены у 22 (73,3%) детей, а множественные врожденные пороки развития – у 17 (56,7%) новорожденных. Экстренные хирургические вмешательства были выполнены 28 (93,4%) детям. Всем выполнена гибридная операция Норвуда, методика «open chest» использовалась у 6 (20%) пациентов. Благоприятный исход кардиохирургического вмешательства и лечения в стационаре имел место в 19 (63,3%) случаях, летальный исход наступил у 11 (36,7%) пациентов.

Методы исследования

Оценка тяжести состояния и эффективности мероприятий интенсивной терапии у детей с политравмой и инфекционными заболеваниями

Всем детям при поступлении проведено полное клинико-лабораторное обследование, включавшее в себя оценку уровня сознания, мониторинг витальных функций, клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование газового состава и кислотно-основного состояния крови, концентрации лактата в крови, компьютерную томографию и нейросонографию при наличии показаний.

Клинические лабораторные исследования проводили на основе требований ГОСТ Р 53022.1-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 1. Правила менеджмента качества клинических лабораторных исследований». Интерпретацию результатов осуществляли с учетом референсных показателей анализаторов и возраста пациента.

Оценку тяжести состояния у пациентов с политравмой при поступлении проводили с помощью шкал Abbreviated Injury Score – AIS, Pediatric Traumatic Score – PTS и BIG. Тяжесть повреждения ЦНС при поступлении и в динамике оценивали по формуле BIG.

Наличие полиорганной недостаточности оценивали по шкале REMOD.

Для оценки тяжести гемодинамических нарушений рассчитывали среднее АД, ШИ и индекс циркуляции.

Уровень гемодинамической и катехоламиновой поддержки оценивали с учетом расчетной возрастной потребности в жидкости, водного баланса и величины катехоламинового индекса.

Для верификации гипоксемической дыхательной недостаточности использовали индекс Горовица или соотношение SpO_2/FiO_2 .

В качестве первичного исхода оценивали длительность ИВЛ и продолжительность лечения в ОРИТ. Вторичный исход был разделен на благоприятный и неблагоприятный.

Анестезия и инфузионная терапия в периоперационном периоде у детей с идиопатическим сколиозом

Всем детям выполнены операции, направленные на коррекцию и стабилизацию сколиоза позвоночника. Время анестезии составило 317 (300–340) минут, а время операции – 262 (240–280) минут. У 12 (60%) детей во время операции использовалась тотальная внутривенная анестезия, а у 8 (40%) – комбинированная анестезия (тотальная внутривенная анестезия + ингаляционный анестетик). Во время операции всем пациентам проводилась инвазивная ИВЛ с управлением вдохом по объему.

На протяжении всей операции кровь из операционной раны собиралась в аппарат «Cell-Saver», после окончания операции в ОРИТ проводилась аутогемотрансфузия. Аллогемотрансфузия никому из пациентов не проводилась. Одному пациенту (5%) потребовалась трансфузия СЗП. На этапе индукции анестезии всем пациентам вводился этиамзилат-натрия (11 мг/кг) и транексамовая кислота (10 мг/кг).

Для оценки показателей гемостаза использовалась тромбоэластометрия и тромбоэластография на всех этапах исследования. Анализ осуществлялся на тромбоэластографе «TEG 5000» и включал VI показателей: время реакции (R); время образования сгустка (K); угол α ; максимальная амплитуда (МА); индекс фибринолиза (LY30). Все показатели оценивали на 4-х этапах: I этап – поступление в операционную; II этап – начало операции (разрез кожи); III этап – окончание операции; IV этап – следующий день после операции.

Методы исследования у новорожденных в критическом состоянии

Исследование показателей газового состава, КОС и кислородного статуса

крови осуществляли ежедневно. Показанием для забора проб артериальной крови и исследования кислородного статуса были тяжелое состояние ребенка, подтвержденное низкими оценками по шкале SNAPPE II.

При исследовании кислородного статуса оценивали доступность кислорода ($pO_2(x)$), содержание кислорода ($стаO_2$), концентрацию лактата в артериальной крови, артериовенозную разницу по кислороду, коэффициент экстракции, доставку и потребление кислорода, $p50$ и фракцию шунта.

Забор пробы капиллярной крови осуществляли на фоне адекватной перфузии тканей при референсных возрастных показателях ЧСС и АД с предшествующей артериолизацией.

Сердечный выброс (Qt , L/min) оценивали при проведении кардиосонографии с доплерографией на ультразвуковом сканнере «SIM 5000 Plus», оснащенном кольцевым электронно-фазированным датчиком с рабочей частотой от 3,5 МГц. Кроме этого, проводили расчет индекса Горовица ($раO_2/FiO_2$ или SpO_2/FiO_2).

Методы статистического анализа

Статистический анализ включал несколько взаимосвязанных этапов статистического наблюдения, формирования базы данных на основе материалов наблюдения, первичного статистического анализа и завершающего научно-статистического анализа с последующим формированием результатов исследования. Статистический анализ выполняли с помощью статистических пакетов STATISTICA 10 и SPSS 20. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Проверка нормальности распределения вероятности количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Учитывая, что большинство количественных признаков не соответствовали закону о нормальном распределении для сравнения показателей групп пациентов использовали непараметрические методы (U-тест Манна-Уитни и критерий Вилкоксона) и метод ANOVA с поправкой Бонферрони. За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$.

Все результаты исследования представлены в виде медианы (Me), верхнего (Q1) и нижнего (Q3) квартилей.

Для формирования однородных групп пациентов и универсального подхода к оценке тяжести состояния детей в зависимости от исхода заболевания использовали кластерный анализ (метод K-средних), который не требует обучающей выборки и обеспечивает максимально точное разделение пациентов на четко различимые кластеры.

Для создания моделей прогнозирования исходов лечения пациентов в критическом состоянии в ОРИТ использовали дисперсионный и множественный линейный регрессионный анализ. Для создания окончательных версий прогностических моделей использовали алгоритм Support Vector Machine.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологические особенности критических состояний у детей

За 2015–2019 гг. в педиатрических ОРИТ детских стационаров Санкт-

Санкт-Петербурга была оказана помощь 37428 детям, при этом следует отметить, что в последние три года отмечается стойкая тенденция к увеличению числа пациентов, нуждающихся в лечении в условиях ОРИТ по сравнению с показателями 2016 года.

Наиболее часто в оказании помощи в условиях педиатрических ОРИТ нуждаются дети в возрасте от 7 до 14 лет и от 1 года до 3 лет, при этом их количество составляет 22,8% и 21,7% от всех пациентов соответственно.

Среди пациентов педиатрических ОРИТ преобладали дети, нуждающиеся в хирургических вмешательствах (22337 человек), при этом 72,4% были проведены плановые операции.

За 2015–2019 годы в педиатрических ОРИТ умерло 458 детей, летальность составила 1,3%, при этом досуточная летальность превышает 5%, а в стационарах скорой помощи – 30%. Чаще всего летальные исходы отмечаются у детей с соматической и хирургической патологией. Инфекции являются причиной летальных исходов лишь в 23,8% случаев.

Чаще всего летальные исходы отмечаются у детей первых 3^х лет жизни. Всего за указанный период в педиатрических отделениях реанимации и интенсивной терапии Санкт-Петербурга умер 221 ребенок до трех лет, что составило 48,3% от общего количества.

Наиболее частыми причинами летальных исходов у детей старше одного месяца являются инфекции и сепсис, политравма, онкологическая патология и наследственные заболевания обмена веществ, при этом первое место среди них занимают септические состояния, второе место принадлежит политравме и третье место достается онкологическим заболеваниям (рисунок 1).

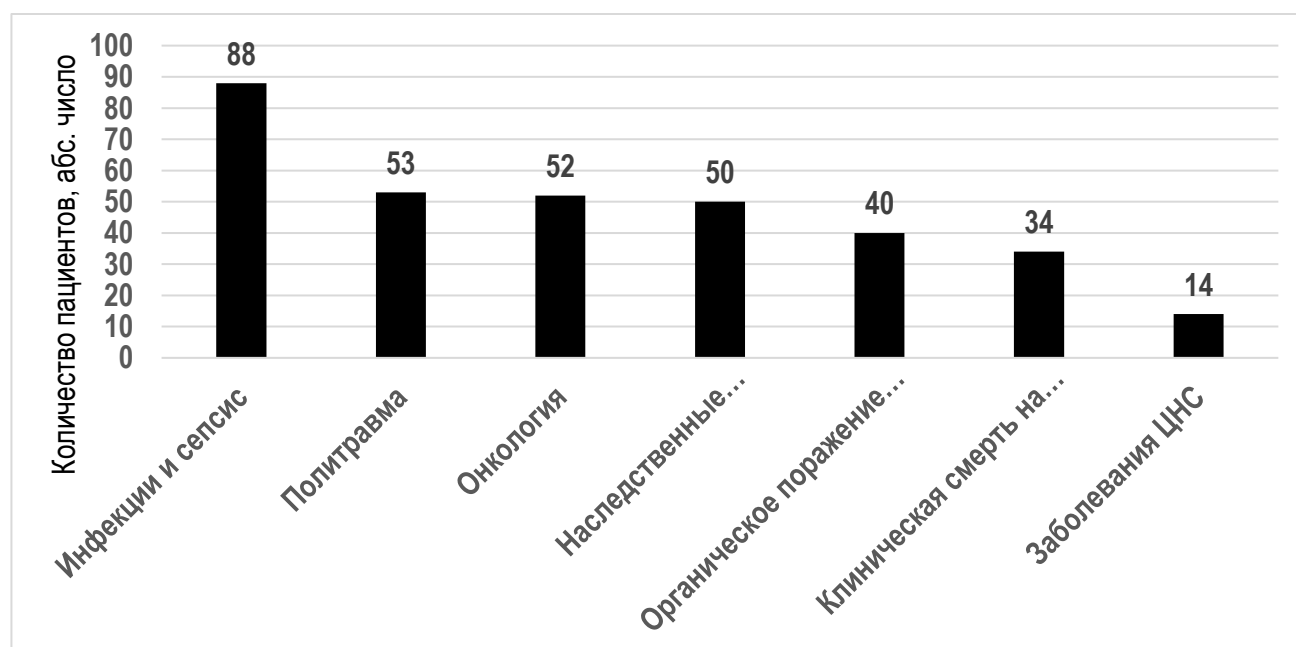


Рисунок 1 – Причины летальных исходов в ОРИТ детских стационаров Санкт-Петербурга (2015-2019 гг.)

Особенности клинико-лабораторного статуса и интенсивной терапии у детей с тяжелой политравмой

Однофакторный дисперсионный анализ установил влияние отдельных

клинико-лабораторных признаков при поступлении на исход политравмы у детей. Выявлено максимальное статистически значимое различие средних величин при оценке влияния на исход следующих признаков: оценка по шкале PTS ($F = 44,2$; $p = 0,000$); оценка по шкале GCS ($F = 37,8$; $p = 0,000$); концентрация лактата в венозной крови ($F = 55,03$; $p = 0,000$) и оценка по шкале REMOD ($F = 66,16$; $p = 0,000$).

С помощью кластерного анализа на основании показателей клинико-лабораторного статуса в 1-е сутки лечения в ОРИТ все пациенты были разделены на два кластера: «Благоприятный исход» и «Неблагоприятный исход».

На основании анализа удалось сформировать 2 кластера пациентов, имеющих значимые различия по 4 клинико-лабораторным признакам при поступлении:

- Оценка тяжести травматических повреждений по шкале PTS
- Оценка тяжести поражения центральной нервной системы по ШКГ.
- Оценка степени тяжести гипоксии смешанного генеза на основании концентрации лактата в венозной крови.
- Оценка степени выраженности клинических проявлений полиорганной недостаточности по шкале REMOD.

Таким образом, тяжесть состояния детей с политравмой при поступлении в ОРИТ обусловлена нарушениями витальных функций и тяжестью травматических повреждений, системной гипоксией и гипоэргозом, маркером тяжести которых является концентрация лактата в венозной крови и вторичной полиорганной дисфункцией в структуре тяжелой политравмы.

На основании проведенного анализа был разработан алгоритм скрининговой оценки тяжести состояния у детей с политравмой при поступлении в ОРИТ:

➤ При оценке по шкале PTS менее 4 баллов, оценке по ШКГ менее 9 баллов, концентрации лактата в венозной крови более 4 ммоль/л, оценке по шкале REMOD более 9 баллов пострадавшего следует отнести к кластеру тяжелого исходного состояния с высоким риском неблагоприятного исхода.

➤ При оценке по шкале PTS 4 и более балла, оценке по ШКГ более 10 баллов, концентрации лактата в венозной крови менее 3 ммоль/л, оценке по шкале REMOD менее 8 баллов пострадавшего следует отнести к кластеру легкого исходного состояния с минимальным риском неблагоприятного исхода.

Прогнозирование ранних исходов политравмы на основании клинико-лабораторного статуса при поступлении

Для скринингового прогнозирования исходов политравмы у детей использовали математическое моделирование с помощью бинарной логистической регрессии методом пошагового включения предикторов в модель.

В таблице 1 представлены переменные, включившиеся в логистическую регрессионную модель вероятности выживания пациента и рассчитанные коэффициенты.

Для подтверждения прогностической способности разработанной модели проведено сравнение реальных и прогнозируемых значений для каждого пациента. Общая прогностическая способность модели составляет 92,6%.

По данным ROC-анализа (рисунок 2), качество модели для прогнозирования благоприятного исхода политравмы у детей достаточно высокое ($AUC = 0,949$), однако вероятность корректного прогнозирования фатального исхода невысока – около 60% ($AUC = 0,05$).

Таблица 1 – Признаки, отражающие вероятности выживания детей с политравмой

№	Признак	Коэффициенты модели	p
1	Оценка по шкале PTS, баллы	0,38	0,006
2	Концентрация фибриногена, ммоль/л	-0,26	0,088
3	Оценка по системе BIG, баллы	-0,1	0,014
4	Оценка по системе REMOD, баллы	-0,53	0,000
5	Константа	5,236	0,000

При анализе мероприятий интенсивной терапии установлена сильная корреляционная зависимость между длительностью седации и гемодинамической поддержки – $R = 0,61$; $p < 0,05$.

Отмечено наличие положительной корреляционной зависимости между объемом волеической нагрузки и катехоламиновым индексом в 1^{-е} сутки лечения в ОРИТ ($R = 0,37$; $p = 0,00$). Выявлена умеренно выраженная положительная корреляционная зависимость между катехоламиновым индексом в первые семь суток после травмы и длительностью ИВЛ лечения в ОРИТ, при этом она была максимальной на вторые сутки ($R = 0,43$ и $R = 0,5$ соответственно; $p = 0,00$).

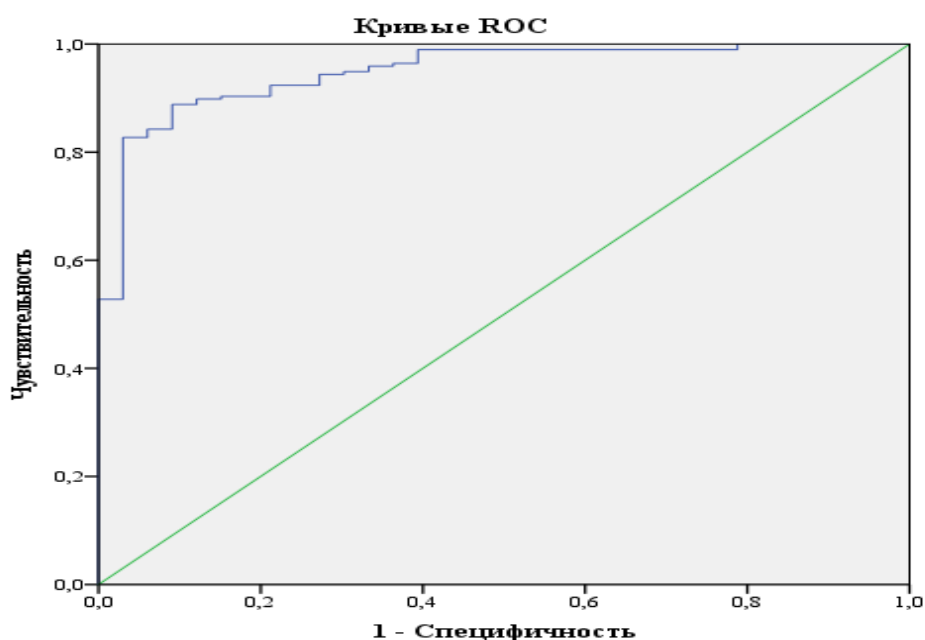


Рисунок 2 – ROC-кривая, отражающая ценность предложенной регрессионной модели при предсказании исхода «выжил» ($AUC = 0,949$).

Выявлена сильная положительная корреляционная зависимость между необходимостью проведения гемотрансфузии, длительностью ИВЛ ($R = 0,51$; $p = 0,00$), продолжительностью лечения в ОРИТ ($R = 0,58$; $p = 0,00$) и стационаре ($R = 0,28$; $p = 0,00$). Установлена отрицательная корреляционная зависимость

между необходимостью гемотрансфузии и оценкой по шкале PTS ($R = 0,26$; $p = 0,01$).

Выявлена положительная корреляционная зависимость между длительностью ИВЛ и необходимостью проведения гемотрансфузии ($R = 0,51$; $p = 0,00$). Обращает на себя внимание, что дети с фатальным исходом политравмы нуждались в большей фракции кислорода в дыхательной смеси на протяжении первых 10 суток после получения травмы, что явилось статистически значимым – $p = 0,000$.

Инвазивный мониторинг ВЧД проводился у 19 (8,3%) пациентов. Обращает на себя внимание, что в первые 5 суток средние показатели ВЧД не превышали 20 мм рт. ст., однако периодически отмечались подъемы давления (до 3–4 раз в сутки), которые купировались оптимизацией гемодинамической поддержки и усилением седации. Спустя пять суток посттравматического периода отмечалось значительное повышение ВЧД, которое купировалось назначением осмотических диуретиков (маннитол, гипертонический раствор натрия хлорида) в рекомендуемых терапевтических дозах: 0,5–1,0 г/кг и 6–10 мл/кг соответственно. К 10^{-м} суткам посттравматического периода отмечена тенденция к снижению ВЧД, что свидетельствовало о регрессировании отека головного мозга.

С помощью однофакторного анализа установлено, что применение маннитола ассоциируется с риском фатального исхода политравмы ($F = 9,4$; $p = 0,002$). Для гипертонических растворов натрия хлорида такой зависимости не выявлено.

Восемьдесят девять пациентов (38,7%) в первые сутки после травмы получали системные глюкокортикоиды, в последующем их количество значительно снизилось и к 10-м суткам достигло 4,3%. Никакой зависимости между назначением системных глюкокортикоидов и исходом политравмы выявлено не было.

Выявлено максимальное статистически значимое различие средних величин при оценке влияния на исход следующих признаков: катехоламиновый индекс ($F = 109,4$; $p = 0,000$); объем трансфузии СЗП ($F = 42,0$; $p = 0,000$); объем ЭСК ($F = 33,4$; $p = 0,000$).

На основании клинико-лабораторного статуса и мероприятий интенсивной терапии в 1-е сутки лечения в ОРИТ пациенты были разделены на два кластера: «Благоприятный» и «Неблагоприятный» исход. Разделения на кластеры удалось достичь при использовании 1 лабораторного показателя (ПТИ) и 2 величин, отражающих степень агрессивности гемодинамической поддержки: объем волемической нагрузки и величина катехоламинового индекса.

Прогнозирование длительности ИВЛ у детей с тяжелой политравмой

Для разработки модели прогнозирования длительности ИВЛ применяли дискриминантный анализ. В линейную дискриминантную функцию вошло 6 количественных признаков с уровнями значимости $p < 0,01$: оценка по ШКТГ, МНО, вес, концентрация амилазы в плазме крови, возраст и оценка по шкале REMOD.

В таблице 2 отражены переменные, включившиеся в линейные дискри-

минантные функции и коэффициенты линейных классификационных функций.

Общая точность прогноза по решающим правилам составляет 85,3%, для кратковременной ИВЛ – 97,9%, для длительной – 21,1%. Недостаточная точность прогноза для длительной ИВЛ, вероятнее всего, обусловлена значительным перекрытием значений прогностических показателей 1 и 2 групп.

Таблица 2 – Коэффициенты линейных классификационных функций

Показатель	Обозначение	Кратковременная ИВЛ	Длительная ИВЛ
Оценка по ШКГ	X ₁	2,2072	1,9261
МНО	X ₂	0,5841	0,9528
Вес	X ₃	0,0925	0,1224
Концентрация амилазы в плазме крови	X ₄	0,0052	0,0084
Возраст	X ₅	0,0214	0,0360
Оценка по шкале REMOD	X ₆	1,4767	1,3056
Constant		-17,7437	-18,7496

При прогнозировании длительности ИВЛ на 5-е сутки после получения травмы установлено, что основными предикторами являются оценка по ШКГ, вес, концентрация амилазы в крови и возраст пациента.

В таблице 3 представлены переменные, вошедшие в линейные дискриминантные функции и коэффициенты линейных классификационных функций.

Общая точность прогнозирования составляет 83,2%, при этом для кратковременной ИВЛ она составляет 90,5%, а для длительной – 65,7%. Следует отметить, что при прогнозировании длительности ИВЛ на 5-е сутки после получения травмы, прогностическая способность модели значительно повышается по сравнению с 1-и сутками. Таким образом, прогнозирование длительной ИВЛ у детей с политравмой оправдано спустя 5 суток после получения травмы.

Таблица 3 – Коэффициенты линейных классификационных функций

Показатель	Обозначение	Кратковременная ИВЛ; p=,70588	Длительная ИВЛ; p=,29412
Оценка по ШКГ	X ₁	1,41	1,046
Вес	X ₃	0,086	0,129
Концентрация амилазы в плазме крови	X ₄	0,004	0,007
Возраст	X ₅	0,050	0,068
Constant		-10,82	-11,29

Общая точность прогнозирования составляет 83,2%, для кратковременной ИВЛ она составляет 90,5%, а для длительной – 65,7%. Следует отметить, что при прогнозировании длительности ИВЛ на 5-е сутки после получения травмы, прогностическая способность модели значительно повышается по сравнению с 1-и сутками. Таким образом, прогнозирование длительной ИВЛ у детей с политравмой оправдано спустя 5 суток после получения травмы.

Прогнозирование исхода тяжелой политравмы у детей

Факторы, влияющие на исход в 1-е сутки после получения политравмы, представлены в таблице 4.

Общая точность прогноза составляет 83,5%, при этом для благоприятного исхода она равна – 93,3%, для неблагоприятного – 44,1% и фатального – 74,2%.

Таблица 4 – Коэффициенты линейных классификационных функций

Показатель	Обозначение в ЛДФ	FU p=0,72	NFU p=0,15	LO p=0,13
Оценка по шкале REMOD, баллы	X ₁	1,4	1,5	2,3
МНО	X ₂	0,3	0,5	1,7
Аланин-аминотрансфераза, МЕ/Л	X ₃	0,001	0,0003	-0,0064
Наличие ВЧ гематомы	X ₄	-0,7	2,2	-0,5
Катехоламиновый индекс, у.е.	X ₅	0,002	-0,0008	0,02
Протромбиновый индекс, %	X ₆	0,4	0,4	0,4
Лактат, ммоль/л	X ₇	0,6	0,6	1,1
Гидробаланс, %	X ₈	0,04	0,04	0,05
Constant		-21,03	-20,97	-33,60

Общая точность прогноза составляет 83,5%, при этом для благоприятного исхода она равна – 93,3%, для неблагоприятного – 44,1% и фатального – 74,2%.

Наиболее значимые факторы, влияющие на исход на 5-е сутки лечения в ОРИТ, представлены в таблице. 5.

Таблица 5 – Коэффициенты линейных классификационных функций

Показатель	Обозначение в ЛДФ	Благоприятный исход; p=0,57	Неблагоприятный исход; p=0,28	Летальный исход; p=0,15
REMOD_5	X ₁	0,65859	0,97237	1,8025
LACT_5	X ₂	1,69480	1,89189	3,5435
CI_5	X ₃	0,00244	0,02252	0,0808

Общая точность прогноза составляет 71,4%, при этом для благоприятного исхода она равна – 94,1%, для неблагоприятного – 21,2% и фатального – 77,8%.

С целью улучшения прогноза летального исхода была предпринята попытка создания модели с помощью алгоритма Support Vector Machine. Создана модель, включающая 9 признаков (площадь поверхности тела, наличие кататравмы, оценки по шкалам ком Глазго и REMOD, отношение SpO₂/FiO₂, концентрация хлора в крови, положительное давление на вдохе при проведении ИВЛ, необходимость трансфузии СЗП и применения фентанила) и предсказывающая вероятность наступления летального исхода более чем в 90% случаев.

Особенности клинико-лабораторного статуса и интенсивной терапии у детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом

Наиболее значимые клинико-лабораторные показатели при поступлении в ОРИТ, влияющие на исход, представлены в таблице 6.

Выявлено максимальное статистически значимое различие средних величин при оценке влияния на исход следующих признаков: pH (F = 55,4;

$p = 0,000$); дефицит оснований ($F = 47,0$; $p=0,000$); концентрация лактата в крови ($F = 43,6$; $p = 0,000$); сатурация венозной крови ($F = 65,6$; $p = 0,000$).

С учетом показателей клинико-лабораторного статуса в первые сутки лечения в ОРИТ все пациенты были разделены на два кластера: «Благоприятный исход» и «Неблагоприятный исход».

Таблица 6 – Показатели клинико-лабораторного статуса при поступлении, влияющие на исход

Показатель	ANOVA	
	F	p
Оценка по ШКГ	7,0	0,009
Систолическое артериальное давление	12,1	0,001
Диастолическое артериальное давление	6,5	0,012
Среднее артериальное давление	8,4	0,003
Индекс Альговера-Бури	9,2	0,003
SpO ₂ , %	19,8	0,000
Мочевина	9,6	0,002
Креатинин	7,3	0,008
Общий белок	16,56	0,000
Альбумин	13,3	0,000
pH	55,4	0,000
Напряжение углекислого газа в крови	12,9	0,000
Дефицит оснований	47,0	0,000
Лактат	43,55	0,000
Сатурация венозной крови	65,6	0,000
Протромбиновый индекс	18,8	0,000

Значимые различия между кластерами пациентов были характерны для пяти клинико-лабораторных признаков при поступлении в ОРИТ: среднее АД; SpO₂; концентрация белка, альбумина и лактата в плазме крови.

На основании проведенного анализа был разработан алгоритм скрининговой оценки тяжести состояния у детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом при поступлении в ОРИТ.

При среднем АД ниже 50 мм рт. ст., SpO₂ ниже 80%, концентрации общего белка и альбумина в плазме крови ниже 50 г/л и 30 г/л пациента следует отнести к кластеру тяжелого исходного состояния с высоким риском неблагоприятного исхода и предпринять меры, направленные на устранение системной гипоперфузии и гипоксии с одновременной плановой коррекцией имеющихся метаболических нарушений. При среднем АД более 65 мм рт. ст., SpO₂ более 90%, концентрации общего белка и альбумина в плазме крови выше 55 г/л и 35 г/л пациента следует отнести к кластеру благоприятного исхода с высокой вероятностью полного выздоровления.

Прогнозирование ранних исходов тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса на основании клинико-лабораторного статуса при поступлении

Для скринингового прогнозирования исходов тяжелых инфекций и сепсиса у детей на момент поступления в ОРИТ использовали математическое моделирование с помощью бинарной логистической регрессии (таблица 7).

Установлено, что у пациентов с фатальным исходом показатели сатурации центральной венозной крови находились в диапазоне от 50 до 70%, а у детей с благоприятным исходом составляли от 70 до 90%. Показатели сатурации центральной венозной крови оказывают значимое влияние на исход тяжелых инфекций и сепсиса у детей, что свидетельствует о её прогностической значимости для рутинной клинической практики.

Таблица 7 – Переменные-предикторы, включенные в модель

Шаги построения модели	Переменные в уравнении	B (коэффициент регрессии B)	S.E.(стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	df (степень свободы)	Sig (значимость)	Exp. B
Шаг 1 ^a	SVO ₂	-4,285	1,032	17,242	1	,000	0,014
	Constant	,851	0,180	22,303	1	,000	2,341
Шаг 2 ^b	Пол	-1,204	0,378	10,142	1	,001	0,300
	SVO ₂	-4,566	1,048	18,969	1	,000	0,010
	Constant	1,505	0,296	25,940	1	,000	4,505
Шаг 3 ^b	Пол	-1,166	0,386	9,127	1	,003	0,312
	SVO ₂	-4,336	1,056	16,848	1	,000	0,013
	PEMOD	-,962	0,390	6,095	1	,014	0,382
	Constant	2,045	0,389	27,613	1	,000	7,726
Шаг 4 ^г	Пол	-1,123	0,396	8,037	1	,005	0,325
	GCS	-1,222	0,471	6,749	1	,009	0,295
	SVO ₂	-4,486	1,079	17,266	1	,000	0,011
	PEMOD	-1,541	0,476	10,496	1	,001	0,214
	Constant	2,849	0,541	27,696	1	,000	17,268

Общая прогностическая способность модели составляет 92,6%. В группе «Выздоровление» имеется совпадение прогноза с реальным исходом в 98% случаев. В группе «Смерть» совпадение прогнозируемых и реальных исходов составило 60,6%.

По данным ROC-анализа (рисунок 3), качество модели для прогнозирования благоприятного исхода тяжелых инфекций и сепсиса у детей достаточно высокое (AUC=0,87), однако вероятность корректного прогнозирования фатального исхода невысока (около 70%).

При анализе мероприятий интенсивной терапии выявлена прямая корреляционная зависимость между длительностью ИВЛ и балансом жидкости в первые ($R = 0,25$; $p = 0,000$) и десятые ($R = 0,3$; $p = 0,03$) сутки. Обращает на себя внимание наличие статистически значимого различия между балансом жидкости у детей с благоприятным и фатальным исходом. Если в 1-е сутки лечения у детей с летальным исходом объем выделенной жидкости был значительно меньше, то на 7-е и 10-е он значительно увеличился и достиг практически 100% от введенного объема, то есть у пациентов имела место выраженная полиурия, которая, вероятнее всего, обусловлена тяжелыми нарушениями водно-электролитного баланса на фоне первичного или вторичного поражения ЦНС с развитием клинической картины несахарного диабета или синдрома церебральной потери соли.

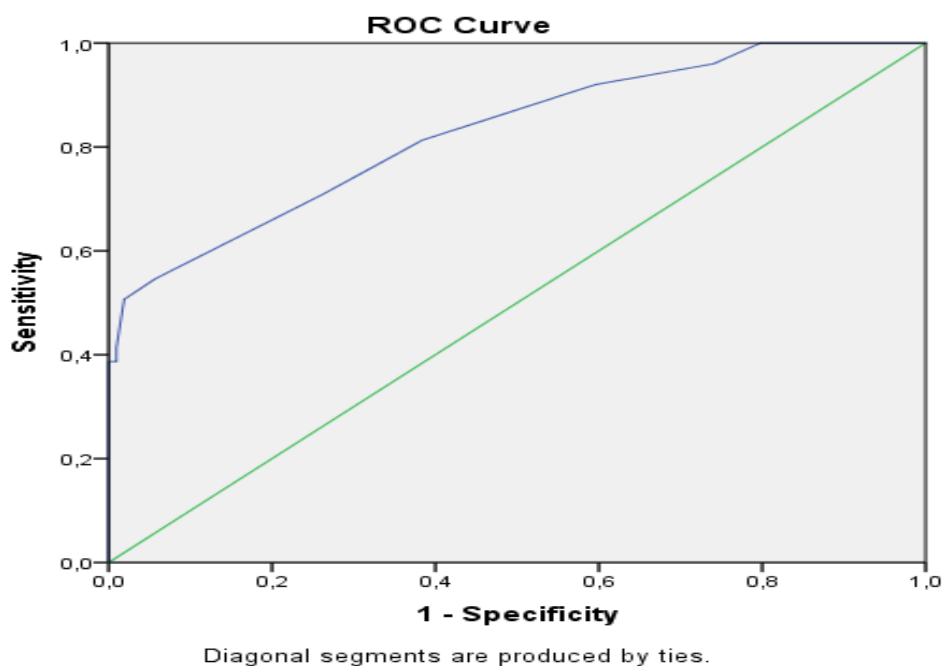


Рисунок 3 – ROC-кривая, отражающая эффективность регрессионной модели при предсказании исхода «выжил» (AUC – 0,87).

В 1-е сутки лечения наиболее сильные корреляционные зависимости отмечены между величиной катехоламинового индекса и показателями клинико-лабораторного статуса были характерны для оценки по шкале РЕМОД ($R = 0,52$; $p = 0,0000$), фракции кислорода во вдыхаемой смеси ($R = 0,5$; $p = 0,0000$), индекса Альговера-Бури ($R = 0,46$; $p = 0,0000$), дефицита оснований ($R = -0,47$; $p = 0,0000$), величиной ПТИ ($R = -0,54$; $p = 0,0000$) и МНО ($R = 0,46$; $p = 0,0000$). В последующие сутки максимально сильные корреляционные зависимости были характерны для оценки по шкале РЕМОД и фракции кислорода во вдыхаемой смеси.

Кроме этого, имела место сильная корреляционная зависимость между величиной катехоламинового индекса на 7-е ($R = 0,56$; $p = 0,0000$) и 10-е сутки лечения в ОРИТ и длительностью ИВЛ ($R = 0,68$; $p = 0,0000$).

Умеренно выраженная корреляционная зависимость между величиной катехоламинового индекса и длительностью лечения в ОРИТ была характерна лишь для 10-х суток ($R = 0,36$; $p = 0,0000$).

Также, как и у детей с тяжелой политравмой, отмечено наличие сильных взаимосвязей между длительностью терапии в ОРИТ, продолжительностью гемодинамической поддержки и седации, при этом в большей степени это было отмечено для медикаментозной коррекции нарушений гемодинамики ($R = 0,81$; $p = 0,0000$).

Выявлена сильная положительная корреляционная зависимость между длительностью ИВЛ, седации ($R = 0,76$; $p = 0,0000$) и гемодинамической поддержки ($R = 0,63$; $p = 0,0000$).

Обращает на себя внимание, что дети с фатальным исходом инфекционных заболеваний и сепсиса нуждались в большей фракции кислорода в дыхательной смеси на протяжении первых десяти суток лечения в ОРИТ, что явилось статистически значимым ($p = 0,000$).

Наиболее значимые мероприятия интенсивной терапии в 1-е сутки лечения в ОРИТ, влияющие на исход тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса у детей, представлены в таблице 8.

В зависимости от особенностей интенсивной терапии в 1-е сутки лечения в ОРИТ все пациенты были разделены на два кластера: «Благоприятный исход» и «Неблагоприятный исход». Значимые различия были характерны для трех стратегий интенсивной терапии: объем волемической нагрузки, объем трансфузии СЗП; величина катехоламинового индекса.

Таблица 8 – Влияние интенсивной терапии на исход тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса у детей

Показатель	ANOVA	
	F	p
Фракция кислорода во вдыхаемой смеси	37,56	0,000
Трансфузия свежзамороженной плазмы	9,33	0,003
Необходимость применения респираторной поддержки	5,872	0,016
Катехоламиновый индекс	4,85	0,029

Прогнозирование длительности ИВЛ у детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом

На 3-и сутки после поступления в ОРИТ статистически значимое влияние на длительность ИВЛ оказывали четыре количественных показателя ($p < 0,01$): оценка по шкале REMOD; концентрация лактата, альбумина и общего белка в плазме крови. Общая точность прогноза по решающим правилам составляет 73,7%, для кратковременной ИВЛ – 87,5%, а для длительной ИВЛ – 57,4%.

На 5-е сутки лечения в ОРИТ значительное влияние на длительность ИВЛ оказывали оценки по шкалам ком Глазго и REMOD. Общая точность прогноза по решающим правилам составляет 83%, для кратковременной ИВЛ – 70,7%, а для длительной ИВЛ – 91,5%.

Прогнозирование исхода тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса у детей в первые сутки лечения в ОРИТ

Наиболее значимые клинико-лабораторные показатели, влияющие на исход тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса у детей, которые могут использоваться в 1-е сутки лечения в ОРИТ, представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Коэффициенты линейных классификационных функций

Показатель	Обозначение в ЛДФ	FU p=0,59	LU p=,41
Сатурация центральной венозной крови, %	X ₁	0,55	0,479
Оценка по шкале REMOD, баллы	X ₂	1,32	1,518
Объем волемической нагрузки, % от возрастной потребности	X ₃	0,0098	0,0145
Constant		-27,17	-23,70

Общая точность прогноза по решающим правилам составляет 83,5%, для благоприятного исхода – 93,3%, а для фатального – 74,2%.

В связи с тем, что представленные прогностические модели с низкой долей вероятности могут предсказать наступление летального исхода, была принята попытка создания модели с помощью алгоритма Support Vector Machine, использование которой позволило создать высокочувствительную модель, предсказывающую вероятность наступления летального исхода более чем в 85% случаев. Разработанная модель включает 8 признаков: пол, оценку по ШКТ, угнетение сознания до уровня комы, концентрацию креатинина, дефицит оснований, количество тромбоцитов, индекс циркуляции и применение гипертонического раствора натрия хлорида.

Особенности инфузионной терапии при хирургических вмешательствах с кровопотерей тяжелой степени

Основным фактором, влияющим на показатели гемостаза у детей, перенесших тяжелую хирургическую травму, является объем интраоперационной кровопотери, что подтверждается наличием положительной корреляционной зависимости между указанным показателем и временем образования сгустка, как на момент окончания, так и в 1-е сутки после операции. Максимально выраженные изменения показателей тромбоэластографии, отражающие наличие гипокоагуляции, отмечаются на момент операционной травмы, которые практически полностью нивелируются спустя 12 часов после операции. Интраоперационная инфузионная терапия, соответствующая расчетному объему и включающая в себя 70% кристаллоидных растворов и 30% растворов на основе желатины, не оказывает негативного влияния на показатели гемостаза в раннем послеоперационном периоде. Применение растворов на основе желатины во время операции в указанном объеме способствует максимально быстрому формированию плотного тромбоцитарного сгустка с физиологической эластичностью, что предотвращает развитие вторичных послеоперационных кровотечений и не является фактором риска развития тромбоза, что подтверждается наличием отрицательной корреляции между объемом введенного раствора и максимальной амплитудой в 1-е сутки после операции.

Анализ клинико-лабораторного статуса и мероприятий интенсивной терапии при критических состояниях у новорожденных

Гиперлактатемия у новорожденных в критическом состоянии носит гетерогенный характер и может быть обусловлена нарушениями оксигенации на всех уровнях кислородного каскада. Исследование концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии является скрининговым методом диагностики респираторных и гемодинамических нарушений. Концентрация лактата в плазме крови в диапазоне от 2 до 4 ммоль/л в большинстве случаев свидетельствует о респираторных нарушениях и незначительных нарушениях перфузии, в то время как ее увеличение более 4 ммоль/л позволяет говорить о наличии смешанной гипоксии и требует коррекции гемодинамической поддержки. Высокие показатели концентрации лактата в плазме крови при поступлении в ОРИТ являются прогностически неблагоприятными признаками и свидетельствуют о высоком риске летального исхода.

Факторы риска неблагоприятного исхода у новорожденных с критическими врожденными пороками сердца

Основными показателями газового состава крови, свидетельствующими о системной гипоперфузии, независимо от топических особенностей ВПС, являются увеличение концентрации лактата, артериовенозной разницы по кислороду и углекислому газу с одновременным снижением парциального давления кислорода и сатурации в венозной крови.

Коэффициент экстракции кислорода является интегральным показателем, отражающим кислородный статус организма, и может использоваться как критерий эффективности мероприятий интенсивной терапии.

При проведении ИВЛ у новорожденных с синдромом малого сердечного выброса, независимо от типа гемодинамики, следует избегать гипервентиляции, поскольку она сопровождается системным вазоспазмом и ухудшением оксигенации. Вероятность длительной ИВЛ и продолжительного лечения в ОРИТ наиболее высока у новорожденных с СГЛОС, имеющих высокие показатели концентрации лактата и дефицита оснований в предоперационном периоде.

Обращает на себя внимание наличие сильной корреляционной зависимости между исходом заболевания, диастолическим АД на нижних конечностях и наличием пареза ЖКТ у новорожденных с СГЛОС.

Таким образом, факторами риска неблагоприятного исхода у новорожденных с СГЛОС в предоперационном периоде являются высокие показатели SpO_2 , тахипноэ, гипокания, тахикардия, снижение систолического и диастолического АД на нижних конечностях, парез кишечника. Сочетание мужского пола новорожденного с явлениями шока ассоциируется с крайне высоким риском летального исхода.

Маркеры неблагоприятного исхода при критических состояниях у детей

С целью выявления предикторов неблагоприятного исхода тяжелой политравмы у детей была оценена прогностическая значимость основных клинико-лабораторных признаков в течение первых 7-и суток посттравматического периода.

Наиболее чувствительными клинико-лабораторными признаками, свидетельствующими о высокой вероятности летального исхода, которые могут использоваться для прогнозирования исхода тяжелой политравмы на протяжении 1-х суток лечения в ОРИТ, являются оценка по ШКГ, катехоламиновый индекс, оценка по шкале BIG, концентрация лактата и натрия в плазме крови.

При поиске критических точек с максимальным индексом Йодена при поступлении пациента в ОРИТ были установлены следующие значения указанных показателей: оценка по ШКГ ≤ 7 баллов; катехоламиновый индекс $> 4,8$, оценка по шкале BIG $> 6,8$ баллов; концентрация лактата в плазме крови > 4 ммоль/л и концентрация натрия в плазме крови $> 144,8$ ммоль/л.

Особого внимания заслуживает динамика чувствительности амилазы в плазме крови. Если в 1–2 сутки, её прогностическая значимость равна 0, то на 3-и 4-е и 7-е сутки ее чувствительность достигает 100%, а специфичность составляет 90,8%, 61,11% и 66,7% соответственно. Критическое значение концентрации амилазы с максимальным индексом Йодена на 3-и сутки составляет более 473 МЕ/л.

При оценке факторов риска длительного лечения в ОРИТ установлено, что наиболее чувствительными являются такие предикторы, как оценка по ШКГ, катехоламиновый индекс, оценка по шкале BIG и концентрация натрия в плазме крови. Максимальная чувствительность указанных признаков отмечается в первые 5 суток после получения травмы.

Особого внимания заслуживает и то, что оценка по шкале REMOD обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью на 2-е и 7-е сутки после получения травмы. Таким образом, оценка по шкале REMOD на вторые сутки после поступления является критерием эффективности терапевтических мероприятий, а на 7-е позволяет судить об исходе заболевания.

У детей с тяжелым течением инфекционных заболеваний и сепсисом основные предикторы неблагоприятного исхода в течение первых 7 суток после поступления в ОРИТ включали в себя были оценку по ШКГ, концентрацию глюкозы, натрия, амилазы и лактата в крови, дефицит оснований, баланс жидкости, трансфузию ЭСК, катехоламиновый индекс, индекс Альговера и оценку по шкале REMOD.

Поиск критических точек с максимальным индексом Йодена при поступлении пациента в ОРИТ выявил следующие значения представленных показателей: шоковый индекс $> 1,5$, дефицит оснований: $\leq -6,3$, концентрация лактата в плазме крови: $> 3,8$ ммоль/л, гидробаланс $< 24\%$ от введенного объема, катехоламиновый индекс: > 35 , оценка по шкале REMOD > 7 , трансфузия ЭСК крови > 0 .

При оценке факторов риска длительного лечения в ОРИТ установлено, что наиболее чувствительными являются оценка по ШКГ, катехоламиновый индекс и оценка по шкале REMOD. Максимальная чувствительность и специфичность указанных признаков отмечается спустя 3-е суток после поступления в ОРИТ. Оценка по ШКГ ≤ 8 баллов и оценка по шкале REMOD 2 баллов на 5-е сутки после поступления являются предикторами неблагоприятного исхода заболевания с высокой вероятностью летального исхода.

Таким образом, в 1-е сутки после получения тяжелой политравмы наибольшей прогностической значимостью обладают оценки по шкалам ком Глазго и BIG, необходимость трансфузии ЭСК крови. На 3-и сутки лечения в ОРИТ наиболее значимыми являются концентрация амилазы и лактата в крови, оценка по шкале REMOD. К 5-м суткам особое прогностическое значение приобретают оценки по шкалам ком Глазго и REMOD, концентрация натрия в плазме крови. На 7-е сутки лечения в ОРИТ существенное значение для прогноза имеют оценка по ШКГ, величина катехоламинового индекса и концентрация натрия в плазме крови. Наиболее высокая чувствительность указанных показателей отмечается в 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки. При оценке факторов риска длительного лечения в ОРИТ выявлено, что наиболее чувствительными являются такие предикторы, как оценка по ШКГ, катехоламиновый индекс, оценка по шкале BIG и концентрация натрия в плазме крови. Максимальная чувствительность указанных признаков отмечается в первые 5 суток после получения травмы.

У детей с тяжелым течением инфекционных заболеваний и сепсисом при

поступлении и на 3-и сутки лечения в ОРИТ наиболее прогностически значимыми являются концентрация лактата в плазме крови, величина дефицита оснований и оценка по шкале REMOD. На 5-е сутки лечения в ОРИТ с целью прогнозирования исхода особое внимание должно быть уделено концентрации натрия и альбумина в плазме крови, оценке по шкале REMOD. Оценка по шкале REMOD более 4-х баллов, концентрация альбумина в плазме крови менее 32 г/л и натрия более 144 моль/л ассоциируются с высоким риском фатального исхода тяжелых инфекций и сепсиса у детей. К 7-м суткам лечения в ОРИТ существенное прогностическое значение для исхода имеют оценка по ШКГ, концентрация натрия в плазме крови и величина катехоламинового индекса.

Нами был разработан алгоритм скрининговой оценки тяжести пациента, находящегося в критическом состоянии, который позволяет принять обоснованное клиническое решение, направленное на устранение витальных нарушений (рисунок 4).

С целью улучшения результатов интенсивной терапии критических состояний у детей целесообразно использовать современные методы лечения с учетом динамической интегральной оценки тяжести состояния и особенностей течения у конкретного пациента, поскольку объем и характер мероприятий интенсивной терапии определяется основным заболеванием и ведущими жизнеугрожающими синдромами.

В острый период критического состояния проводятся достаточно агрессивные реанимационные мероприятия, направленные на устранение системной гипоксии и стабилизацию гемодинамики, в то время как после стабилизации состояния агрессивность терапии снижается.

В фазу стабилизации лечение должно быть нацелено на устранение и профилактику СПОН, активацию процессов санатогенеза. На этапе выздоровления проводятся разносторонние реабилитационные мероприятия, позволяющие восстановить исходный функциональный статус и ресурсы пациента после перенесённого критического состояния (рисунок 5).

При тяжелой политравме на этапе первичной стабилизации состояния необходимо восполнить дефицит ОЦК, который является ключевым звеном патогенеза и определяет степень тяжести ребенка. При отсутствии эффекта от кристаллоидных растворов показано назначение ЭСК, СЗП и криопреципитата под контролем показателей гемостаза. Назначение дофамина и /или норадреналина оправдано лишь в случаях дисфункции миокарда и/или вазоплегии, при этом их следует использовать в минимальных дозах с целью профилактики вазоконстрикции и лактат-ацидоза. После устранения явлений шока и стабилизации состояния дотация жидкости должна осуществляться в объеме возрастной потребности, так как риск гипергидратации у данной категории пациентов крайне мал. Инвазивная ИВЛ проводится с использованием физиологических параметров, при этом её продолжительность должна быть минимальной.

У детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом на этапе первичной стабилизации состояния основной целью терапии является коррекция имеющихся дегидратации и метаболических нарушений, которые лежат в основе системной гипоперфузии. Волемиическая нагрузка должна проводиться в

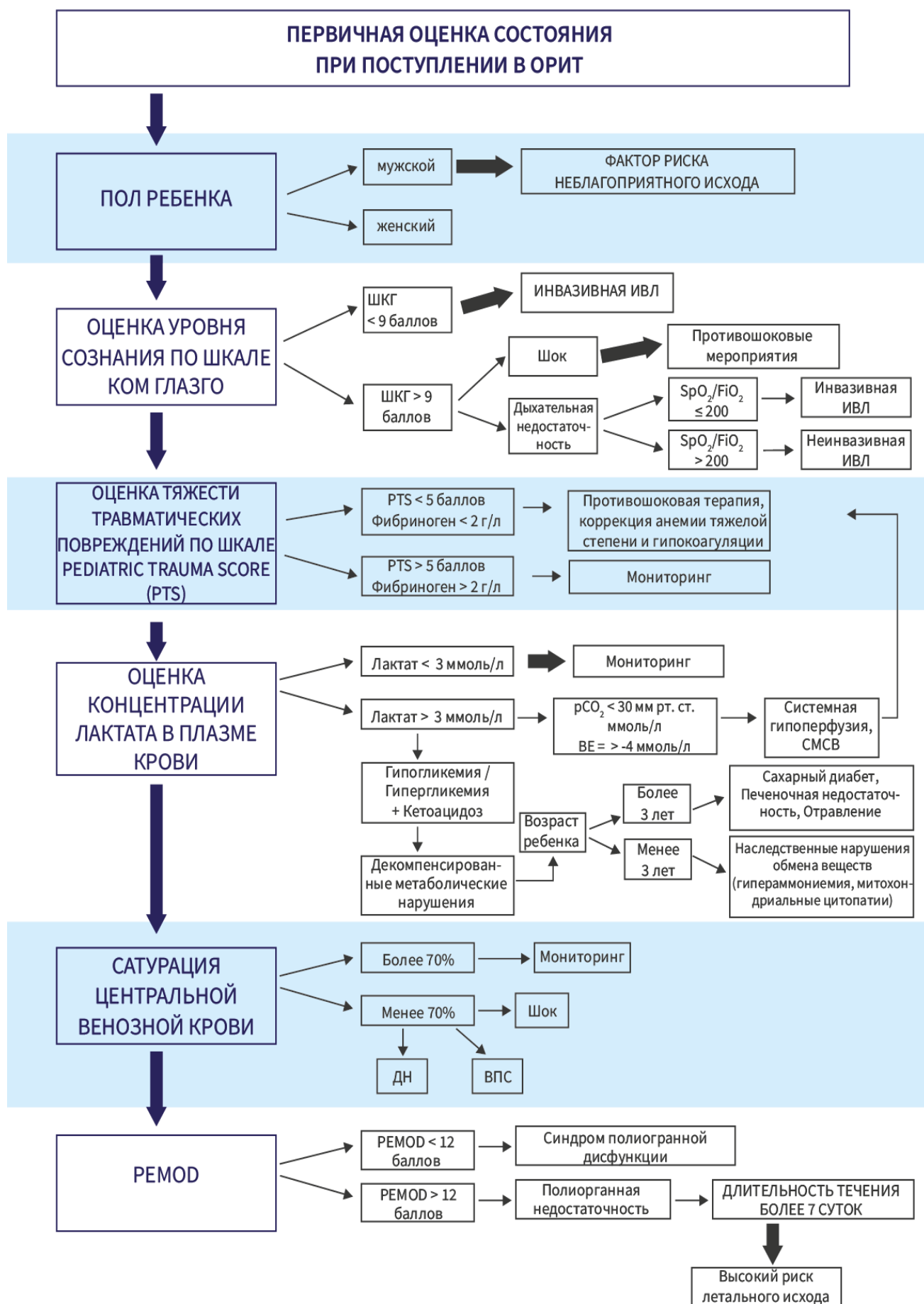


Рисунок 4 – Алгоритм первичной оценки тяжести состояния пациента в критическом состоянии и принятия клинического решения

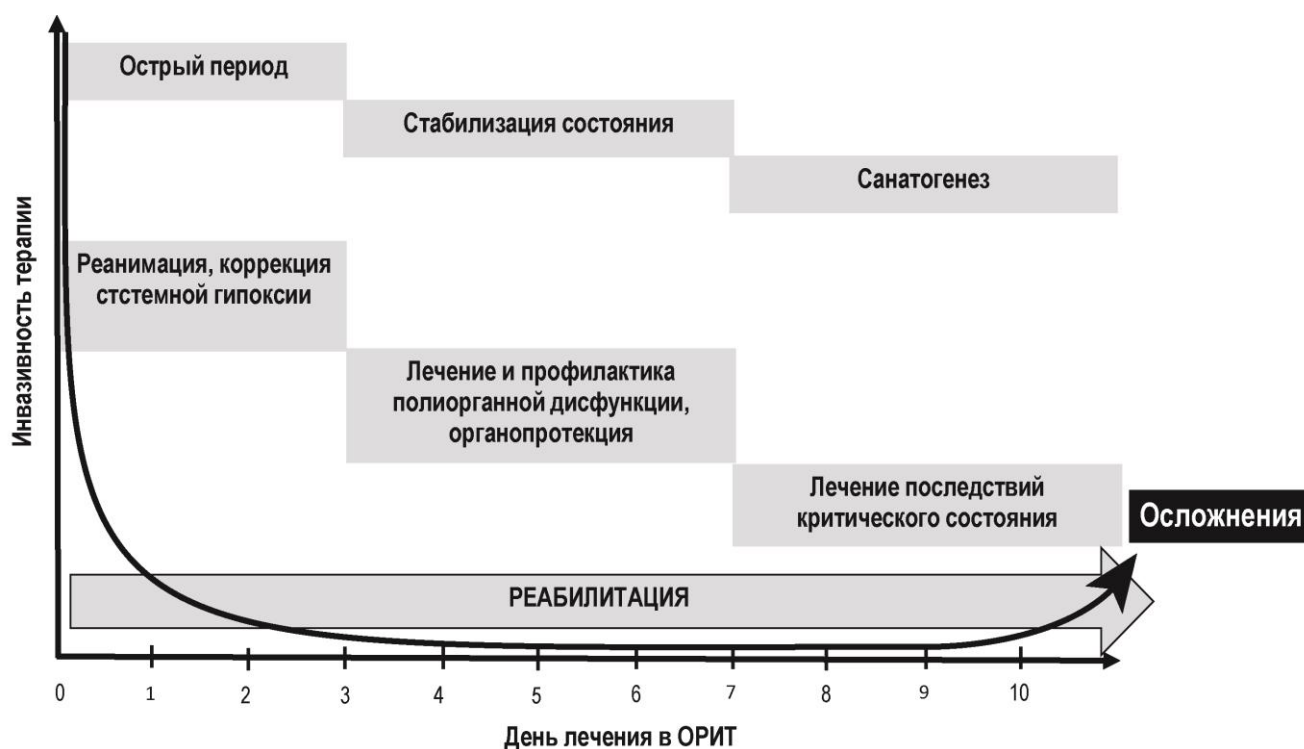


Рисунок 5 – Особенности мероприятий интенсивной терапии в зависимости от стадии критического состояния

рестриктивном режиме в связи с высоким риском перегрузки объемом и развития ОРДС. Коррекция системной артериальной гипотензии достигается путем раннего применения вазотропных препаратов, поскольку при тяжелом течении инфекционных заболеваний, в отличие от политравмы, всегда имеют место дисфункция миокарда и вазоплегия.

Инвазивная ИВЛ должна осуществляться с использованием физиологических параметров, однако, в связи с высоким риском ОРДС оправдано применение высоких значений ПДКВ (6–8 см H₂O) под контролем газового состава крови и показателей гемодинамики.

Для оценки эффективности мероприятий интенсивной терапии необходима ежедневная динамическая клиническая интерпретация доступных показателей мультипараметрического мониторинга.

ВЫВОДЫ

1. Критические состояния чаще всего развиваются у детей в возрасте 1–3 и 7–14 лет. Основными причинами поступления в педиатрические ОРИТ мегаполиса являются тяжелые инфекции, сепсис и политравма. Инфекции, сепсис, политравма, онкологическая патология и наследственные заболевания обмена веществ – самые частые причины летальных исходов у детей старше месяца.
2. Ключевыми показателями клинико-лабораторного статуса и интенсивной терапии в 1^{-е} сутки после поступления, влияющими на продолжительность искусственной вентиляции легких, длительность лечения в ОРИТ и исход тяжелой политравмы у детей являются оценки по шкалам PTS, REMOD, BIG, ком Глазго, концентрация лактата и сатурация в центральной венозной крови, объем

трансфузии эритроцит-содержащих компонентов, свежезамороженной плазмы, величина катехоламинового индекса.

3. Разработанная прогностическая модель исхода тяжелой политравмы у детей в 1-е сутки лечения в ОРИТ включает оценки по шкалам PTS, BIG, REMOD и концентрацию фибриногена в крови, обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет предсказать вероятность фатального исхода политравмы в 74,2% случаев. Модель прогнозирования длительности искусственной вентиляции легких у детей с политравмой на 5-е сутки включает оценку по шкале ком Глазго, вес, концентрация амилазы в крови и возраст и позволяет корректно оценить вероятность длительной ИВЛ более чем в 65% случаев. Созданная путем машинного программирования прогностическая модель исхода, включающая 8 признаков (площадь поверхности тела, наличие кататравмы, оценки по шкалам ком Глазго и REMOD, отношение SpO_2/FiO_2 , концентрация хлора в крови, положительное давление на вдохе, необходимость трансфузии свежезамороженной плазмы и применения фентанила), позволяет предсказать вероятность летального исхода более чем в 90% случаев.

4. Основными показателями клинико-лабораторного статуса и интенсивной терапии, влияющими на исход тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса у детей, являются pH, величина дефицита оснований, концентрация лактата в крови, сатурация венозной крови, концентрация альбумина в крови, объем волемической нагрузки, трансфузионной терапии и величина катехоламинового индекса.

5. Модель прогнозирования исхода тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса у детей в 1-е сутки лечения в ОРИТ, включает пол, оценки по шкалам REMOD, ком Глазго и сатурацию центральной венозной крови, характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет корректно оценить вероятность фатального исхода более чем в 74% случаев.

6. У детей с политравмой тяжесть состояния обусловлена гиповолемическим шоком и коагулопатией на фоне острой кровопотери, в то время как у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом уже на момент поступления в ОРИТ имеют место симптомы системной гипоксии и СПОН как проявления септического шока и острого респираторного дистресс-синдрома. Дети с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом уже нуждаются в проведении инвазивной ИВЛ с высоким содержанием кислорода во вдыхаемой смеси и склонны к задержке жидкости, о чем свидетельствуют более низкие показатели баланса жидкости по сравнению с пациентами с политравмой на пятые сутки лечения в ОРИТ.

7. Наиболее достоверным критерием тяжести критического состояния у новорожденных являются увеличение концентрации лактата в крови и патологические изменения показателей кислородного статуса. Концентрация лактата в плазме крови в диапазоне от 2 до 4 ммоль/л свидетельствует о расстройствах газообмена, в то время как ее увеличение более 4 ммоль/л является признаком смешанной гипоксии. Гиперлактатемия при поступлении в ОРИТ является прогностически неблагоприятным признаком и свидетельствует о высоком риске летального исхода.

8. Интраоперационная инфузионная терапия, соответствующая расчетному объему, не оказывает негативного влияния на показатели гемостаза в раннем послеоперационном периоде. Применение растворов на основе желатины во время хирургического вмешательства способствует максимально быстрому формированию плотного тромбоцитарного сгустка с физиологической эластичностью, что предотвращает развитие вторичных послеоперационных кровотечений.
9. Показателем степени тяжести состояния детей с политравмой в 1-е сутки лечения в ОРИТ являются величина катехоламинового индекса и объем трансфузии эритроцит-содержащих компонентов крови и свежезамороженной плазмы. Предиктором неблагоприятного исхода критического состояния у детей с тяжелым течением инфекционных заболеваний в 1-е сутки лечения в ОРИТ являются объем волемической нагрузки более 150% от возрастной потребности в жидкости, трансфузия свежезамороженной плазмы в объеме более 1000 мл и применение инотропных и вазопрессорных препаратов в дозах, при которых величина катехоламинового индекса превышает 200 единиц.
10. С целью улучшения результатов интенсивной терапии критических состояний, как у детей с политравмой, так и тяжелыми инфекционными заболеваниями целесообразна волемическая нагрузка в объеме минимальной возрастной потребности в жидкости, гемодинамическая поддержка с применением вазоактивных препаратов в инотропных дозах и протективная искусственной вентиляции легких, что позволяет избежать системной гипоперфузии и гипоксии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с тяжелой политравмой на этапе первичной стабилизации состояния все терапевтические усилия должны быть направлены на устранение гиповолемии и нарушений гемостаза, обусловленных гипофибриногенемией на фоне острой кровопотери.
2. При оценке по шкале Pediatric Trauma Score 6 и менее баллов необходимо проведение экстренной гемотрансфузии непосредственно после поступления пациента в ОРИТ.
3. С целью оптимизации инфузионно-трансфузионной терапии у детей с тяжелой политравмой в первые трое суток лечения в ОРИТ рекомендуется устранение гиповолемии и поддержание «нулевого» баланса жидкости.
4. Применение инотропных и вазопрессорных препаратов у детей с политравмой на этапе первичной стабилизации состояния должно быть ограничено. При отсутствии эффекта от волемической нагрузки препаратом первой линии является дофамин, в случае продолжающегося массивного кровотечения оправдано применение норадреналина в минимальных терапевтических дозах.
5. При гипокоагуляции и гипофибриногенемии у детей с тяжелой политравмой показаны трансфузия свежезамороженной плазмы (или криопреципитата) и применение препаратов, ингибирующих фибринолиз (транексамовая кислота).

6. Для диагностики нарушений гемостаза у детей в критическом состоянии рекомендуется использование тромбоэластографии, которая является простым, мало инвазивным и высокочувствительным методом диагностики.
7. С целью коррекции тяжелой внутричерепной гипертензии, которая наиболее часто развивается на третьи–пятые сутки после политравмы показано применение гипертонических солевых растворов, при этом применения маннитола следует избегать.
8. У пациентов с тяжелым поражением центральной нервной системы в структуре политравмы или сепсиса обязательно проведение инвазивной респираторной поддержки в режиме нормовентиляции и нормоксии. Гипервентиляции и гипероксемии следует избегать, так как это может стать причиной гемодинамических нарушений.
9. С целью скрининговой оценки тяжести состояния детей, находящихся в критическом состоянии, обязательно применение шкалы PЕМОD с последующей оценкой показателей кислородного статуса: концентрации лактата, артериовенозной разницы по кислороду и углекислому газу, парциального давления кислорода и сатурации в центральной венозной крови.
10. В качестве критерия эффективности мероприятий интенсивной терапии у детей в критическом состоянии следует использовать коэффициент экстракции кислорода и сатурацию центральной венозной крови.
11. При проведении искусственной вентиляции легких у всех новорожденных с синдромом малого сердечного выброса, независимо от типа гемодинамики и наличия критического ВПС, рекомендуется избегать гипервентиляции и респираторного алкалоза, поскольку они сопровождаются системным вазоспазмом и ухудшением оксигенации на всех уровнях.
12. При проведении интенсивной терапии следует учитывать стадию критического состояния, в которой находится ребенок в настоящий момент времени.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением разработки темы является создание универсального электронного регистра пациентов педиатрических ОРИТ, включающего основные показатели жизненно важных функций и позволяющего оценить вероятность неблагоприятного исхода у конкретного пациента в определенный временной интервал с оценкой эффективности мероприятий интенсивной терапии и принятием клинического решения, направленного на оптимизацию лечения.

Анализ данных регистра послужит доказательной базой для разработки клинических рекомендаций по интенсивной терапии критических состояний у детей.

Для улучшения результатов интенсивной терапии критических состояний у детей необходим поиск малоинвазивных стратегий с указанием четких временных интервалов их использования, позволяющих достичь стабилизации состояния в максимально короткие сроки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Паршин, Е.В. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии / Е.В. Паршин, Ю.С. Александрович, Л.А. Кушнерик [и др.] // **Общая реаниматология**. – 2010. – Т. 1, №2. – С. 62–67.
2. Александрович, Ю.С. Современные аспекты оказания реанимационной помощи детям в условиях мегаполиса / Ю.С. Александрович, В.И. Орел, К.В. Пшениснов [и др.] // **Эфферентная терапия**. – 2011. – Т.17, №1. – С. 66–72.
3. Александрович, Ю.С. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей в зависимости от этиологии критического состояния / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, Л.А. Кушнерик [и др.] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2011. – Т. 8, №6. – С. 41–47.
4. Александрович, Ю.С. Интраоперационная коррекция нарушений температурного гомеостаза у детей / Ю.С. Александрович, О.В. Юрьев, К.В. Пшениснов [и др.] // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. – 2012. – Т. 75, №5. – С. 39–43.
5. Александрович, Ю.С. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорожденных / Ю.С. Александрович, Е.В. Паршин, К.В. Пшениснов // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2012. – Т. 9, №4. – С. 36–42.
6. Караваев, В.М. Особенности повреждений у детей при смертельной автомобильной травме / В.М. Караваев, В.В. Леванович, Ю.С. Александрович [и др.] // **Скорая медицинская помощь**. – 2013. – Т. 14, №2. – С. 37–43.
7. Паршин, Е.В. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при респираторном дистресс-синдроме / Е.В. Паршин, Ю.С. Александрович, Л.А. Кушнерик [и др.] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2014. – Т.11, №1. – С. 25–31.
8. Александрович, Ю.С. Инфузионные антигипоксантаы при критических состояниях у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов // **Общая реаниматология**. – 2014. – Т. 10, №3. – С. 59–74.
9. Александрович, Ю.С. Расстройства баланса натрия и его коррекция у детей с тяжелой сочетанной травмой / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов // **Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии**. – 2014. – Т. 4, №2. – С. 64–71.
10. Караваев, В.М. Морфологическая характеристика смертельной сочетанной травмы у детей в случаях падения с высоты / В.М. Караваев, В.В. Леванович, Ю.С. Александрович [и др.] // **Медицинский вестник Юга России**. – 2015. – №3. – С. 60–67.
11. Караваев, В.М. Морфологическая характеристика смертельной кататравмы у детей / В.М. Караваев, В.В. Леванович, Ю.С. Александрович [и др.] // **Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии**. – 2015. – Т. 5, №2. – С. 67–74.
12. Караваев, В.М. Сравнительная характеристика морфологических проявлений травмы живота у детей разных возрастных групп и взрослых при смертельной

- сочетанной травме / В.М. Караваев, В.В. Леванович, Ю.С. Александрович [и др.] // **Скорая медицинская помощь.** – 2015. – №2. – С. 23–29.
13. Пшениснов, К.В. Особенности инфузионной терапии у детей с тяжелой сочетанной травмой / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, П.И. Миронов [и др.] // **Анестезиология и реаниматология.** – 2016. – Т. 61, №1. – С. 28–32.
14. Пшениснов, К.В. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, С.А. Блинов [и др.] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2016. – Т. 13, №2. – С. 37–43.
15. Александрович, Ю.С. Кислородный статус при критических состояниях новорожденных / Ю.С. Александрович, Е.В. Паршин, К.В. Пшениснов [и др.] // **Общая реаниматология.** – 2016. – Т. 12, №5. – С. 32–41.
16. Влияние растворов на основе субстратов цикла трикарбоновых кислот на показатели температуры у детей во время анестезии / Ю.С. Александрович, К.Ю. Красносельский, О.В. Юрьев [и др.] // **Анестезиология и реаниматология.** – 2017. – Т. 62, №1. – С. 28–32.
17. Юнусов, Д.И. Прогностическая ценность шкал оценки тяжести состояния детей с сочетанной травмой / Д.И. Юнусов, П.И. Миронов, Ю.С. Александрович [и др.] // **Детская хирургия.** – 2017. – Т. 21, №4. – С. 207–210.
18. Пшениснов, К.В. Влияние инфузионной терапии на показатели гемостаза при операциях на позвоночнике у детей / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, С.В. Виссарионов [и др.] // **Трансфузиология.** – 2017. – Т. 18, №4. – С. 42–52.
19. Пшениснов, К.В. Эпидемиология критических состояний у детей мегаполиса / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович // **Анестезиология и реаниматология.** – 2017. – Т. 62, №6. – С. 463–467.
20. Шмаков, А.Н. Факторы ятрогенного риска критических состояний у детей до начала интенсивной терапии инфекционных заболеваний / А.Н. Шмаков, Ю.С. Александрович, Н.Л. Елизарьева [и др.] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2018. – Т. 15, №2. – С. 15–19.
21. Прометной, Д.В. Регистрация витальных и лабораторных показателей и риск летального исхода у детей, госпитализированных для оказания экстренной медицинской помощи в стационары 1-го и 2-го уровней: исследование «случай-контроль» / Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов К.В. [и др.] // **Вопросы современной педиатрии.** – 2018. – Т. 17, №6. – С. 465–472.
22. Александрович, Ю.С. Формализация оценки тяжести состояния у детей с сочетанной травмой / Актуальные проблемы педиатрии / Ю.С. Александрович, П.И. Миронов, К.В. Пшениснов [и др.] // Сборник тезисов XX Конгресса педиатров России с международным участием. – 2018. – С. 409.
23. Пшениснов, К.В. Гемодинамическая поддержка при тяжелой сочетанной травме у детей / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, М.А. Кольцов [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии. Сборник тезисов XX Конгресса педиатров России с международным участием. 2018. – С. 509.
24. Хубулава, Г.Г. Показатели газового состава крови у новорожденных с синдромом малого сердечного выброса после кардиохирургических вмешательств / Г.Г. Хубулава, А.Б. Наумов, С.П. Марченко [и др.] // **Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.** – 2018. – Т. 19, № 5. – С. 676–687.

25. Александрович, Ю.С. Системы предотвращения осложнений у пациентов высокого риска / Ю.С. Александрович, Д.В. Прометной, К.В. Пшениснгов [и др.] // **Педиатр**. – 2018. – Т. 9, №5. – С. 87–94.
26. Пшениснгов, К.В. Гемодинамическая поддержка у детей с тяжелым травматическим поражением центральной нервной системы / К.В. Пшениснгов // **Медицина: теория и практика**. – 2018. – Т. 4, №3. – С. 160–164.
27. Пшениснгов, К.В. Респираторная поддержка при сочетанной травме у детей / К.В. Пшениснгов, Ю.С. Александрович, О.В. Кузьмин [и др.] // **Детская хирургия**. 2019; 23: 1 (Приложение) – С. 53.
28. Прометной, Д.В. Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии / Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов // **Общая реаниматология**. – 2019. – Т. 15, №1. – С. 12–26.
29. Александрович, Ю.С. Расстройства баланса натрия у ребенка с тяжелой черепно-мозговой травмой / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов, А.С. Устинова [и др.] // **Проблемы эндокринологии**. – 2019. – Т. 65, №1. – С. 39–45.
30. Хубулава, Г.Г. Газовый состав крови у новорожденных с параллельным кровообращением при нарушениях системной перфузии после коррекции врожденных пороков сердца / Г.Г. Хубулава, А.Б. Наумов, С.П. Марченко [и др.] // **Детские болезни сердца и сосудов**. – 2019. – Т. 16, №1. – С. 43–55.
31. Александрович, Ю.С. Интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов // **Нейрохирургия и неврология детского возраста**. – 2019. – №2-3 (60-61) – С. 52–66.
32. Юнусов, Д.И. Алгоритм оказания помощи детям с сочетанной травмой / Д.И. Юнусов, В.Ю. Александрович, П.И. Миронов, К.В. Пшениснгов [и др.] // **Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста**. – 2019. – Т. 7, №4. – С. 67–78.
33. Хубулава, Г.Г. Теоретические модели показателей гемодинамики и газообмена при одноклудочковой циркуляции / Г.Г. Хубулава, А.Б. Наумов, С.П. Марченко [и др.] // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. – 2019. – Т. 23, №3. – С. 65–75.
34. Прометной, Д.В., Отклонения витальных показателей у пациентов отделения анестезиологии и реанимации с низким и высоким риском летального исхода (по шкале РИМ3): ретроспективное когортное исследование / Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов // **Вопросы современной педиатрии**. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 442–451.
35. Пшениснгов, К.В. Массивная кровопотеря в педиатрической практике / К.В. Пшениснгов, Ю.С. Александрович // **Гематология и трансфузиология**. – 2020. – Т. 65, №1. – С. 70–86.
36. Иванов, Д.О. Особенности интенсивной терапии врожденных пороков сердца у новорожденных / Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского**. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 133–143.
37. Наумов, А.Б. Оценка нарушений системной перфузии у пациентов с единым желудочком сердца на основании параметров газового состава крови / А.Б. Наумов, Ю.С. Полушин, Г.Г. Хубулава [и др.] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2020. – Т. 17, №3. – С. 6–16.

СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
АДГ – антидиуретический гормон
АлАТ – аланин-аминотрансфераза
АсАТ – аспартат-аминотрансфераза
АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время
ВПС – врожденный порок сердца
ВЧГ – внутричерепная гипертензия
ВЧД – внутричерепное давление
ДТП – дорожно-транспортное происшествие
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КОС – кислотно-основное состояние
МНО – международное нормализованное отношение
МОК – минутный объем кровообращения
ОДА – опорно-двигательный аппарат
ОРДС – респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОПН – острая почечная недостаточность
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПВ – протромбиновое время
ПДКВ – положительное давление в конце выдоха
ПОН – полиорганная недостаточность
ПТИ – протромбиновый индекс
СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца
СЗП – свежзамороженная плазма
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШИ – шоковый индекс
ШКГ – шкала ком Глазго
ЦВД – центральное венозное давление
ЦНС – центральная нервная система
ЦПД – церебральное перфузионное давление
ЭКГ – электрокардиография
ЭСК – эритроцит-содержащие компоненты крови
AIS – Abbreviated Injury Scale
PEMOD – Pediatric Multiple Organ Dysfunction
pSOFA – Pediatric Sequential Organ Failure Assessment
PTS – Pediatric Trauma Score
SpO₂ – сатурация гемоглобина кислородом пульсирующей крови