

Миночкин П.И.

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Сургутский государственный университет, г. Сургут;
Нижневартовская окружная клиническая детская больница

Minochkin P.I.

PERSONIFICATION OF INTENSIVE THERAPY OF MULTIPLE ORGAN FAILURE IN NEWBORNS

Surgut State University, Surgut; Nizhnevartovsk District Clinical Children's Hospital

Резюме

Несмотря на достижения в современной неонатологии, летальность в отделениях реанимации среди новорожденных детей остается высокой, причем основной причиной неблагоприятных исходов является полиорганная недостаточность (ПОН). Для повышения выживаемости была разработана целевая индивидуализирующая терапия (ЦИТ). Критерием ПОН у новорожденных детей является индекс доставки кислорода (IDO_2) ≤ 583 мл/м² в минуту, смысл ЦИТ заключался в поддержании IDO_2 выше порогового критерия ПОН. В проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование включено 78 новорожденных детей с ПОН. Результаты исследования показали, что выживаемость пациентов группы ЦИТ в течение года после рождения составила 0,92, тогда как в группе ТИТ – 0,74, что позволяет считать метод эффективным.

Ключевые слова: новорожденные, полиорганная недостаточность, выживаемость, оптимизация доставки кислорода, целевые параметры сатурации

Abstract

In spite of achievements in modern neonatology, lethality of new-borns at resuscitation departments remains high. The main cause of unfavourable outcomes is multiple organ failure (MOF). A targeted individualized therapy (TIT) was developed to increase the survival. In new-borns, the TIT criterion is represented by the index of oxygen delivery (IDO_2) ≤ 583 ml/m² per minute, whereas the TIT was aimed at the support of IDO_2 at the level above the MOF. The prospective, controlled, randomized study included 78 new-borns with MOF. According to the results of the study, survival of the patients accounted to 0.92 in the TIT group within one year after the birth and 0.74 in the other group. Thus, the method was claimed effective.

Key words: new-borns, multiple organ failure, survival, oxygen delivery optimization, targeted parameters of saturation

Введение

Несмотря на достижения в современной неонатологии, летальность в отделениях реанимации среди новорожденных детей остается высокой, растет инвалидизация среди выживших пациентов, а основной причиной неблагоприятных исходов является полиорганная недостаточность (ПОН).

Дизоксия и связанные с ней процессы липопероксидации играют важную роль в развитии ПОН [1]. Это указывает на целесообразность исполь-

зования терапевтических стратегий, обладающих одновременно антиоксидантным и антигипоксическим действием в комплексном лечении ПОН, к числу таких стратегий относят «целевые параметры сатурации» в неонатологии, способные снижать интенсивность оксидативного стресса [2]. Однако побочными эффектами стратегии целевых параметров сатурации являются бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия, эксцитотоксичность головного мозга новорожденных в случае поддер-

Таблица 1. Анализ исходной сопоставимости сформированных групп

Параметры	ТИТ (n=39)	ЦИТ (n=39)	P
Гестационный возраст (недели)	33 (30–36)	33 (29–35)	„,35
Масса тела (граммы)	2130 (1520–2580)	1930 (1210–2450)	0,16
Пол, м/ж	28/11	26/13	0,5
Постнатальный возраст поступления (сутки)	2 (2–3)	2 (2–3)	0,9
Апгар через 5 минут после рождения ≤ 3	10	11	0,9
SNAP-PE (баллы)	27 (24–40)	27 (24–31)	0,6
NTISS (баллы)	32 (25–34)	31 (25–34)	0,6
<i>Нозологические характеристики и осложнения</i>			
РДСН	27	27	0,6
Асфиксия	29	32	0,2
Синдром аспирации мекония	12	12	0,6
Бронхолегочная дисплазия	8	5	0,3
Врожденная пневмония	3	3	0,69
Ранний неонатальный сепсис	7	9	0,4
Некротизирующий энтероколит	4	3	0,5
ВЖК 3–4 ст.	6	4	0,4
Перивентрикулярная лейкомаляция	5	4	0,5
ДВС	18	14	0,2
Трансфузии переносчиков кислорода	14	28	0,01
Синдром утечки воздуха	4	2	0,3
Ишемия миокарда	22	28	0,1

Примечания. Номинальные параметры сравнивались с помощью точного критерия Фишера, $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Интервальные и ординальные параметры сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни, $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

жания сатурации гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) на верхних границах и с повышенным риском летальных исходов при поддержании данного показателя на нижних границах целевых параметров [2]. Очевидно, что для увеличения эффективности данной стратегии следует проводить оптимизацию доставки кислорода на основе объединения оптимизации индекс доставки кислорода (IDO_2) [3]

Цель исследования. Разработка целевой индивидуализирующей терапии (ЦИТ) на основе объединения оптимизации индекс доставки кислорода (IDO_2) со стратегией целевых параметров по SpO_2 .

Материалы и методы: проведено проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование влияния ЦИТ на динамику показателей центральной гемодинамики, содержания продуктов липопероксидации в трахеобронхиальном лаваже и тяжести клинического состояния новорожденных детей с ПОН и их выживаемость в течение года после рождения.

Критерии включения основывались на интегральных характеристиках тяжести клинического состояния и вероятности летального исхода по шкале SNAP-PE (Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension) (≥ 20 баллов и вероятности летального исхода $\geq 3,8\%$ соответственно), а также интенсивности терапевти-

ческого вмешательства по шкале NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) (≥ 24 балла) [4, 5]. В качестве критериев «золотого стандарта» диагностики ПОН использовались критерии Пшениснова К.В. [6]. Несоответствие какого-либо критерия включения считалось критерием исключения. Из исследования исключали детей с врожденными пороками развития, генетическими и хромосомными аномалиями. Включение новорожденных в исследование осуществлялось только на основании информированного согласия родителей. Для исследования было отобрано 78 новорожденных детей с ПОН, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии №2 Челябинской областной детской клинической больницы. В большинстве случаев развитие ПОН было обусловлено синдромом дыхательных расстройств новорожденного (табл. 1) и тяжелой асфиксией в родах. В более редких случаях ПОН развивалась как осложнение синдрома массивной аспирации околоплодных вод, загрязненных меконием, врожденной пневмонии и неонатального сепсиса раннего начала.

Новорожденные обеих групп получали комплексное базисное лечение в соответствии с действующим федеральным стандартом оказания помощи новорожденным [7].

Все дети были разделены на 2 группы (по 39 пациентов в каждой (табл. 1): группа ЦИТ и традиционной интенсивной терапии (ТИТ).

Для рандомизации пользовались методом «последовательных номеров». Группы сравнения были сопоставимы по возрастным, гендерным, параметрическим характеристикам, оценке по Апгар, нозологической структуре, распространенности осложнений и по объему терапевтического вмешательства, о чем говорит показатель шкалы NTISS.

В предварительных наших исследованиях [8] с помощью ROC-анализа мы установили, что критическим значением IDO_2 для развития ПОН является значение менее 583 мл/м^2 в минуту.

В основной группе (ЦИТ) использовались целевые параметры SpO_2 на уровне 85–95% (монитор Philips, Нидерланды), одновременно проводилась оптимизация доставки кислорода выше порогового критерия 583 мл/м^2 в минуту, остальные физиологические параметры оптимизировались индивидуально, чтобы IDO_2 не был ниже указанного порога. Для осуществления ЦИТ использовали кардиотоники с целью поддержания гемодинамического компо-

нента IDO_2 , с предварительной коррекцией волемического статуса, КОС и газо-электролитного комплекса [9], трансфузии переносчиков кислорода (эритроцитарная масса или эритроцитарная взвесь) в дозе, достаточной для поддержания гемического компонента для превышения критического порога ПОН по IDO_2 .

В контрольной группе проводилась ТИТ. Проводился мониторинг IDO_2 , но применение кардиотоников и трансфузий переносчиков кислорода осуществлялось без учета IDO_2 при тех же целевых параметрах SpO_2 , что и в основной группе.

С целью минимизации ошибок и потерь времени была использована программа расчета доставки кислорода в организме человека (свидетельство об отраслевой разработке №9616, 15.01.2008). Индекс IDO_2 вычислялся программой на основе формулы Старлинга, площадь поверхности тела определялась по формуле Дюбуа [10], неактивные формы гемоглобина исключались на основании данных биохимического анализатора (ABL 800 FLEX). Ударный (УИ) и сердечный (СИ) индексы определялись с помощью эхокардиографии (MyLab 20, Esaote, Италия). Определение IDO_2 , УИ и СИ производилось каждый день нахождения пациентов в ОРИТ. С помощью указанной выше программы определяли желаемые индивидуализированные целевые параметры ЧСС, концентрации гемоглобина для достижения заданных целевых параметров, его сатурации и IDO_2 .

Если ЧСС достигала 170 уд/мин и/или АД верхней границы 95% интервала достоверности для данного гестационного возраста и дня жизни, то оптимизация проводилась за счет трансфузии эритроцитарных переносчиков. Если гематокрит приближался или достигал 0,6, то оптимизацию проводили за счет респираторного компонента: сначала увеличивали среднее давление в дыхательных путях (MAP), а при достижении опасного порога повышали нижнюю границу целевых параметров SpO_2 .

При респираторной терапии значение FiO_2 старались поддерживать не выше 30%. Основной целью при ЦИТ было выдерживание целевых параметров сатурации на фоне максимально «мягких» параметров ИВЛ при сохранении целевого IDO_2 .

Также проводилась интегральная клиническая оценка состояния ЦНС и определение уровня продуктов липопероксидации в трахеобронхиальном лаваже. Состояние ЦНС оценивали по 5-балльной шкале Prechtl [11], предназначенной для квантификации данных неврологического обследования

Таблица 2. Влияние ЦИТ на эффективность лечения ПОН у новорожденных

Параметры	ТИТ (n=39)			ЦИТ (n=39)		
	1	2	3	1	2	3
УИ (мл/м2)	22 (17-27)	23 (18-29) †	27 (23-30) †	22 (17-31)	25 (18-33) †	29 (19-40) †
СИ (л/м2/мин)	3 (2-3,3)	3 (2-3,8) †	4 (3,4-4,4) †	3 (1,9-4,2)	3 (2,7-3,8) *	5 (4,5-6,6) †
IDO2 (мл/м2/мин)	515 (469-615)	575 (465-615)	593 (546-750)	495 (457-540)	650 (620-722) **	672 (609-905) **
FiO2 (%)	29 (25-30)	27 (23-35) *	22 (21-23) †	30 (25-30)	21 (21-30) *	21 (21-23) †
Prechtl 4–5 уровень (число пациентов)	3			6		
ДК – гептан	0,9 (0,65–1,28)		1,2 (1–1,3) †	0,92 (0,66–1,24)		0,3 (0,2–0,4) **
КД и СТ – гептан	0,5 (0,3–0,7)		0,5 (0,4–0,7)	0,52 (0,44–0,73)		0,3 (0,1–0,3) **
КД и СТ – изопр.	0,4 (0,38–0,56)		0,5 (0,3–1,5) †	0,35 (0,2–0,5)		0,1 (0–0,6) **
ОШ – гептан	0,4 (0,2–0,5)		0,3 (0,2–0,6)	0,26 (0,1–0,5)		0,1 (0,1–0,4) **
ОШ – изопропан	0,3 (0,2–0,6)		0,4 (0,2–0,5)	0,42 (0,04-2)		0,01 (0–0,4) **
Длительность ИВЛ (сутки)	15 (11-27)			15 (12-21)		
Частота реинтубаций	7			1*		

Примечания. (†) – однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группах и с конечными показателями ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона). (*) – достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$; метод Манна – Уитни). 1 – оценка в нулевой день исследования, 2 – промежуточная оценка после начала ЦИТ, 3 – оценка перед экстубацией.

новорожденных. Максимальная оценка (5 баллов) по этой шкале соответствует наилучшему состоянию церебральных функций, минимальный показатель (1 балл) отражает наихудшее состояние ЦНС.

Уровень продуктов ПОЛ в лаважном содержимом определяли спектрофотометрически с регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед.и.о.).

На заключительном этапе исследования оценивали выживаемость в сформированных группах методом множительных оценок Каплана – Мейера в течение первого года жизни изучаемых групп новорожденных детей. Обращали внимание на частоту реинтубаций [12].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0. Размеры групп сравнения определены методом анализа мощности, значение мощности 0,8,

при альфа ошибке 0,05. Проверка на нормальность распределения проводилась методом Шапиро – Уилкса. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me (LQ –UQ)). Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп по интервальным и ординальным параметрам и межгрупповых различий на заключительном этапе исследования применяли U-критерий Манна-Уитни. Анализ динамики соответствующих показателей в отдельных группах проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. Для исключения статистических ошибок I рода результаты терапии считали значимыми только при параллельном выявлении достоверных различий с исходным уровнем и с конечными показателями в группе ТИТ. Межгрупповые сопоставления по качественным (номинальным) параметрам осуществляли с помо-

щью точного критерия Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $P=0,05$. Для изучения выживаемости использовался метод множительных оценок Каплана – Мейера. Для сравнения значимости различий при изучении выживаемости использовался непараметрический метод Кох-Мантеля.

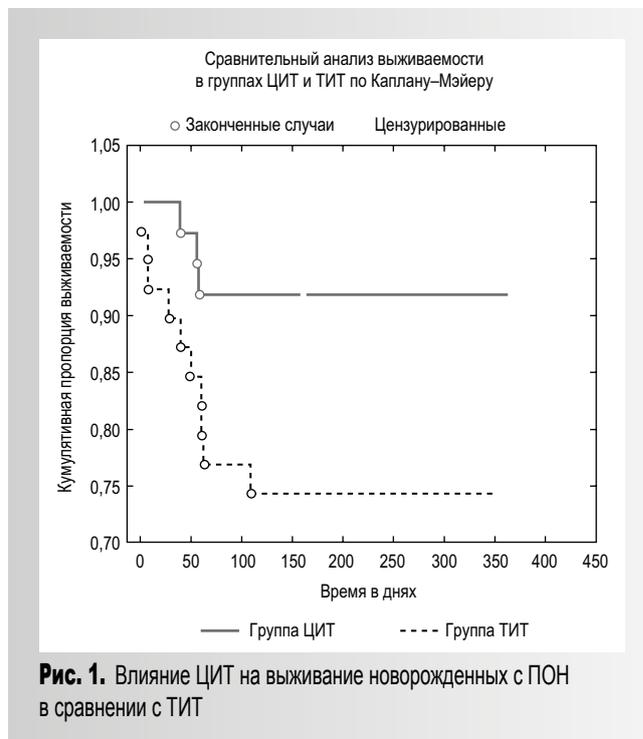
Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования было установлено, что исходный уровень продуктов липопероксидации в лаважном содержимом трахеобронхиального дерева достоверно отражал тяжесть клинического состояния пациентов. Это проявилось прямыми корреляциями показателей SNAP-PE, NTISS и вероятности летального исхода с содержанием гептан растворимых диенкониюгатов (ДК) в лаважной жидкости ($r_s = 0,36-0,47$; $P = 0,005-0,0004$).

После начала комплексного лечения и в предэкстубационный период в группе ТИТ было отмечено улучшение показателей центральной гемодинамики и состояния ЦНС.

Это проявилось статистически значимым увеличением УИ, СИ и оценки по шкале Prechtl по сравнению с исходным уровнем (табл. 2). Вместе с тем стандартная терапия в этой группе не вызвала никаких изменений IDO_2 и даже сопровождалась достоверным нарастанием уровня гептанрастворимых ДК, и кетодиенов и сопряженных триенов (КДиСТ) в лаважном содержимом по сравнению с исходными значениями. Вполне возможно, что повреждение бронхолегочной системы в процессе ИВЛ [13] способствует эскалации оксидативного стресса и за счет этого ограничивает коррекцию нарушений доставки кислорода к тканям.

По-видимому, данные обстоятельства снижали эффективность ТИТ у новорожденных с ПОН, что привело к снижению выживаемости среди пациентов этой группы. Выживаемость в течение года после рождения в группе ЦИТ достигла 0,92, тогда как в группе ТИТ – 0,74 (рис. 1). Различия статистически значимые, $p \leq 0,05$ (метод Кох – Мантеля).

Высокая клиническая эффективность применения ЦИТ была связана с повышением IDO_2 выше порогового уровня развития ПОН при ограничении FiO_2 на фоне целевых параметров сатурации и профилактики гипероксии при одновременном сохранении «мягких» параметров ИВЛ. Это проявилось достоверным снижением содержания всех продуктов липопероксидации в содержимом трахеоброн-



хиального лаважа, как по сравнению с исходным уровнем в группе ЦИТ, так и с конечными показателями группы ТИТ (табл. 2).

Одновременно наблюдалось значимое улучшение IDO_2 по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с группой ТИТ на заключительном этапе исследования. Важно подчеркнуть, что применение ЦИТ способствовало также более выраженной коррекции показателей центральной гемодинамики в сравнении с традиционной интенсивной терапией ПОН. Как видно (табл. 2), ЦИТ вызвала статистически значимое увеличение СИ как по сравнению с исходными показателями в соответствующей группе, так и с промежуточными значениями группы ТИТ, хотя конечные показатели не имели статистически значимых межгрупповых различий.

Антиоксидантный эффект ЦИТ проявлялся клинически значимым улучшением состояния ЦНС: достоверное увеличение числа пациентов с оценкой по Prechtl выше 3 баллов по сравнению с числом таких пациентов группы ТИТ (табл. 2). Данный факт хорошо согласуется с представлениями о критической роли удовлетворения кислородного запроса головного мозга в обеспечении его функций. Благоприятное влияние ЦИТ на доставку кислорода к тканям иллюстрируется также значимым уменьшением частоты реинтубаций (табл. 2).

Наиболее значимым свидетельством клинической эффективности применения ЦИТ в комплексном лечении ПОН у новорожденных детей является значительное повышение выживаемости по сравнению с группой ТИТ (рис. 1).

Выводы. Разработанная стратегия помощи новорожденным с ПОН включающая поддержание целевых параметров SpO₂ (88–92%) на фоне оптимизации IDO₂ (> 583 мл/м² в мин) за счет индивидуально

подобранных и поддерживаемых значений концентрации гемоглобина (путем гемотрансфузий) и ЧСС (путем титрования кардиотоников) способствует:

1. Оптимальной коррекции показателей систем транспорта кислорода.
2. Улучшению функционального состояния ЦНС.
3. Снижению частоты реинтубаций.
4. Повышению выживаемости в течение первого года жизни.

Литература

1. Liu R. Pyruvate alleviates lipid peroxidation and multiple-organ dysfunction in rats with hemorrhagic shock [Electronic resource] / R. Liu, S.M. Wang, X.Q. Liu, S.J. Guo, et al // Am.J. Emerg. Med. 2016. Vol. 34, №3. pp. 525–30. Access mode: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=4&sid=6be9bed7-a11e-401c-ab53-a9fc1a4b51e8%40sessionmgr102&bdata=Jmxhbm9cnUmc210ZT1laG9zdC1saXZl#AN=26794285&db=mde>.
2. Tarnow-Mordi W. Outcomes of Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants [Electronic resource] / W. Tarnow-Mordi, B. Stenson, A. Kirby, E. Juszczak, et al // The New England Journal of Medicine. 2016. Vol. 374, №8. P. 749–760. Access mode: <http://www.nejm.org>.
3. Bisgaard J. Optimising stroke volume and oxygen delivery in abdominal aortic surgery: a randomised controlled trial [Electronic resource] / J. Bisgaard, T. Gilsaa, E. Ronholm, P. Toft // Acta Anaesthesiol Scand. 2013. Vol. 57. P. 178–188. Access mode: <http://www.karbase.dk/English/english.htm>.
4. Scoring systems for ICU and surgical patients: NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) [Electronic resource]. Access mode: <http://www.sfar.org/scores2/ntiss2.html>.
5. Scoring systems for ICU and surgical patients: SNAP – PE (Score for Neoanatal Acute Physiology – Perinatal Extension) [Electronic resource]. Access mode: http://www.sfar.org/scores2/snap_pe2.html.
6. Александрович Ю. С. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных / Ю. С. Александрович, Б. К. Нурмагамбетова, К. В. Пшениснов, Е. В. Паршин, В. И. Гордеев // Анестезиология и реаниматология. 2008. №1. С. 11–14.
7. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным при расстройствах, связанных с укорочением срока беременности и малой массой тела при рождении, замедленном росте и недостаточности питания плода: приказ Минздравсоцразвития РФ № 147 от 13 марта 2006 года [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.critical.ru/consult/pages/low_docs/prikaz_147.htm.
8. Миночкин П. И. Диагностика и прогноз полиорганной недостаточности и летального исхода у новорожденных детей / П. И. Миночкин, Д. К. Волосников, И. А. Волчегорский // Вопросы диагностики в педиатрии. 2013. Том 5, №4. С. 85–90.
9. Байбарина Е. Н. Шок и артериальная гипотония / Е. Н. Байбарина, Д. Н. Дегтярев, Д. С. Крючко // Неонатология: нац. Рук. / под ред. Н. Н. Володина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 247–252.
10. He S. R. Measurement of systemic oxygen delivery and inotropy in healthy term neonates with the Ultrasonic Cardiac Output Monitor (USCOM) / S. R. He, X. Sun, C. Zhang, Z. Jian, Y. X. Sun et al // Early Hum. Dev. 2013. Vol. 89, №5. P. 289–294.
11. Einspieler C. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system / C. Einspieler, H. F. Prechtl // Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2008. Vol. 11, №1. P. 61–67.
12. Ambrosino N. The difficult-to-wean patient / N. Ambrosino, L. Gabbriellini // Expert Review Of Respiratory Medicine. 2010. Vol. 4, №5. P. 685–692.
13. Овсянников Д. Ю. Легочная гипертензия и легочное сердце – осложнение бронхолегочной дисплазии / Д. Ю. Овсянников, Е. А. Дегтярева // Вопросы диагностики в педиатрии. 2013. Том 5, №4. С. 5–13.

Авторы

**МИНОЧКИН
Павел Иванович**

Доцент кафедры детских болезней, «Сургутский государственный университет», г. Сургут, заведующий дистанционным реанимационным консультативным центром в Нижневартовской окружной клинической детской больнице, 628614, Российская Федерация, г. Нижневартовск, ул. Северная, дом 31. E-Mail: minochnikpi@odbhmao.ru