

ОПТИМИЗАЦИИ ИНТЕНСИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕРАПИИ

ИСХОДОВ ПОЛИОРГАННОЙ

*Абдурахмонова Д.Р.- ассистентка кафедры
Анестезиологии-реаниматологии и неотложной помощи.
Андижанский государственный медицинский институт*

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.

PERSONIFICATION OF INTENSIVE THERAPY OF MULTIPLE ORGAN FAILURE IN NEWBORNS

*Abdurakhmonova D.R.-assistant,
Department of anesthesiology-
resuscitation and emergency care,
Andijan State Medical Institute*

Abstract: In spite of achievements in modern neonatology, lethality of newborns 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 newborns, 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 newborns 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: *newborns, 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 использования 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 поддержания 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 кислород (IDO₂) [3]

Цель исследования. Разработка целевой индивидуализирующей терапии (ЦИТ) на основе объединения оптимизации индекс доставки кислорода (IDO₂) со стратегией целевых параметров по SpO₂.

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 терапевтического 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 Андиганском областном детском многопрофильном медицинском центре. В большинстве случаев развитие ПОН было обусловлено синдромом дыхательных расстройств новорожденного 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: 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/м² 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/м² в минуту, остальные физиологические параметры оптимизировались индивидуально, чтобы IDO_2 не был ниже указанного порога. Для осуществления ЦИТ использовали кардиотоники с целью поддержания гемодинамического компонента IDO_2 , с предварительной коррекцией волемического статуса, КОС и газозлектролитного 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 ОПИТ. 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 новорожденных. Максимальная оценка (5 баллов) по этой шкале соответствует наилучшему состоянию церебральных функций, минимальный показатель отражает наихудшее состояние ЦНС. Уровень продуктов ПОЛ в лаважном

содержимом определяли спектрофотометрически с регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропольной 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 помощью 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 диенконъюгатов (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 PrechtI по сравнению с исходным уровнем. Вместе с тем стандартная терапия в этой группе не вызвала никаких изменений IDO₂ и даже сопровождалась достоверным нарастанием уровня гептан растворимых 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. Различия статистически значимые, $p \leq 0,05$ (метод Кох-Мантеля). Высокая клиническая эффективность применения ЦИТ была связана с повышением IDO₂ выше порогового уровня развития ПОН при ограничении FiO₂ на фоне целевых параметров сатурации и профилактики гипероксии при одновременном сохранении «мягких» параметров ИВЛ. Это проявилось достоверным снижением содержания всех продуктов липопероксидации в содержимом трахеобронхиального лаважа, как по сравнению с исходным уровнем в группе ЦИТ, так и с конечными показателями группы ТИТ.

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

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.
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.
4. Scoring systems for ICU and surgical patients: NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) [Electronic resource].
5. Scoring systems for ICU and surgical patients: SNAP -PE (Score for Neoanatal Acute Physiology - Perinatal Extension) [Electronic resource].
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 Минздрав соцразвития РФ № 147 от 13 марта 2006 года [Электронный ресурс].
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. Gabbrielli 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.