

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тюменский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Третьяков Денис Сергеевич

**РОЛЬ ОСТРОГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ В РАЗВИТИИ  
ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ**

14.01.20 — Анестезиология и реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Шень Наталья Петровна

Тюмень – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ОСТРОЕ ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В ПЕДИАТРИИ .....	11
1.1 Исторические аспекты и современное состояние проблемы острого энтерального повреждения у больных с синдромом полиорганной недостаточности .....	11
1.2 Проблема интраабдоминальной гипертензии у пациентов интенсивной терапии .....	14
1.3 Дисфункция миокарда при критических состояниях и её взаимосвязь с повреждением кишечной стенки .....	17
1.4 Дисфункция пищеварения при критических состояниях в педиатрической практике .....	20
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	24
2.1 Дизайн исследования .....	24
2.2 Характеристика пациентов .....	26
2.3 Методы исследования .....	29
2.4 Методы статистической обработки материала .....	37
Глава 3. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИНДРОМА ЭНТЕРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ-РЕАНИМАЦИИ .....	38
3.1 Частота развития синдрома энтерального повреждения у детей разных возрастных групп .....	40
3.2 Частота развития синдрома энтерального повреждения у детей с нарушениями нутритивного статуса .....	41
3.3 Частота развития синдрома энтерального повреждения при различных заболеваниях .....	43

3.4	Частота развития синдрома энтерального повреждения при нарушениях гемодинамики .....	44
3.5	Влияние синдрома энтерального повреждения на показатели работы отделения анестезиологии-реанимации .....	46
3.6	Анализ факторов риска развития интраабдоминальной гипертензии и неблагоприятного исхода .....	47
3.7	Интраабдоминальное давление как мера выраженности пареза кишечника .....	48
Глава 4. РОЛЬ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В НАРУШЕНИИ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА И РАЗВИТИИ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....		50
4.1	Влияние интраабдоминального давления на показатели транспорта кислорода у детей .....	50
4.2	Влияние интраабдоминальной гипертензии на частоту развития и выраженность синдрома полиорганной недостаточности .....	60
4.3	Интраабдоминальная гипертензия как фактор гемодинамической нестабильности и риска неблагоприятного исхода критического состояния у детей .....	61
Глава 5. РАЗРАБОТКА СТАТИСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫРАЖЕННОСТИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ..		67
5.1	Разработка системы оценки витальных функций при критических состояниях у детей .....	67
5.2	Разработка модели определения риска развития и выраженности интраабдоминальной гипертензии у детей .....	77
5.3	Проверка адекватности и работоспособности разработанных моделей .....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....		82

ВЫВОДЫ .....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	95

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность проблемы

Определение «Острое энтеральное повреждение» объединяет в единую группу различные по происхождению и тяжести проявления дисфункции пищеварения среди пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации. Впервые этот термин был предложен рабочей группой по абдоминальным проблемам Европейского совета интенсивной терапии в 2012 году [74]. Нарушение функции пищеварения – один из наиболее частых синдромов при критических состояниях и особенно эта проблема распространена среди педиатрических пациентов [68; 114; 126]. Появление расстройств пищеварения при критических состояниях ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [59; 60; 65; 72].

На сегодняшний день подчёркивается особая роль ЖКТ в патогенезе развития ПОН, однако результаты научных работ носят несколько противоречивый характер, что не позволяет сделать более конкретных выводов. Взаимосвязь между нарушенной кишечной функцией и развитием ПОН по-прежнему является предметом дискуссий, а патофизиология этого явления изучена не достаточно [99; 123; 124].

Функции ЖКТ, хорошо изученные на животных моделях, являются труднодоступными для углубленного изучения в клинической практике, особенно у детей. На сегодняшний день не существует современных методов клинического исследования, позволяющих оценить функции пищеварительной системы у критически больных пациентов. Предлагаемые методики страдают низкой воспроизводимостью в рутинной клинической практике, и малоприменимы в условиях ОРИТ. Большинство систем оценки органных функций и прогностических шкал риска, используемых в педиатрии, не учитывают систему пищеварения, либо используют в качестве критериев наличие желудочно-

кишечных кровотечений, что, как правило, является поздним диагностическим признаком функционального и морфологического неблагополучия. Так же многие согласительные критерии ПОН не учитывают расстройство системы пищеварения как органную дисфункцию [74;75].

Таким образом, на сегодняшний день абсолютно доказанным является только негативное влияние пищеварительной дисфункции на выживаемость критически больных пациентов, патофизиология данного явления окончательно не изучена, отсутствуют обоснованные методы профилактики и лечения дисфункции пищеварительной системы у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии.

Недостаточная научная разработанность представленной проблемы и отсутствие единства взглядов в научных исследованиях, посвященных данной теме, послужили поводом для представленного исследования.

**Цель исследования:** определение роли дисфункции пищеварения в развитии синдрома полиорганной недостаточности у детей и разработка доступного метода мониторинга дисфункции пищеварения в условиях детского отделения реанимации и интенсивной терапии.

**Задачи исследования:**

1. Выявить преобладающие расстройства и группы риска в структуре энтерального повреждения у детей ОРИТ.
2. Установить связь между развитием ИАГ у детей ОРИТ и развитием осложнений, влияющих на прогноз критического состояния.
3. Определить механизмы гемодинамической компенсации и декомпенсации у детей и роль ИАГ в этих процессах.
4. Оценить взаимосвязь ИАГ с развитием СПОН и неблагоприятным прогнозом у детей ОРИТ.
5. Разработать статистическую модель прогнозирования развития ИАГ, выраженности ПОН и вероятности летального исхода.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. В структуре синдрома энтерального повреждения у детей отделений реанимации и интенсивной терапии преобладают тяжелые расстройства в виде непереносимости питания и интраабдоминальной гипертензии, в группе риска находятся пациенты грудного и школьного возраста, имеющие нарушения нутритивного статуса и нестабильную гемодинамику.

2. Развитие интраабдоминальной гипертензии у детей связано с ростом летальности и осложнений, влияющих на прогноз критического состояния.

3. Интраабдоминальная гипертензия приводит к нарушению транспорта кислорода за счёт негативного влияния на гемодинамику, что проявляется снижением ударного индекса и, как следствие доставки кислорода.

4. Уровень интраабдоминального давления взаимосвязан с количеством систем, вовлечённых в синдром полиорганной недостаточности и неблагоприятным прогнозом.

5. Разработанная статистическая модель прогнозирования развития интраабдоминальной гипертензии, выраженности полиорганной недостаточности и вероятности летального исхода дает более высокую точность в сравнении с прототипом, демонстрирует отсутствие отличий между рассчитанной и фактической летальностью, позволяет рассчитать величину интраабдоминального давления.

### **Научная новизна исследования:**

Выявлены преобладающие расстройства и группы риска среди детей с энтеральным повреждением, установлена связь между развитием ИАГ и осложнениями, влияющими на прогноз критического состояния. Впервые установлено, что в группе детей с ожирением чаще развивается ИАГ (41%;  $p=0,03$ ), имеется тенденция к более высоким исходным показателям ИАД, а ИАГ развивается в более короткие сроки по сравнению с пациентами, у которых имеет место нормальный или сниженный нутритивный статус.

Проведены параллели между показателями ИАД и транспортом кислорода при критических состояниях у детей, в доступной литературе таких данных

получено не было. Установлено, что показатели ударного индекса и доставки кислорода определяются не только состоянием гемодинамики и уровнем потребления кислорода, но также и величиной ИАД, а точнее комбинацией указанных факторов.

Полученные данные продемонстрировали достоверное снижение SI и DO<sub>2</sub>I под воздействием ИАД, что свидетельствует о ведущей роли ИАГ в нарушении адаптационных механизмов направленных на компенсацию повышенной потребности в кислороде и гемодинамических нарушений. Нарушение указанных адаптационных механизмов является одним из ключевых звеньев в формировании и выраженности синдрома ПОН.

Впервые установлено, что ИАД является важным предиктором и составляющей частью формирования неблагоприятного прогноза течения критического состояния у детей ( $p < 0,001$ ), в то же время показатели транспорта кислорода не относятся к специфическим маркерам ( $p = 0,1 - 0,07$ ), за исключением SvO<sub>2</sub>.

Разработаны статистические модели, построенные методом послонных персептронов в автоматизированной нейронной сети, которые подтвердили, что сочетание увеличения потребления кислорода и роста тяжести гемодинамических нарушений сопровождается более высокими значениями показателей SI и DO<sub>2</sub>I, а присоединение ИАГ приводит к снижению изучаемых показателей гемодинамики, т.е. способствует срыву компенсаторных процессов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы:**

На основании исследований гемодинамики, транспорта кислорода и функции пищеварения у детей предложен доступный способ прогнозирования ИАГ, разработаны показания к проведению мониторинга ИАД. Разработана модель определения риска развития и выраженности ИАГ у детей, позволяющая проводить оценку функции пищеварения без измерения ИАД, прототип данной модели в литературных источниках не найден. Величина ИАД, рассчитанная с



помощью модели определения риска развития и выраженности ИАГ, имеет выраженную корреляционную взаимосвязь с истинными значениями ИАД ( $r=0,85$ ;  $p<0,001$ ).

Усовершенствованы критерии ПОН путем введения в систему оценки функции пищеварения. Создана новая прогностическая модель оценки витальных функций при критических состояниях у детей и вероятности летального исхода, включающая оценку функции системы пищеварения. Разработка модели оценки системы пищеварения и интеграция её в общую модель оценки витальных функций позволила провести наиболее полную оценку синдрома ПОН и более точно прогнозировать исход заболевания.

Показатели теста чувствительности и специфичности для модели оценки витальных функций при критических состояниях у детей – площадь под кривой, AUC 0,91; для модели оценки риска развития ИАГ у детей – площадь под кривой, AUC 0,94.

#### **Апробация результатов работы:**

Результаты научной работы доложены на Учредительном съезде регионального Северо-Западного отделения ФРА «Сообщество анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада», Санкт-Петербург, 23-26 сентября 2015 г.; на XIII школе-семинаре анестезиологов-реаниматологов Тюменской области «Актуальные проблемы анестезиологии-реаниматологии» Тюмень, 30-31.01.2015 г.; на VIII терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов», мастер-класс «Нутритивная коррекция соматических и хирургических заболеваний», Тюмень, 8-30 октября 2015 г.; на Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки», секция «Анестезиология и реаниматология», Тюмень, 7 апреля 2016 г.; на II школе-семинаре «Нутритивная поддержка в реанимации и интенсивной терапии». Тюмень, 6-8 апреля 2017 г.; на XIV ежегодной школе-семинаре анестезиологов-реаниматологов Тюменской области. Тюмень, 10-11 февраля 2016 г.; на Научно-практической конференции Уральского федерального округа «Питание и здоровье», секция «Нутритивная поддержка в медицине критических состояний», Тюмень, 21-22 июня 2016 г.; на Областной научно-практической конференции «Актуальные проблемы в

педиатрии и неонатологии». Тюмень, 30 марта 2017 г.; на III Школе-семинаре «Нутритивная поддержка в реанимации и интенсивной терапии». Тюмень, 5-7 апреля 2017 г.; на 39 ежегодном конгрессе европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN). 9-12 сентября 2017 г., Гаага. Нидерланды.; на Северо-Западном форуме анестезиологов-реаниматологов «Турнеровские чтения. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста». Санкт-Петербург, 02-04 марта 2017 г.; на V Михельсоновских чтениях. Санкт-Петербург, 7-10 октября 2017 г.

### **Внедрение результатов работы в клиническую практику:**

Результаты, полученные в ходе проведения исследования, внедрены в повседневную практическую работу отделения анестезиологии-реанимации №3, №4 ГБУЗ ТО «ОКБ №1», отделения анестезиологии-реанимации №1 детского стационара ГБУЗ ТО «ОКБ №2». Разработанные прогностические модели рекомендованы к использованию методическим письмом департамента здравоохранения Тюменской области и применяются в учреждениях здравоохранения города Тюмени и юга Тюменской области. Материалы диссертации используются в работе кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР Тюменского государственного медицинского университета.

### **Публикации:**

По материалам работы опубликовано 13 научных работ, из них 3 работы опубликованы в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки России. В зарубежных журналах опубликована 1 работа. Получено 2 патента на изобретение.

### **Структура и объём диссертации:**

Диссертация изложена на 113 страницах, состоит из введения, обзора литературных источников, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка состоящего из 150 источников (в их числе 29 отечественных и 121 зарубежных), 32 таблицы, 8 рисунков.

## ГЛАВА 1

### ОСТРОЕ ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В ПЕДИАТРИИ

#### 1.1. Исторические аспекты и современное состояние проблемы острого энтерального повреждения у больных с синдромом полиорганной недостаточности

Взаимосвязь между дисфункцией пищеварения, развитием ПОН и неблагоприятным прогнозом впервые была установлена в середине прошлого столетия, когда установили возможность миграции кишечных бактерий в системный кровоток при экспериментальном перитоните у лабораторных животных [143]. Несколькими годами позднее было выдвинуто положение о роли повреждения кишечного эпителия в развитии ПОН [133].

Длительное время считалось, что эндотоксемия и транслокация бактерий из пищеварительной системы во время гипоксии и шока являются основными факторами риска развития прогрессирующей ПОН, приводящими к летальному исходу при любом критическом состоянии. Выдвинутое положение объясняло, почему при развитии ПОН страдают органы, не подвергающиеся прямому воздействию повреждающего фактора, и могут отсутствовать морфологические доказательства инфекции [40; 47; 57; 142]. В настоящее время заинтересованность дистантных органов при дисфункции ЖКТ и роль локального кишечного неблагополучия в формировании глобального неблагоприятного исхода является предметом пристального изучения intensivists и физиологов [94; 118; 145].

К концу прошлого столетия было накоплено достаточное количество экспериментальных и клинических работ, демонстрирующих наличие повышенной проницаемости кишечной стенки при критических состояниях и их взаимосвязь с нарушением кровообращения и гипоксией [40; 46; 101]. Между тем, ряд научных исследований демонстрировал наличие повышенной кишечной проницаемости в отсутствии гипоксии и гемодинамических расстройств, при

локальных нарушениях кровообращения, а также показывал отсутствие связи между повышенной кишечной проницаемостью и инфекционными осложнениями, что само по себе наводило на мысль об индивидуальности данного явления у каждого пациента или, по крайней мере, в различных нозологических группах. Тем не менее, остается много дискуссионных вопросов [87; 88; 100; 137].

Наличие эндотоксемии и транслокации кишечных бактерий в ситуациях, связанных с системным нарушением тканевого кровотока, впервые было продемонстрировано на лабораторных животных. В последующем аналогичные данные были получены в клинических исследованиях. Бактериemia и эндотоксемия обнаруживались в половине случаев, связанных с развитием гипоксии и шока, причём эта закономерность встречалась практически одинаково как у людей, так и лабораторных животных [41; 50; 62; 87; 146]. Между тем, результаты проводимых исследований были весьма противоречивыми. Ряд авторов отмечали, что развитие ПОН не всегда сопровождалось повышением кишечной проницаемости. В то же время, повышенная проницаемость кишечной стенки не всегда была связана с развитием ПОН [70; 87; 88].

Такая же закономерность прослеживалась и при изучении транслокации кишечной микрофлоры и эндотоксемии, развитие которых не всегда сопровождалось развитием ПОН. С другой стороны, при ее развитии не всегда имелись доказательства наличия эндотоксемии или бактериальной транслокации. Следует отметить, что наиболее поздние исследования, посвященные этой теме датируются 80-ми годами прошлого века, что подчеркивает необходимость проведения исследований в этой области на более современном уровне [50; 62].

В целом, взаимосвязь между развитием ПОН и перенесённой гипоксией является доказанным фактом, но, в то же время, взаимосвязь этих событий с развитием повреждения кишечной стенки всегда представлялась весьма сложной и неопределённой. Многие авторы склонялись к мнению, что в патогенезе ПОН важную роль играет развитие реперфузионного повреждения ворсинчатого

слоя эпителия кишечной стенки, а эндотоксемию и бактериальную транслокацию следует рассматривать как проявления синдрома ПОН, а не как его причину [123].

Развитие повышенной кишечной проницаемости, эндотоксемии и транслокации хотя и наблюдалось чаще при шоковых состояниях, в целом не связывали с расстройствами гемодинамики. При моделировании системного воспалительного ответа в лабораторных условиях повреждение эпителия кишечной ворсины развивалось в ответ на первичное повреждение, не зависимо от степени гемодинамических расстройств. В то же время, большинство экспериментальных исследований того времени были выполнены на лабораторных животных, данные, полученные на людях, были немногочисленны и противоречивы [36; 69; 78; 93; 109].

На сегодняшний день известно, что ЖКТ является системой, выполняющей различные функции. Сложная организация и многообразие выполняемых задач создают определённые проблемы с измерением степени функциональной и морфологической состоятельности ЖКТ или выраженности нарушения его функции, так же отсутствует единая система оценки функций пищеварения, в частности, с использованием параметров гомеостаза других органов, например, сердечно-сосудистой системы: АД, частоты дыхания или пульса, сатурации [15; 29; 42; 121; 128]. Единственной общепринятой мерой адекватности функционирования системы пищеварения признана переносимость питания, но и эта мера в полном объёме не отражает степень нарушения функции пищеварения.

Современное состояние проблемы дисфункции пищеварения у пациентов отделений интенсивной терапии наиболее подробно описано в руководстве рабочей группы по абдоминальным проблемам Европейского общества интенсивной терапии, но имеются также и масштабные Российские исследования [15; 29; 74]. Проанализировав значительное количество источников, рабочая группа пришла к выводу, что на современном этапе проблема желудочно-кишечных расстройств во многом остаётся не изученной и недостаточно освещённой. В результате чего «стратегии лечения желудочно-кишечных

расстройств базируются на субъективном мнении врача, а не на достоверных доказательствах» [74]. Рабочей группой отмечено отсутствие общепринятых критериев дисфункции пищеварения у пациентов интенсивной терапии, а так же и отсутствие оценки состоятельности самой системы в структуре ПОН при большинстве критических состояний и заболеваний [44; 74;].

На сегодняшний день перед исследователями по-прежнему актуальной остается задача систематизации и оценки всех проявлений расстройств пищеварительной функции у критически больных пациентов, а также дальнейшая разработка и усовершенствование критериев дисфункции пищеварения, а возможно, и дополнение полученными данными описаний структуры ПОН. Таким образом, многолетние экспериментальные и клинические исследования позволили установить наличие тесной взаимосвязи между повреждением системы пищеварения и развитием ПОН, что сопровождалось более низкой выживаемостью при критических состояниях, однако природа этой взаимосвязи оказалась весьма сложной и осталась недостаточно изученной [86; 92; 150]. На современном этапе развития медицинской науки ЖКТ по-прежнему является предметом дискуссий и пристального изучения, а проблема дисфункции пищеварения остаётся малоизученной и недостаточно освещённой. В практической медицине отмечается дефицит знаний и заинтересованности практических врачей в решении данной проблемы.

## **1.2. Проблема интраабдоминальной гипертензии у пациентов интенсивной терапии**

Интраабдоминальная гипертензия часто встречается у пациентов ОРИТ [19; 98; 126]. Частота данного осложнения варьирует в различных публикациях от 1,5 до 40% и выше [90; 126; 127]. По данным Б.Р. Гельфанда распространённость интраабдоминальной гипертензии составляет 54% у пациентов терапевтического профиля и 65% у хирургических пациентов. При этом у 8,5% пациентов с ИАГ развивается абдоминальный компартмент синдром [19; 144].

Последствия развития ИАГ катастрофичны, особенно при развитии абдоминального компартмент синдрома, и чаще всего ассоциируются с низкой выживаемостью [6; 79; 81; 90]. Негативное воздействие ИАГ реализуется за счёт прямого негативного влияния повышенного ИАД на различные органы и структуры организма. При повышении ИАД происходит снижение венозного возврата к сердцу и повышается его работа, увеличивается степень внутрилёгочного шунтирования и лёгочное сопротивление, увеличивается внутричерепное давление, снижается фильтрационный градиент почек. Эти и многие другие нарушения приводят к нарастанию ПОН и более низкой выживаемости [37]. Тем не менее, развитие синдрома ИАГ всегда вторично по отношению к развитию критического состояния. На сегодняшний день нет работ, которые бы установили причинно-следственные связи между основным заболеванием, повышением ИАД и развитием ПОН.

В работе A. Reintam et al была продемонстрирована более низкая выживаемость в группе вторичной ИАГ [75]. Рост летальности при развитии ИАГ у терапевтических пациентов, с одной стороны, может быть обусловлен более выраженными системными нарушениями, вызванными основным заболеванием, с другой стороны, это может быть обусловлено отсутствием хирургического лечения ИАГ. Декомпрессионная лапаростомия на сегодняшний день признана единственным эффективным методом лечения ИАГ, когда консервативная терапия не эффективна [90; 99]. При этом декомпрессионная лапаростомия практически не выполняется у терапевтических пациентов.

Выраженное негативное влияние ИАГ на выживаемость критически больных пациентов привело к созданию Всемирного общества абдоминального компартмент-синдрома (WSACS), которое было организовано в 2007 году. Группой экспертов WSACS были разработаны основные стратегии диагностики и лечения ИАГ [90]. Тем не менее, эта проблема по-прежнему остаётся недостаточно освещённой не только в России, но и в странах Европы и Азии.

В работе Kaussen et al. [126] приводятся данные опроса, проведённого среди врачей анестезиологов и хирургов Германии, в результате чего было установлено, что только 24% опрошенных специалистов регулярно интересуются проблемой ИАГ. При этом измеряют ИАД 74% респондентов, 56% из которых его оценивают только при наличии показаний [126]. В исследовании Steven G. Strang, установлено, что 96% больниц Голландии регулярно измеряют ИАД, но лишь 77% проводят измерения чаще 1 раза в сутки [127]. Низкая осведомлённость о проблеме ИАГ была отмечена в исследованиях, проведённых в Китае [138]. Только 24% врачей ОРИТ имели представления о факторах риска развития ИАГ, 86% не ориентировались в ее критериях, 75% не владели методикой измерения ИАД. При этом частота ее развития в Китайских клиниках достигала 36% [138].

Недостаточное восприятие проблемы медицинским персоналом не ограничивается ИАГ, а распространяется на все проявления желудочно-кишечных расстройств. Так, национальный опрос Французских врачей ОРИТ показал, что 77% врачей недооценивают частоту развития запоров в отделении реанимации, почти половина опрошенных считают, что развитие пареза кишечника не влияет на летальность. Только 7% респондентов заявляли о наличии протоколов лечения пареза кишечника, а 62% начинают лечение кишечной дисфункции только на 6-е сутки пребывания в реанимации [54; 66].

Изучение проблемы желудочно-кишечных расстройств, и в частности ИАГ на современном этапе сопряжено с рядом проблем. На сегодняшний день нет достоверных доказательств, позволяющих ответить на вопрос, вызвана ли тяжесть состояния ИАГ или она развилась на фоне более тяжёлого течения основного заболевания. Решение данной задачи не может быть реализовано с помощью исследований, в основе которых лежит стандартное тестирование гипотез. Основными проблемами изучения взаимосвязей тяжести состояния и развития ИАГ являются: невозможность создания однородной когорты пациентов интенсивной терапии, многофакторность взаимосвязей, необходимость



динамической оценки связей. Эти и многие другие причины приводят к тому, что проблема ИАГ остаётся недостаточно изученной.

### **1.3. Дисфункция миокарда при критических состояниях и её взаимосвязь с повреждением кишечной стенки**

Развитие дисфункции миокарда отмечается при различных критических состояниях, но наиболее часто, за исключением кардиологических пациентов, встречается у пациентов с септическим шоком [108; 106; 135; 149]. Распространённость дисфункции миокарда при сепсисе, по данным Céline Gonzalez C. et all. составляет 32-64% [122]. Снижение фракции выброса и развитие кардиогенного шока, как правило, связаны с увеличением постнагрузки и уменьшением сократимости миокарда [97; 106]. Причины развития дисфункции миокарда достоверно не установлены, но некоторые авторы отмечают высокую значимость иммунитета в развитии миокардиальной дисфункции. В работе Keyvan Razazi et all (2016) были выделены основные факторы врождённого иммунитета и установлена их взаимосвязь с развитием дисфункции миокарда при септическом шоке [106].

Установлено, что развитие дисфункции миокарда при сепсисе, как бы это ни казалось парадоксальным, не сопровождается повышением летальности. Напротив, в некоторых работах установлена более высокая летальность у пациентов с повышенной фракцией выброса [35; 96; 120]. Результаты последних исследований показывают, что летальность при септическом шоке не имеет тесной причинно-следственной связи с декомпенсацией сердечной деятельности, и вопрос, чем она обусловлена, остаётся открытым [37; 64; 105]. Большинство авторов признают в качестве основной причины неблагоприятных исходов развитие ПОН, наиболее распространённой причиной которой является повреждение системы пищеварения [38; 39; 124].

Систематизация результатов клинических и экспериментальных работ последних лет позволяет по-новому взглянуть на патофизиологию септического

шока и многие другие критические состояния. Ряд исследований, посвященных выживаемости при критических состояниях, демонстрируют её снижение при перегрузке жидкостью и развитии синдрома капиллярной утечки [49; 51; 117; 132; 140; 148]. Также установлено, что эти же самые факторы связаны и с повышением ИАД, и развитием абдоминального компартмент-синдрома [53]. Нами не найдено работ, которые бы связали повышение ИАД, показатели работы сердца и летальность.

Результаты исследований, посвященных заместительной почечной терапии при септическом шоке, во многом противоречивы, но этот вопрос никто не рассматривал с позиции уровня ИАД, хотя имеются основания полагать, что именно развитие ИАГ является частой причиной острой почечной недостаточности при септическом шоке [31; 55; 131].

Механизмы развития септического шока на сегодняшний день остаются предметом многочисленных исследований. Описано, но не объяснено многообразие гемодинамических вариантов септического шока. Не изучена роль ИАГ в патофизиологии септического шока и других состояний. Не вполне понятны механизмы развития изменений кислородного транспорта при септическом шоке [55; 136]. В некоторых работах отмечается отсутствие отличий в доставке кислорода при тяжёлом сепсисе и септическом шоке, но эти исследования немногочисленны [20]. Ряд исследователей отмечают улучшение сердечной функции и повышение выживаемости при воздействии на механизмы регуляции G-белка, аденилатциклазу и уротининэргическую систему [45; 82].

При объединении результатов ряда клинических работ напрашивается вывод, что повышение выживаемости может происходить за счёт воздействия на функцию ЖКТ, а стабилизация функции миокарда может произойти вторично, так как дисфункция кровообращения не всегда связана с неблагоприятным прогнозом [102; 111; 125; 147]. Клинические исследования, посвященные изменениям транспорта кислорода при повышении ИАД, не проводились.

Развитие повреждения кишечной стенки и её взаимосвязь с развитием шока можно проследить в ряде экспериментальных работ, проведённых на различных лабораторных животных. Так, в экспериментальной работе Matthias Jacquet-Lagrèze et al. было описано развитие микроциркуляторных изменений в кишечной стенке в ответ на первичное повреждение, а развитие гемодинамических изменений происходило отсрочено, и, вероятно, вторично по отношению к микроциркуляторным расстройствам в кишечной стенке [77]. Этот факт наводит на мысль, что развитие желудочно-кишечных расстройств играет не последнюю роль в развитии шока при различных критических состояниях.

Подтверждением данной гипотезы могут быть экспериментальные работы, изучающие влияние  $\beta$ -блокаторов на гемодинамику и выживаемость при септическом шоке. В ряде экспериментальных исследований было отмечено положительное влияние  $\beta$ -блокаторов на выживаемость различных лабораторных животных при экспериментальном септическом шоке. При этом не отмечалось значительных изменений сердечного индекса и доставки кислорода, а положительный эффект достигался за счёт улучшения микроциркуляторных показателей [71; 95].

В эксперименте Matthias Jacquet-Lagrèze et al. 2015, посвящённом изучению влияния эсмолола на гемодинамику при экспериментальном септическом шоке у свиней, было показано значительное увеличение кровообращения в ворсинчатом эпителии кишечной стенке в группе эсмолола. Воздействие  $\beta$ -блокатора сопровождалось некоторым снижением сердечного индекса и доставки кислорода, но, в то же время, было отмечено положительное влияние на микроциркуляцию и воспалительный ответ. Авторы пришли к выводу, что снижение летальности в группе  $\beta$ -блокаторов было обусловлено улучшением кровоснабжения кишечной стенки. Механизм данного явления на современном этапе ещё не изучен [77]. Также при оценке эффектов эсмолола при экспериментальном септическом шоке у крыс было отмечено меньшая концентрация медиаторов воспаления в мезентериальной кровотоке в группе

эсмолола. Данное экспериментальное исследование так же продемонстрировало положительный эффект  $\beta$ -блокаторов на кровоснабжение кишечника и выживаемость [48]. В экспериментальной работе Chaojie Wei 2016, изучающей влияние селективного  $\beta$ -блокатора ивабрадина на гемодинамику при септическом шоке, не отмечено различий в гемодинамических показателях, помимо снижения частоты сердечных сокращений. Однако было констатировано благоприятное воздействие на систему пищеварения и выживаемость [91].

Результаты опубликованных в последние годы исследований проводят параллели между дисфункцией ЖКТ и развитием гемодинамических изменений при многих критических состояниях, в особенности при септическом шоке, но не указывают на тесноту этих связей. Механизмы воздействия повреждения кишечной стенки на гемодинамику до конца не изучены. Возможно, развитие микроциркуляторных изменений происходит при первичном повреждении, а развитие гемодинамических расстройств, и, в частности, дисфункции миокарда, происходит в результате снижения венозного возврата и повышения постнагрузки, которые могут быть следствием пареза кишечника и роста ИАД. Эту взаимосвязь предстоит установить или опровергнуть в будущем.

#### **1.4. Дисфункция пищеварения при критических состояниях в педиатрической практике**

Система пищеварения у детей имеет ряд отличий от взрослых. При рождении и на протяжении первых трёх лет жизни в ЖКТ ребёнка происходит целый ряд адаптивных процессов, в результате которых система пищеварения приспособливается к внешней среде. Одной из важных особенностей системы пищеварения у детей является не полностью сформированный тип кровообращения. Также имеет место постоянно меняющийся микробиоциноз кишечника, слабость и незрелость ферментативных и иммунных систем, что важно также и при оценке качества жизни и в диагностике состояний, казалось бы, не связанных напрямую с ЖКТ [11; 25; 27; 63; 73]. Все эти особенности предрасполагают к кишечным расстройствам, инфекциям и заболеваниям.

Учитывая, что проблема желудочно-кишечных расстройств довольно широко распространена в ОРИТ взрослых, в детских отделениях интенсивной терапии эта проблема также должна присутствовать, по крайней мере, не реже чем у взрослых. Тем не менее, в работах, посвященных проблеме ПОН у детей, системе пищеварения отводится далеко не первое место, она даже не включена в систему оценки ПОН у детей [80; 104; 113; 141]. К сожалению, в реальной клинической практике сталкиваться с проблемой дисфункции пищеварения приходится значительно чаще, чем это отражено в медицинской литературе. Основываясь на наблюдательных исследованиях можно сказать, что у критически больных детей особенно актуальна проблема пареза кишечника а, следовательно, и проблема ИАГ [3; 13; 22; 23; 24; 28].

На сегодняшний день проблеме дисфункции пищеварения в педиатрической реанимации и интенсивной терапии уделяется мало внимания. Причины, в целом, те же, что и у взрослых: отсутствие адекватной меры нормального функционирования ЖКТ, настороженности и признания проблемы со стороны врачей интенсивной терапии, что приводит к отсутствию должного внимания и со стороны исследователей. В современной литературе отсутствует как определение, так и классификация недостаточности пищеварения у детей, находящихся в критическом состоянии. Несмотря на то, что ИАГ сопровождает более чем 50% летальных исходов, вопрос, какой уровень ИАД принимать за ИАГ в педиатрии остаётся дискуссионным [83; 110]. Вместе с тем, последствия ИАГ у детей считаются более катастрофическими по сравнению с взрослыми, а эффективные методы терапии ещё не выработаны [90].

Не смотря на то, что проблема желудочно-кишечных расстройств у критически больных педиатрических пациентов изучена недостаточно, в литературе можно найти ряд косвенных доказательств значимости этой проблемы. В публикациях, посвященных вопросам септического шока у детей, признаётся факт низкой выживаемости пациентов при развитии септической дисфункции миокарда [84; 107; 139; 149]. Ее взаимосвязь с развитием пареза

кишечника и интраабдоминальной гипертензией у детей не изучалась, но в ряде исследований, посвящённых септической дисфункции миокарда у взрослых не отмечено снижения выживаемости [64; 106; 122]. В то же время многими авторами признаётся роль ПОН как одной из основных причин низкой выживаемости в отделениях интенсивной терапии [103; 119; 129].

В исследовании Mtaweh H. et all, посвящённом изучению синдрома ПОН у детей, развившегося на фоне утопления, было отмечено развитие ее в более тяжелой форме и более низкая выживаемость в группе детей, поступивших в состоянии циркуляторного ареста по сравнению с респираторным. При детальном рассмотрении данной работы можно отметить, что в структуре синдрома ПОН у пациентов с циркуляторным арестом, кардиоваскулярная дисфункция встречалась реже, чем у пациентов с респираторным арестом, при этом летальность в этой группе была значительно ниже [114]. Не исключено, что летальность в группе пациентов с циркуляторным арестом была обусловлена более частым развитием ИАГ. Сопоставляя результаты этого исследования с экспериментальными данными можно прийти к выводу, что пациенты в группе циркуляторного ареста имеют исходно более выраженное повреждение, а частота и выраженность дисфункции пищеварения в этой группе должны быть представлены в более тяжелой степени, что не отрицают и авторы [114].

Шкала PELOD, по которой проводится оценка синдрома ПОН в большинстве исследований, посвященных критическим состояниям в педиатрии, имеет недостаточную чувствительность к расстройствам пищеварительной системы. Не придают значимости оценке функции ЖКТ и ее восстановлению и в настоящее время: основные стратегии направлены, как правило, на экстракорпоральные методики, антицитокиновую и антиоксидантную терапию, в том числе, направленную на нормализацию транспорта кислорода [9; 43; 85; 116]. По-видимому, в связи с этим и в исследовании Mtaweh H. et all не были учтены все проявления расстройств пищеварения, а именно ИАГ [114]. Низкая выживаемость в группе детей, поступивших в состоянии остановки

кровообращения, вполне могла быть обусловлена и более выраженными расстройствами со стороны ЖКТ с учетом низкой осведомленности клиницистов в проблеме ИАГ среди критически больных пациентов, низкой настороженности врачей в отношении расстройств пищеварения у пациентов интенсивной терапии, в том числе и детей.

В России в изучении функции пищеварения у детей и ее влияния на выживаемость и результаты лечения в ОРИТ также существует хорошая научная школа. В частности, идут активные исследования в области сепсиса, в генезе развития которого часто заинтересована система пищеварения. Важное значение сегодня придается геномной медицине и персонализированной терапии сепсиса у детей [10], предикторам развития ПОН [5] и различным методикам восстановления целостности кишечной стенки и коррекции микробиоценоза ЖКТ у детей [7; 12; 16; 17; 18]. Ведутся экспериментальные исследования по изучению сепсиса и формированию ПОН [8; 21].

Важность проблемы диагностики нутритивного статуса и состояния системы пищеварения у детей, находящихся в ОРИТ подчеркивает Александрович Ю.С. с соавт. [1], обращая внимание на то, что рутинная оценка питания у детей проводится редко, т. к. для этого нет простого и соответствующим образом подтвержденного метода. Постоянная практика по определению группы риска детей с недостаточностью питания, по мнению авторов, может быть очень субъективной, так как зависит от интерпретации антропометрических данных, данных клинического обследования, а также знаний врача-педиатра, анестезиолога-реаниматолога или диетолога. И не смотря на то, что тяжелые случаи истощения относительно легко распознаются, выявление детей с легким или умеренным нутритивным дефицитом или с риском возникновения этого состояния очень важно. Авторы указывают также на важность скрининговых исследований.

Не смотря на обилие исследований нутритивной недостаточности у детей, проводящихся в Российских клиниках, проблеме формирования полиорганной

дисфункции в аспекте диагностики нарушений функции пищеварения и расстройств гемодинамики нами не найдено не смотря на то, что болезни органов пищеварения являются наиболее распространенными заболеваниями детского возраста. По данным эпидемиологических исследований, их регистрируют у 15-75% детей [4]. Активно обсуждается состояние кишечной микробиоты и ее вклад в функциональные нарушения системы пищеварения у пациентов детского возраста [26], между тем данные исследования не касаются критических состояний у детей.

Таким образом, проблема дисфункции пищеварения в детских ОРИТ в доступной нам литературе представлена не достаточно полно, много противоречий и неоднозначных толкований патогенеза развития ПОН у детей, а, следовательно, и основных методов интенсивной терапии. Опираясь на полученные данные с учетом анатомо-физиологических особенностей ребенка, в частности, его пищеварительной системы, можно сделать заключение, что проблема дисфункции пищеварения при критических состояниях у детей требует дальнейших исследований.

### **Резюме:**

Проблема острого энтерального повреждения является важной и, не смотря на развитие медицинской науки и практики, не достаточно изученной. Особенно это касается исследований в педиатрических многопрофильных ОРИТ. Вопросы ИАГ в медицинской литературе освещены более широко, но, в основном, это относится к взрослым хирургическим пациентам. Ряд экспериментальных работ, демонстрирующих взаимосвязь между повреждением кишечного эпителия и развитием гемодинамических изменений, проводились на животных и не представлены в виде исследований или наблюдений из реальной клинической практики. Оценки влияния пареза кишечника и повышения ИАД на функцию миокарда и транспорт кислорода, а также и в целом на формирование полиорганной недостаточности, не проводилось. Изучение этих механизмов позволит создать более полное понимание патофизиологии критических состояний и позволит выработать новые подходы к терапии ПОН у детей, что подтверждает актуальность диссертационного исследования.



## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн исследования

Исследование осуществлялось в два этапа. На первом этапе проводился набор материала с целью определения взаимосвязи изучаемых показателей и построения статистической модели. Данный этап работы проводился на базе отделения анестезиологии-реанимации №1 детского стационара ГБУЗ ТО «ОКБ №2» г. Тюмени в 2013-2014 г. Второй этап исследования включал набор материала для оценки валидности и работоспособности полученной статистической модели. Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии-реанимации №3 ГБУЗ ТО «ОКБ №1» г. Тюмени в 2015 и 2016 г. На проводимое исследование получено согласие этического комитета Тюменского государственного медицинского университета, а также исследование было согласовано с этическими комитетами стационаров.

Критерии включения: в исследование были включены все пациенты, поступившие в отделение анестезиологии-реанимации с признаками дисфункции хотя бы 1 системы.

Критерии исключения: пребывание в отделении анестезиологии-реанимации менее 1 суток (при благоприятном исходе заболевания).

На первом этапе исследования сбор материала проводился в соответствии с разработанным протоколом каждые 24 часа до 15-х суток пребывания ребёнка в отделении реанимации. В дальнейшем сбор материала осуществлялся каждые 48 часов до 30-х суток пребывания в отделении. Пациенты выбывали из исследования по мере выписки из ОРИТ, достижения времени пребывания в отделении 30 суток или наступления летального исхода. Всего на первом этапе исследования было выполнено 176 наблюдений у 63 пациентов.

Разработанный на первом этапе метод оценки витальных функций был внедрён в клиническую практику ОРИТ, где проходил второй этап исследования. Оценка пациентов проводилась в соответствии с разработанным протоколом, в течение первого часа от момента поступления ребёнка в отделение. В последующем проведение оценки осуществлялось каждые 12-24 часа, в зависимости от первичного результата, на протяжении 3 суток пребывания ребёнка в отделении. На этапе проверки работоспособности модели в исследование включено 503 пациента. Дизайн исследования: проспективное, двух-центровое, обсервационное, динамическое, продольное. Структура исследования: перекрёстное (cross-over design) исследование в связанных группах.

## 2.2. Характеристика пациентов

Средний возраст пациентов составил 2 года (от 1 месяца до 17 лет). Среди всех детей мальчиков было 56%, девочек 44%. Различий по полу и возрасту на этапах исследования не было. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту и полу на первом и втором этапах исследования

Показатели	Этапы исследования		Уровень значимости (p)
	1 этап (n-63)	2 этап (n-503)	
Возраст, лет	2 [0,5; 7,0]	2 [0,6; 6,0]	0,58
Пол (мужской/женский), %	60/40	51/49	0,21

В соответствии с требованием максимальной применимости к генеральной совокупности пациентов ОРИТ профиль основного заболевания в исследуемой когорте был разнообразным. Среди всех заболеваний на первом и втором этапе исследования преобладали дети с заболеваниями органов дыхания (38%), реже – ЦНС (15%), также были дети с травмами, отравлениями и другими последствиями воздействия внешних причин (11%). Профиль основного заболевания на первом

и втором этапе имел различия по некоторым заболеваниям: на первом этапе преобладали пациенты с хирургическими заболеваниями системы пищеварения, на втором были заболевания органов дыхания, третье принадлежало травмам, отравлениям и другим внешним воздействиям. Второй этап отличался преобладанием заболеваний органов дыхания, на втором месте были заболевания нервной системы, на третьем находились заболевания эндокринной системы и аллергические заболевания. Таким образом, были представлены максимально полиморфные группы, что располагало к наибольшему охвату анализом всей популяции пациентов с критическими состояниями. В рамках работы было запланировано исследование в разнородных группах, поэтому коррекции в подборе пациентов не проводилось. Распределение пациентов по профилю основного заболевания представлено в табл. 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов в соответствии с профилем основного заболевания на различных этапах исследования

Профиль основного заболевания	Этапы исследования и % пациентов с различными заболеваниями		Уровень значимости (p)
	1 этап (n=63)	2 этап (n=503)	
Хирургические заболевания системы пищеварения	49	0	<0,0001
Заболевания органов дыхания	24	40	0,013
Травмы, отравления и другие внешние воздействия	14	8	0,11
Заболевания мочеполовой системы	8	4	0,14
Инфекционные заболевания мягких тканей и опорно-двигательного аппарата	5	0	<0,0001
Множественные врождённые пороки развития	0	7	<0,0001
Заболевания нервной системы	0	17	<0,0001
Заболевания эндокринной системы и аллергические заболевания.	0	13	<0,0001

Заболевания системы кровообращения	0	4	<0,0001
Онкологические и онкогематологические заболевания	0	5	<0,0001
Заболевания органов пищеварения не хирургического профиля	0	2	<0,0001

На этапах исследования была изучена структура ПОН, имевшая место в первом случае в 64%, во втором – в 46%. На первом этапе преобладала недостаточность пищеварения (72%), на втором месте была дыхательная недостаточность (34%), на третьем – нарушения гемодинамики (32%). На втором этапе представленность ПОН была иной и несла статистически значимые отличия по доминирующей в дисфункции системе. Так, на первом месте находилась дыхательная недостаточность (58%;  $p=0,0003$ ), на втором – церебральная (кома с оценкой по шкале ком Глазго 7 и менее баллов), у 34% детей. На третьем были нарушения гемодинамики, их представленность не отличалась от первого этапа исследования (29%;  $p=0,6$ ). Четвертое место занимала недостаточность пищеварения (27%, что значительно реже, чем на первом этапе,  $p<0,0001$ ). Вместе с тем, лидирующими в ПОН как на первом, так и на втором этапе были одни и те же системы – дыхательная, пищеварительная, система гемодинамики. Отличия коснулись лишь центральной нервной системы.

Не смотря на разнородность групп, пациенты имели одинаковую оценку по шкале PELOD – 7,4 и 8 баллов ( $p=0,8$ ). Летальность в группах также не несла статистически значимых отличий и составляла на первом этапе исследования 9,5%, на втором – 9,7% ( $p=0,95$ ), табл. 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по частоте, структуре и тяжести ПОН на разных этапах исследования

Показатели ПОН	Этапы исследования		Уровень значимости (p)
	1 этап (n=63)	2 этап (n=503)	
Недостаточность системы пищеварения, %	72	27	<0,0001
Дыхательная недостаточность, %	34	58	0,0003
Нарушения гемодинамики, %	32	29	0,6
ОПН, %	30	10	<0,0001
Нарушения функции печени, %	16	8	0,03
Кома с оценкой 7 и менее баллов, %	12	34	0,0004
Дисфункция 2 и более систем	64	46	0,007
Оценка по шкале PELOD, баллы	7,4	8	0,8
Летальность, %	9,5	9,7	0,95

### 2.3. Методы исследования

При проведении исследования использовались общеклинические, лабораторные и инструментальные методы. Стандартные клинические показатели: артериальное давление, сатурация, частота дыхания и пульса, кривая ЭКГ оценивались с помощью прикроватных мониторов пациента Philips IntelliVue MP4 и Schiller Argus LCM. Антропометрические показатели у младенцев измерялись при помощи электронных весов «Саша» Massa-K и сантиметровой ленты. У детей старшего возраста масса тела вычислялась с помощью центильных таблиц, рост измерялся с помощью сантиметровой ленты. Площадь поверхности тела вычислялась по формуле Мостеллера. Клиническое и биохимическое исследование крови производилось в экспресс-лаборатории на стандартном лабораторном оборудовании. Общеклинические исследования уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитарная формула определялись на автоматическом гематологическом анализаторе Medonik Boule Medical. Биохимические исследования выполнялись на автоматическом анализаторе Cobas (Roche, Швейцария). Исследование газового состава крови и кислотно-основного состояния проводилось на анализаторе критических

состояний Cobasb221 (Roche, Швейцария). Инструментальное обследование включало определение показателей центральной гемодинамики методом измерения трансаортального потока с помощью непрерывного волнового Допплера. Исследование осуществлялось непосредственно автором с помощью неинвазивного монитора гемодинамики Uscom.

### 2.3.1. Оценка функции центральной нервной системы

У детей с нормальными показателями нервно-психического развития до момента поступления в отделение реанимации, функция ЦНС оценивалась с помощью педиатрической шкалы комы. При проведении оценки учитывалось открывание глаз, вербальная реакция и двигательный ответ. Большое внимание уделялось реакции ребенка на осмотр, ориентации его в пространстве и двигательной активности, при этом оценка отличалась у ребенка, умеющего и не умеющего говорить. Градация степени тяжести комы проводилась в соответствии с возрастными рекомендациями (табл. 4). У детей с исходными отклонениями ментального статуса и задержкой нервно-психического развития фиксировалось наличие данных отклонений, оценка по шкале ком не проводилась, использовались выписки из амбулаторных карт пациентов.

Таблица 4 – Шкала комы для детей (модификация шкалы комы Глазго, шкалы комы Аделаиды, педиатрической шкалы комы), [67]

Параметры оценки		Баллы
Открывание глаз		
Спонтанное		4
В ответ на вербальную стимуляцию		3
В ответ на болевую стимуляцию		2
Нет		1
Наилучшая вербальная реакция		
<i>Ребёнок умеющий говорить</i>	<i>Ребёнок не умеющий говорить</i>	
Улыбается, сохранена ориентировочная реакция на звуки,	Ориентирован, доступен речевому контакту	5

следит глазами за предметами, реагирует на окружающих		
Плачет, но ребенка можно успокоить; неадекватно реагирует на окружающих	Дезориентирован, но доступен речевому контакту	4
Плачет, при этом ребенка не всегда можно успокоить; стонет, издает отдельные звуки	Произносит бессвязные слова	3
Непрерывно плачет, беспокоен, повышенно чувствителен к раздражителям	Произносит отдельные звуки	2
Нет вербальных реакций	Нет вербальных реакций	1
Наилучший двигательный ответ		
Выполняет команды		6
Локализует источник боли		5
Отдергивает конечности при болевой стимуляции		4
Тоническое сгибание (декортикационная ригидность)		3
Тоническое разгибание (децеребрационная ригидность)		2
Нет реакции на боль		1

### 2.3.2. Оценка функции дыхания

Для оценки функции дыхания проводилось определение индекса  $PaO_2/FiO_2$  или  $SpO_2/FiO_2$  в случаях, когда определение артериального  $PaO_2$  было не возможно. Так же учитывался уровень  $pCO_2$ , потребность в протезировании функции дыхания и потребность в кислороде [130]. Градация степени тяжести дыхательных расстройств осуществлялась в соответствии с Берлинскими критериям ОРДС от 2012 года с учётом рекомендаций для использования у детей [115]. В соответствии с результатами работы согласительной комиссии Берлинские критерии постановки диагноза ОРДС следующие:

1. Временной интервал: возникновение синдрома (новые симптомы или усугубление симптомов поражения легких) в пределах одной недели от момента действия известного причинного фактора.

2. Визуализация органов грудной клетки: двусторонние затемнения, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом, узлами.

3. Механизм отёка: дыхательную недостаточность нельзя объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Если факторов риска сердечной недостаточности нет, необходимы дополнительные исследования, прежде всего эхокардиография.

4. Нарушение оксигенации (гипоксемия):

4.1. Легкая:  $200 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300$  при ПДКВ или CPAP  $\geq 5$  см вод.ст.

4.2. Умеренная:  $100 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200$  при ПДКВ или CPAP  $\geq 5$  см вод.ст.

4.3. Тяжелая:  $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  при ПДКВ или CPAP  $\geq 5$  см вод.ст.

### **2.3.3. Оценка функции кровообращения**

Для оценки функции кровообращения использовался комплекс клинических инструментальных и лабораторных показателей. Учитывались показатели артериального давления, частоты пульса, времени наполнения капилляров, уровня лактата, а так же потребность в вазопрессорах. Градация тяжести гемодинамических нарушений осуществлялась согласно критериям шкалы SOFA, и оценивалась в баллах от 0 до 3. При этом интерпретация показателей артериального давления осуществлялась в соответствии с возрастными особенностями ребёнка. Оценка 0 баллов соответствовала нормальным возрастным показателям системы кровообращения. Оценка 1 балл свидетельствовала о наличии гемодинамических расстройств и соответствовала критериям «тёплого» шока, оценка 2 балла присутствовала у пациентов с холодным шоком, а 3 балла соответствовала критериям рефрактерного шока [52; 58].



### 2.3.4. Оценка показателей центральной гемодинамики и транспорта кислорода

Оценка показателей центральной гемодинамики и доставка кислорода оценивались с помощью ультразвукового монитора Uscom. Для определения расчётных показателей в интерфейс монитора вводились антропометрические данные, показатель уровня гемоглобина, полученный на лабораторном оборудовании, показатели артериального давления и сатурации крови, измеренные с помощью прикроватного монитора пациента. Для расчёта транспорта кислорода использовались данные кислотно-щелочного и газового состава артериальной и венозной крови, полученные на лабораторном оборудовании. Показатель потребления кислорода рассчитывался с помощью уравнения Фика [2]. Измеряемые параметры центральной гемодинамики и транспорта кислорода представлены в табл. 5.

Таблица 5 – Показатели транспорта кислорода и единицы измерения

Обозначения	Параметры	Единицы измерения
CI	Сердечный индекс	л/мин/м <sup>2</sup>
SI	Ударный индекс	мл/м <sup>2</sup>
SVRI	Индекс общего периферического сосудистого сопротивления	дин/сек/м <sup>2</sup>
CaO <sub>2</sub>	Содержание кислорода в артериальной крови	мл/л
CvO <sub>2</sub>	Содержание кислорода в венозной крови	мл/л
VO <sub>2</sub> I	Индекс потребления кислорода	мл/мин/м <sup>2</sup>
DO <sub>2</sub> I	Индекс доставки кислорода	мл/мин/м <sup>2</sup>
Ca-vO <sub>2</sub>	Артериально-венозная разница по содержанию кислорода	мл/л
O <sub>2</sub> ER	Коэффициент экстракции кислорода	%

Общепринятой классификации сердечной недостаточности в педиатрии нет. Существующие классификации, предложенные Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, международная классификация сердечной недостаточности, разработанная Нью-Йоркской сердечной ассоциацией (NYHA), не лишены субъективизма и мало

приемлемы в раннем детском возрасте. На практике педиатры чаще пользуются классификацией сердечной недостаточности у детей, предложенной Н.А. Белоконов в 1987 году. В качестве критериев недостаточности гемодинамики и сердечной недостаточности мы также использовали данную классификацию (табл. 6).

Таблица 6 – Классификация сердечной недостаточности у детей по Н.А.Белоконов (1987)

стадия	Левожелудочковая недостаточность	Правожелудочковая недостаточность
I	Сердечная недостаточность отсутствует в покое и появляется после нагрузки в виде одышки и тахикардии	
II А	ЧСС увеличено на 15-30% в 1 мин, ЧД увеличено на 30- 50%	Печень выступает на 2-3 см из-под края реберной дуги
II Б	ЧСС увеличено на 30-50% в 1 мин, ЧД увеличено на 50- 70%, возможен акроцианоз, навязчивый кашель и влажные мелкопузырчатые хрипы	Печень выступает на 3-5 см из-под края реберной дуги, возможна пастозность, набухание шейных вен
III	ЧСС увеличено на 50-60% в 1 мин, ЧД увеличено на 70-100%, клиническая картина начинающегося отека легких	Гепатомегалия, отечный синдром, гидроперикард, асцит

### 2.3.5. Оценка функции пищеварения

Для оценки функции пищеварения оценивали клиническую картину, проводили расчёт усвоенного питания и измерение уровня ИАД, учитывали клинические показатели, полученные при визуальном осмотре, аускультации и анализе карты интенсивной терапии, где фиксировались частота рвоты, объём отделяемого по желудочному зонду, характер и частота дефекации. Толерантность к энтеральному питанию рассчитывалась исходя из количества

нутриентов (ккал/кг/час) введённых энтеральным путём за 3-6 часов перед оценкой. Измерение ИАД осуществлялось в соответствии с рекомендациями всемирного общества абдоминального компартмент-синдрома [90]. Исследование проводилось методом измерения давления в мочевом пузыре. Объём заполнения мочевого пузыря составлял 1 мл/кг м.т., максимум – 25 мл. В качестве нулевой точки использовалась проекция средней подмышечной линии. Для измерения ИАД использовался урологический катетер «Нелатона», система для проведения внутривенных инфузий, измерительная линейка. В качестве единицы измерения ИАД использовались мм. рт.ст.

Градация тяжести расстройств пищеварения проводилась в соответствии со шкалой гастроинтестинального повреждения (75; 121). При наличии признаков нарушения функции пищеварения или объёме усвоения энтерального питания менее 0,8 ккал/кг/час (60 ккал/кг/сутки) фиксировалось наличие риска дисфункции пищеварения. Сочетание признаков нарушения функции пищеварения и сокращения объёма энтерального питания менее 0,8 ккал/кг/час (60 ккал/кг/сутки) расценивалось как непереносимость питания. Уровень ИАД 12 и > мм рт.ст., считался ИАГ. Недостаточность пищеварения фиксировали при наличии непереносимости питания или развитии ИАГ.

### **2.3.6. Оценка функции печени**

Для оценки функции печени проводился анализ показателей билирубина и аминотрансфераз, полученных при биохимическом анализе крови. Исследование проводилось в экспресс-лаборатории. Наличие дисфункции печени устанавливалось при повышении уровня билирубина выше 70 мкмоль/л (4 мг/дл) или повышения уровня аминотрансфераз (АЛТ и/или АСТ) более 80 мкмоль/л. Градация дисфункции печени соответствовала критериям APASL 2009 года [34].

### **2.3.7. Оценка функции почек**

Для оценки функции почек проводился расчёт почасового диуреза, анализировались показатели креатинина и мочевины, фиксировалось наличие заместительной почечной терапии. Показатели креатинина и мочевины определялись в экспресс лаборатории из образцов венозной крови пациента. Наличие почечной недостаточности устанавливалось при снижении темпа диуреза менее 0,5 мл/кг/час, увеличения уровня креатинина в 2 раза по сравнению с возрастной нормой или при констатации потребности в заместительной почечной терапии. Градация нарушения функции почек проводилась в соответствии с классификацией RIFLE [33] и KDIGO [30].

### **2.3.8. Оценка тяжести полиорганной недостаточности**

Критерием ПОН было наличие недостаточности двух и более систем в соответствии с международными рекомендациями по педиатрическому сепсису IPSCC 2005 года – «International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics», 2005 [76]. Оценка тяжести ПОН проводилась по шкале PELOD (Paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score, 2006), табл. 7.

Для оценки показателей клинические и лабораторные данные пациента вносились в on-line калькулятор, представленный на сайте французского общества анестезиологов и реаниматологов [www.SFAR.org](http://www.SFAR.org). Степень тяжести состояния пациента выражалась в вероятности развития неблагоприятного прогноза, представляемого в виде относительных частот.

Таблица 7 – Педиатрическая шкала органной дисфункции PELOD

Оцениваемые системы	Балльная оценка тяжести поражения			
	0	1	10	20
<b>Респираторная система</b> PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст./FiO <sub>2</sub> (кПа/%) PaCO <sub>2</sub> , мм рт.ст. (кПа) ИВЛ	> 70 (9,3) и < 90 (11,7) нет	- - есть	< 70 (9,3) или > 90 (11,7) -	- - -
<b>Кардиоваскулярная система</b> Число сердечных сокращений в минуту < 12 лет > 12 лет Систолич. АД, мм рт.ст. < 1 месяца 1 месяц — 1 год 1–12 лет > 12 лет	< 195 < 150 и > 65 > 75 > 85 > 95	- - - - - -	> 195 > 150 или 35–65 35–75 45–85 55–95	- - - < 35 < 35 < 45 < 55
<b>Неврологическая система</b> Оценка по шкале ком Глазго (баллы) Реакция зрачков	12–15 и есть	7–11	4–6 или зрачки фиксированы	3 -
<b>Печеночная система</b> АЛТ или SGOT, ед/л Протромбиновое время (процент от нормы)	< 950 и > 60 или < 1,4	> 950 или < 60 или 1,4	- -	- -
<b>Почечная система:</b> креатинин, мкмоль/л (мг/дл) < 7 дней 7 дней — 1 год 1–12 лет > 12 лет	< 140 (1,59) < 55 (0,62) < 100 (1,13) < 140 (1,59)	- - - -	140 (1,59) > 55 (0,62) > 100 (1,13) > 140 (1,59)	- - - -
<b>Гематологическая система</b> Число лейкоцитов (10 <sup>9</sup> /л) Число тромбоцитов (10 <sup>9</sup> /л)	> 4,5 и > 35	1,5 — 4,4 или < 35	< 1,5 -	- -

## 2.4. Методы статистической обработки материала

Поиск источников литературы проводился на электронных площадках Pub Med, Medscape и в электронной библиотеке Elibrary. Для поиска литературных источников использовался метод Зипфа.

Обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica», версии 10 (разработчик Stat soft, США). При проведении статистического анализа использовался метод тестирования гипотез, статистическое моделирование, графический и кластерный анализ данных.

Учитывая объём выборки, тест на нормальность распределения не проводился. Количественные данные в таблицах были представлены в виде медианы (Me) и квартильного интервала, который приводился в квадратных скобках. Качественные данные представлены в виде относительных частот и долей. Достоверность различий количественных данных определялась с помощью

непараметрических тестов Кохрена, Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Тестирование качественных данных проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  и путём проведения теста разности двух пропорций. Анализ временных рядов проводился с помощью моделей пропорциональных интенсивностей Кокса, данные в тексте представлены в виде медианы времени ожидания (представлена в тексте как Me50) и показателя относительного риска. При анализе факторов риска использовалась иерархическая классификация, данные о взаимосвязи факторов представлены в таблицах в виде Евклидова расстояния (Ed). Взаимосвязь ИАД с различными проявлениями недостаточности пищеварения определялась с помощью множественной и биномиальной регрессии, данные в тексте представлены в виде значения beta для качественных данных и показателя степени объяснённой дисперсии ( $r^2 \times 100$ ) для отражения количественной взаимосвязи. Показатель степени объяснённой дисперсии рассчитывался с помощью двухмерной диаграммы рассеяния.

Влияние ИАД на показатели транспорта кислорода изучалось с помощью диаграмм рассеяния, множественной нелинейной регрессии и автоматизированной нейронной сети. Данные, полученные при моделировании, были распределены по группам и проверены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. Достоверность различий в группах определялась с помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA).

Влияние ИАГ на время развития синдрома ПОН и время наступления летального исхода было изучено с помощью моделей Кокса.

Построение прогностических моделей проводилось с помощью биномиальной логистической регрессии и регрессии экспоненциального роста. Чувствительность и специфичность разработанных прогностических моделей проверялась с помощью ROC-анализа. Сравнение разработанной модели с прототипом проводилось путём сравнения площади под ROC кривой, достоверность различий проверялась путём теста разности двух пропорций.

Мощность исследования для различных вариантов анализа: тестирование гипотез 89%, изучение временных рядов 84%, многомерный анализ 40%, тестирование моделей 85%. Средняя мощность исследования составила 75%.

## ГЛАВА 3

### ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИНДРОМА ЭНТЕРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ-РЕАНИМАЦИИ

Синдром энтерального повреждения – частое осложнение критического состояния. Доля пациентов с желудочно-кишечными расстройствами составила 72% (59,3-84,7). В структуре синдрома энтерального повреждения исследуемых пациентов преобладали тяжёлые расстройства с развитием непереносимости питания и ИАГ, доля которых составила 50,7% (36-64 0,95 ДИ). Проявления синдрома энтерального повреждения представлены в табл. 8.

Таблица 8 – Проявления синдрома энтерального повреждения в исследуемой популяции, n=63

Проявления синдрома энтерального повреждения	Частота, %	0,95 ДИ	Уровень значимости (p)
Нормальная функция пищеварения	28,5	15-41	<0,001
Риск энтерального повреждения	22,2	9-31	
Непереносимость питания	30,1	18-42	
ИАГ	20,6	9-31	

В группе пациентов, вошедших в исследование на первом этапе, ИАГ 3 и 4 степени не развивалась. В то же время, у 9,5% больных отмечался пограничный уровень ИАД (10-11 мм рт.ст.) согласно критериями ИАГ Всемирного общества абдоминального компартмент-синдрома (WSAS) для взрослых. По мнению De Waele J.J. et all (2015) [89], ИАГ у детей следует считать уровень ИАД 10 мм рт.ст., так как рост его выше указанного уровня всегда сопровождается развитием ПОН. При использовании данных критериев ИАГ отмечалась бы у 28,4% (16-42 0,95 ДИ) пациентов исследуемой группы (табл. 9).

Таблица 9 – Тяжесть интраабдоминальной гипертензии, n=63

Показатели ИАД	Частота, n, %	0,95 ДИ
Нормальные показатели ИАД (менее 10 мм рт.ст.), %	45 71,4	63-87
Пограничный уровень ИАД (10-11 мм рт.ст.), %	6 9,5	0,5-17
1 степень ИАГ (12-15 мм рт.ст.), %	9 14,2	3-22
2 степень ИАГ (16-20 мм рт.ст.), %	3 4,7	0-12
3 степень ИАГ (21-25 мм рт.ст.), %	0	0-1,3
4 степень ИАГ (более 25 мм рт.ст.), %	0	0-1,3

### 3.1. Частота развития синдрома энтерального повреждения у детей разных возрастных групп

Для изучения частоты развития синдрома энтерального повреждения в зависимости от возраста пациенты были распределены на 3 группы по возрастному признаку. Группу 1 составили дети грудного и раннего возраста (от 1 месяца до 3 лет), в группу 2 вошли дети дошкольного возраста (от 3 до 7 лет), в группу 3 были отнесены дети школьного возраста и подростки (от 8 до 17 лет).

Наиболее часто функция пищеварения была сохранной у детей в возрасте от 3 до 7 лет. Риск развития энтерального повреждения присутствовал в равной мере – 20-25%, расстройства пищеварения (непереносимость питания и ИАГ) регистрировались чаще у детей 1 и 3 группы. У них в большей мере была представлена непереносимость питания. Во 2 группе расстройства питания были представлены равномерно, при этом все отличия между группами не были статистически значимыми (табл. 10). Анализ продолжительности непереносимости питания показал, что пациенты 2 группы наиболее быстро адаптировались к энтеральному питанию ( $Me_{50}=3$ ), по сравнению с больными 1 и 3 группы ( $Me_{50}=1$ ), хотя различия не являлись статистически значимыми ( $p=0,4$ ).



Таблица 10 – Частота развития проявлений синдрома энтерального повреждения у детей разных возрастных групп, n=63

Проявления синдрома энтерального повреждения	Возрастные группы			Уровень значимости (p)
	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=15)	
Нормальная функция ЖКТ, %	27	50	20	0,53
Риск энтерального повреждения, %	20	25	20	
Непереносимость питания, %	28	13	46	
Интраабдоминальная гипертензия, %	25	12	14	

Нормальный показатель ИАД в группах составлял в среднем 6 [5;9] мм вод.ст. При развитии ИАГ средний уровень ИАД не имел статистически значимых отличий в группах, но у младенцев (группа 1) имелась незначительная тенденция к более высоким значениям. Сроки развития ИАГ статистически значимых различий в группах не имели (p=0,4), табл. 9.

Таблица 11 – Показатели интраабдоминального давления у детей разных возрастных групп, n=63

Интраабдоминальное давление	Возрастные группы			Уровень значимости (p)
	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=15)	
Нормальные показатели ИАД, мм рт.ст.	6 [5;8]	6 [5;8]	6 [5;9]	0,33
Показатели ИАД при развитии ИАГ, мм рт.ст.	14 [12;16]	13 [12;15]	13 [12;14]	0,22

### 3.2. Частота развития синдрома энтерального повреждения у детей с нарушениями нутритивного статуса

Для оценки частоты развития синдрома энтерального повреждения в зависимости от нутритивного статуса все дети были распределены по группам в

зависимости от показателей физического развития. Гипотрофией считали уменьшение массы тела ниже 25 перцентиля по отношению к должествующей массе тела, критерием ожирения было увеличение показателя массы тела выше 75 перцентиля. В группу 1 вошли дети с нормальным показателем физического развития, в группу 2 включены дети с гипотрофией, в группу 3 дети с ожирением.

У детей с нормальными показателями физического развития доминировала непереносимость питания (36%), на втором месте была представлена нормальная функция желудочно-кишечного тракта. У детей с гипотрофией превалировал риск энтерального повреждения (33%), на втором месте была ИАГ (27%). В группе детей с ожирением чаще других развивалась ИАГ (41%;  $p=0,03$ ). Вместе с тем, нутритивный статус не оказывал достоверного влияния на время начала полноценного энтерального питания ( $p=0,9$ ), табл. 12.

Таблица 12 – Частота развития синдрома энтерального повреждения у детей с различными показателями физического развития,  $n=63$

Проявления синдрома энтерального повреждения	Группы физического развития			Уровень значимости (p)
	Группа 1, норма (n=33)	Группа 2, гипотрофия (n=18)	Группа 3, ожирение (n=12)	
Нормальная функция ЖКТ, %	33	22	25	0,03
Риск энтерального повреждения, %	21	33	0	
Непереносимость питания, %	36	18	34	
ИАГ, %	10	27	41	

Нормальные показатели ИАД в группах статистически значимых различий не имели, хотя имелась тенденция к более высоким исходным показателям ИАД у детей с ожирением (группа 3). Более выраженная ИАГ отмечалась у детей с гипотрофией, но различия в группах не были статистически значимыми. ИАГ развивалась в более короткие сроки у детей 3 группы ( $Me_{50}=1$ ), по сравнению с

пациентами 1 и 2 групп ( $Me_{50}=3$ ), различия в группах были также статистически значимыми ( $p=0,012$ ), табл. 13.

Таблица 13 – Показатели интраабдоминального давления в норме и при интраабдоминальной гипертензии у детей с различным нутритивным статусом,  $n=63$

Интраабдоминальное давление	Группы нутритивного статуса			Уровень значимости (p)
	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=15)	
Нормальные показатели ИАД, мм рт.ст.	6 [5;8]	6 [5;9]	7 [5;8]	0,7
Показатели ИАД при развитии ИАГ, мм рт.ст.	13 [12;14]	14 [12;16]	13 [12;15]	0,2

### 3.3. Частота развития синдрома энтерального повреждения при различных заболеваниях

Для изучения частоты развития синдрома энтерального повреждения при различных заболеваниях пациенты были распределены по группам согласно профилю основного заболевания. В группу 1 были определены дети, оперированные по поводу острой хирургической патологии брюшной полости (странгуляционная кишечная непроходимость, перитонит). Все они были оперированы на момент поступления в отделение реанимации. В группу 2 включены пациенты, оперированные по поводу врождённых пороков развития ЖКТ. В группу 3 были отнесены дети травматологического профиля. В группу 4 включены больные с инфекционной патологией (пневмония, инфекция костей и мягких тканей, урологическая инфекция). Дети 3 и 4 групп абдоминальным операциям не подвергались.

Непереносимость питания наиболее часто развивалась у пациентов, оперированных по поводу острой хирургической патологии брюшной полости (группа 1). На втором месте были пациенты с травмами (группа 3). Развитие ИАГ

наиболее часто имело место у пациентов с инфекционной патологией (группа 4), между тем, суммарно нарушения пищеварения чаще наблюдались в группе 1.

Анализ времени адаптации к энтеральному питанию показал статистически значимые отличия в группах ( $p < 0,001$ ). Для объективизации данных была применена модель пропорциональности Кокса с медианой времени ожидания события ( $Me_{50}$ ). Наиболее длительным период адаптации был в 1 и 2 группах ( $Me_{50}=10$ ), дети 3 и 4 групп начинали усваивать энтеральное питание значительно раньше ( $Me_{50}=4$ ). Несмотря на выявленные различия в проявлениях синдрома энтерального повреждения, частота развития ИАГ в 1, 3 и 4 группах была практически одинаковой, при этом в группе 2 она отсутствовала. Не было различий между группами и в сроках развития ИАГ ( $Me_{50}=1-3$ ,  $p=0,2$ ), (табл. 14).

Таблица 14 – Проявления синдрома энтерального повреждения при различных заболеваниях,  $n=63$

Проявления синдрома энтерального повреждения	Группы заболеваний				Уровень значимости (p)
	Группа 1, хирургическая патология (n=16)	Группа 2, врожденные пороки развития (n=15)	Группа 3, травма (n=9)	Группа 4, инфекция (n=23)	
Нормальная функция ЖКТ, %	0	40	33	39	0,002
Риск энтерального повреждения, %	0	40	22	22	
Непереносимость питания, %	75	20	22	9	
ИАГ, %	25	0	22	30	

#### 3.4. Частота развития синдрома энтерального повреждения при нарушениях гемодинамики

Частота развития синдрома энтерального повреждения была изучена у детей с нормальной функцией кровообращения и у детей с «тёплым», «холодным» и рефрактерным шоком [52; 61]. Пациенты с нормальным состоянием

гемодинамики статистически значимо чаще ( $p<0,001$ ) имели нормальную функцию ЖКТ (37%) и реже других (8%;  $p<0,001$ ) развивали ИАГ (табл. 15).

Частота развития недостаточности пищеварения была статистически значимо связана с выраженностью гемодинамических расстройств. Наиболее тесная взаимосвязь прослеживалась между тяжестью гемодинамических нарушений и развитием ИАГ, которая прогрессировала значительно быстрее при «холодном» и рефрактерном шоке ( $Me_{50}=1$ ), по сравнению с «тёплым» шоком и стабильными показателями гемодинамики ( $Me_{50}=3$ ). Различия в группах статистически значимы ( $p<0,001$ ). Также мы наблюдали развитие ИАГ в 100% случаев у детей с рефрактерным шоком, в то время как при «холодном» шоке у 38% пациентов, при «теплом» – у 28%, а с нормальной гемодинамикой лишь у 8% детей ( $p<0,001$ ), (табл. 15).

Таблица 15 – Частота развития синдрома энтерального повреждения при различных нарушениях гемодинамики,  $n=63$

Проявления синдрома энтерального повреждения	Состояние гемодинамики*			
	Нормальная гемодинамика (n=43)	«Тёплый» шок (n=7)	«Холодный» шок (n=8)	Рефрактерный шок (n=5)
Нормальная функция ЖКТ, %	37	28	0	0
Риск повреждения, %	23	28	12	0
Непереносимость питания, %	32	16	50	0
ИАГ, %	8	28	38	100

\* - различия между группами статистически значимы,  $p<0,001$

### 3.5. Влияние синдрома энтерального повреждения на показатели работы отделения анестезиологии-реанимации

Для оценки влияния синдрома энтерального повреждения на показатели работы ОРИТ были проанализированы данные о продолжительности ИВЛ, сроках пребывания в отделении реанимации и летальности в зависимости от выраженности синдрома энтерального повреждения. Развитие недостаточности пищеварения оказывало значимое влияние на показатели работы ОРИТ. Непереносимость питания и ИАГ в равной степени были связаны с увеличением продолжительности пребывания в отделении. Более длительная потребность в респираторной поддержке и высокий уровень летальности были связаны с ИАГ. Так, продолжительность госпитализации при ИАГ в среднем составила 5 суток (4;12), а летальность – 54% (40-68), что явилось наивысшим показателем в сравниваемых группах. Летальные исходы регистрировались только у пациентов с ИАГ (табл. 16).

Таблица 16 – Влияние синдрома энтерального повреждения на показатели работы ОРИТ, n=63

Показатели работы ОРИТ	Выраженность синдрома энтерального повреждения*			
	Нормальная функция ЖКТ (n=18)	Риск повреждения (n=13)	Непереносимость питания (n=19)	ИАГ (n=13)
Продолжительность ИВЛ, сут.	0 [0;6]	0 [0;3]	0 [0;11]	3 [1;7]
Продолжительность госпитализации, сут.	3 [2;5]	3 [2;4]	5 [4;11]	5 [4;12]
Летальность, %	0 (0-1,4)	0 (0-1,4)	0 (0-1,4)	54 (40-68)

\* - различия в группах статистически значимы,  $p < 0,001$

Экстубация пациентов с ИАГ осуществлялась в статистически значимо более поздние сроки ( $p=0,004$ ;  $Me_{50}=4$ ) по сравнению с детьми, имевшими нормальные показатели ИАД ( $Me_{50}=1$ ). Потребность в кислороде так же была более длительной при развитии ИАГ ( $Me_{50}=7$ ), по сравнению с пациентами,

уровень ИАД у которых не повышался ( $Me_{50}=4$ ), различия были статистически значимыми ( $p=0,03$ ).

### **3.6. Анализ факторов риска развития интраабдоминальной гипертензии и неблагоприятного исхода**

В многофакторной кластерной модели были оценено влияние основного заболевания, возраста, нутритивного статуса и характера гемодинамических расстройств в качестве факторов риска развития ИАГ и неблагоприятного исхода. Проведение кластерного анализа показало, что наиболее значимыми факторами риска развития ИАГ были расстройства гемодинамики и измененный нутритивный статус. В меньшей мере на развитие ИАГ оказывал влияние возраст ребёнка. Неблагоприятный исход заболевания был наиболее часто связан с развитием ИАГ, гемодинамическими расстройствами и измененным нутритивным статусом. В меньшей степени на летальность оказывал влияние возраст ребёнка. Профиль основного заболевания не был связан с развитием ИАГ и неблагоприятным исходом (табл. 17 и 18).

Таблица 17 – Оценка влияния факторов риска на частоту развития интраабдоминальной гипертензии

Факторы риска	Ed
Гемодинамические расстройства	10
Измененный нутритивный статус	23
Возраст	81
Профиль основного заболевания	1380

\*Ed – Евклидово расстояние

Таблица 18 – Оценка влияния факторов риска на частоту развития неблагоприятного прогноза

Факторы риска	Ed
ИАГ	5
Гемодинамические расстройства	9
Измененный нутритивный статус	23
Возраст	82
Профиль основного заболевания	1381

\*Ed – Евклидово расстояние

Анализ общей модели кластеров показал, что возраст и физическое развитие ребёнка более тесно связаны с формированием выраженных гемодинамических нарушений и развитием ИАГ при любом заболевании, прогрессирование данных явлений, в свою очередь, способствует формированию неблагоприятного исхода.

### **3.7. Интраабдоминальное давление как мера выраженности пареза кишечника**

Уровень ИАД находится в непосредственной взаимосвязи с различными проявлениями желудочно-кишечных расстройств. Повышение уровня ИАД у детей сопровождается увеличением частоты различных желудочно-кишечных симптомов ( $\beta$  0,36;  $p < 0,001$ ), непереносимости питания ( $\beta$  0,5;  $p < 0,001$ ) и частоты желудочно-кишечного кровотечения ( $\beta$  0,4;  $p < 0,001$ ). Увеличение уровня ИАД связано с увеличением сброса по желудочному зонду ( $\beta$  0,31;  $p < 0,001$ ). Объём сброса по желудочному зонду в среднем увеличивается на 9% ( $r^2=0,09$ ) на каждый мм роста ИАД (рис. 1).



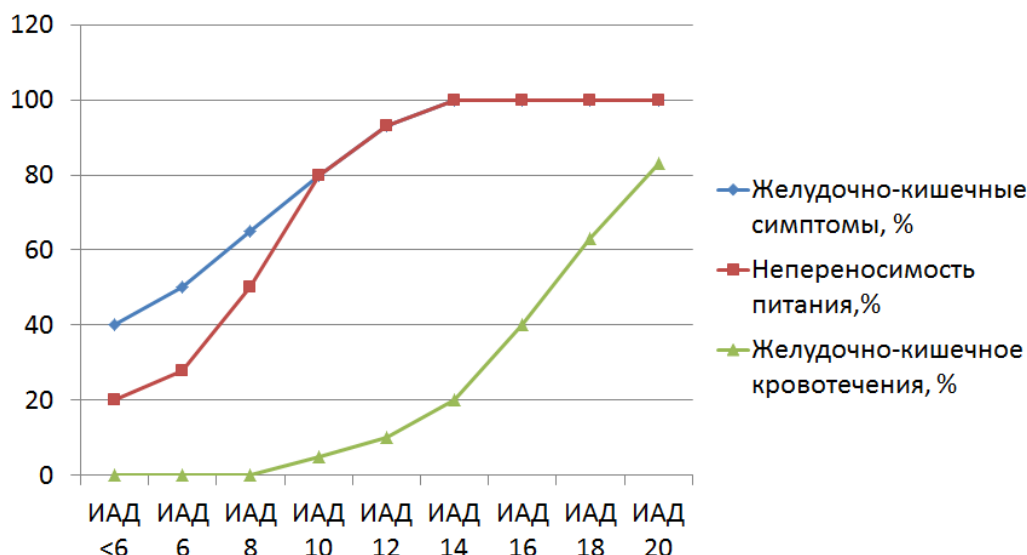


Рисунок 1 – Взаимосвязь уровня ИАД с частотой возникновения различных проявлений синдрома энтерального повреждения

Повышение ИАД оказывало отрицательное влияние и на объём усвоения энтерального питания ( $\beta=0,39$ ;  $p<0,001$ ). В среднем повышение ИАД на 1 мм рт.ст. снижает объём усвоенного питания (ккал/кг м.т.) на 15% от исходных показателей ( $r^2=0,15$ ).

### Резюме:

Проведенные исследования показали, что в структуре синдрома энтерального повреждения у детей ОРИТ преобладают тяжёлые расстройства с развитием непереносимости питания и ИАГ, доля которых составляет 50,7% (36-64 0,95 ДИ). При этом было выявлено, что непереносимость питания и ИАГ чаще регистрировались у детей до 3 лет и школьников. Нутритивный статус также имел важное прогностическое значение: в группе детей с ожирением чаще других отмечалась ИАГ (41%;  $p=0,03$ ) и она развивалась в более короткие сроки ( $Me_{50}=1$ ) по сравнению с другими пациентами ( $Me_{50}=3$ ;  $p=0,012$ ).

Расстройства гемодинамики также тесно были связаны с развитием ИАГ, которая в 100% сопутствовала развитию рефрактерного шока. Частота развития недостаточности пищеварения была статистически значимо связана с выраженностью гемодинамических расстройств. Наиболее тесная взаимосвязь

прослеживалась между тяжестью гемодинамических расстройств и развитием ИАГ, которая развивалась значительно быстрее при «холодном» и рефрактерном шоке ( $Me_{50}=1$ ), по сравнению с «тёплым» шоком и стабильными показателями гемодинамики ( $Me_{50}=3$ ).

Прогноз критического состояния был наиболее часто связан с развитием ИАГ, гемодинамическими расстройствами и измененным нутритивным статусом. Непереносимость питания, равно как и повышение ИАД были связаны с увеличением продолжительности пребывания в отделении реанимации. С развитием ИАГ были связаны также более длительная потребность в респираторной поддержке, кислородозависимость и высокий уровень летальности (продолжительность госпитализации при ИАГ в среднем составила 5 суток (4;12), а летальность – 54% (40-68)).

Исследования показали, что повышение уровня ИАД у детей сопровождалось увеличением частоты различных желудочно-кишечных симптомов ( $\beta$  0,36;  $p<0,001$ ), непереносимости питания ( $\beta$  0,5;  $p<0,001$ ) и желудочно-кишечных кровотечений ( $\beta$  0,4;  $p<0,001$ ). Объем сброса по желудочному зонду в среднем увеличивался на 9% ( $r^2=0,09$ ) на каждый мм роста ИАД, при этом повышение ИАД на 1 мм рт.ст. снижало объем усвоенного питания (ккал/кг м.т.) на 15% от исходных показателей ( $r^2=0,15$ ).

## ГЛАВА 4

### РОЛЬ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В НАРУШЕНИИ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА И РАЗВИТИИ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

#### 4.1. Влияние интраабдоминального давления на показатели транспорта кислорода у детей

Проводя обзор имеющейся по теме исследования литературы, мы установили, что абдоминальный компартмент-синдром и внутрибрюшная гипертензия все чаще признаются в качестве потенциальных осложнений в ОРИТ. Развитие ИАГ оказывает влияние на функции всех систем организма, прежде всего, на систему кровообращения, органы дыхания, почки и нервную систему. Кровоток в жизненно-важных органах, а в частности, его снижение при ИАГ, играет существенную роль в прогнозе критического состояния. На сегодняшний день ИАГ является признанным фактором риска, связанным с заболеваемостью и смертностью. Знание патофизиологии ИАГ и влияния ее на показатели транспорта кислорода способно снизить связанную с этим заболеваемость и смертность [32]. Кроме того, знание патофизиологии может помочь рационализировать и терапевтические подходы. Мы провели параллели между показателями ИАД и транспортом кислорода при критических состояниях у детей, так как в доступной литературе таких данных нами получено не было.

##### 4.1.1. Динамика показателей потребления кислорода у пациентов отделения анестезиологии-реанимации

Анализ динамики показателей кислородного транспорта в исследуемой группе был начат с изучения изменений индекса потребления кислорода ( $VO_2I$ ). Средний показатель  $VO_2$  мы выразили в качестве индекса ( $VO_2I$ ), так как требовалась унификация данного показателя для различных возрастных групп, что и было произведено относительно площади поверхности тела. Показатель

VO<sub>2</sub>I в исследуемой группе составил 179 мл/мин/м<sup>2</sup>. Минимальный показатель VO<sub>2</sub>I (5 мл/мин/м<sup>2</sup>) был зафиксирован у пациента с терминальной комой. Максимальный показатель VO<sub>2</sub>I (1060 мл/мин/м<sup>2</sup>) зарегистрирован при септическом шоке. Анализ взаимосвязей индекса потребления кислорода с другими показателями продемонстрировал независимость данного показателя от антропометрических показателей и возраста ребенка. Изменения индекса потребления кислорода не было взаимосвязано с наличием воспалительной реакции, выраженностью гемодинамических расстройств и тяжестью состояния, однако повышение VO<sub>2</sub>I ассоциировалось с неблагоприятным исходом (r=0,77; p=0,02). В группе пациентов с неблагоприятным исходом VO<sub>2</sub>I составлял 260 [170;270] мл/мин/м<sup>2</sup>, в то время как в группе пациентов с благоприятным исходом регистрировался более низкий показатель VO<sub>2</sub>I, который составлял 140 [105;210] мл/мин/м<sup>2</sup>, между тем, различия в группах не имели статистической значимости, p=0,2, т.е. показатель потребления кислорода не имел взаимосвязи с исследуемыми факторами и был независимым, табл. 19.

Таблица 19 – Взаимосвязь VO<sub>2</sub>I с различными показателями в исследуемой группе

Показатели	Коэффициент корреляции r	p
Возраст ребёнка	-0,23	0,07
Индекс массы тела	-0,1	0,4
Площадь поверхности тела	0,23	0,07
Наличие воспалительной реакции	-0,03	0,7
Выраженность гемодинамических расстройств	0,06	0,6
Показатель ИАД	-0,1	0,2
Длительность пребывания в отделении реанимации	-0,14	0,2
Неблагоприятный исход	0,77	0,02

Повышение потребления кислорода сопровождалось ростом доставки (DO<sub>2</sub>I, r=0,63; p<0,001) и увеличением экстракции кислорода (O<sub>2</sub>ER, r=0,63; p<0,001). Нами было установлено, что при изменении индекса потребления кислорода показатель доставки кислорода изменяется в среднем на 40% по

сравнению с исходными значениями. В свою очередь, увеличение доставки кислорода имело тесную взаимосвязь с ростом сердечного индекса (CI  $r=0,76$ ;  $p<0,001$ ), который по нашим данным увеличивался на 59% ( $r^2=0,59$ ;  $p<0,001$ ) по сравнению с исходным показателем. Рост CI обеспечивался за счёт повышения ударного индекса – SI ( $r=0,81$ ;  $p<0,001$ ) и ЧСС ( $r=0,37$ ;  $p=0,008$ ). Повышение доставки кислорода в большей степени обеспечивалось за счёт увеличения ударного индекса сердца ( $r=0,68$ ;  $p<0,001$ ), увеличение ЧСС, напротив, продемонстрировало незначительное влияние на доставку кислорода ( $r=0,22$ ;  $p=0,07$ ). Показатель  $O_2ER$  отражал повышение процесса утилизации кислорода и был взаимосвязан с показателем сатурации центральной венозной крови ( $ScvO_2$   $r=-0,96$ ;  $p<0,001$ ). Данные взаимоотношения можно отразить в следующей схеме (рис. 2):

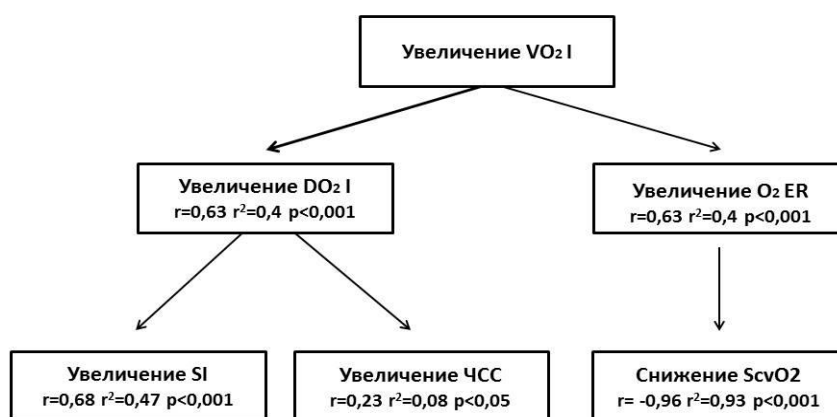


Рисунок 2 – Реакция системы транспорта кислорода на увеличение  $VO_2I$

Полученные нами показатели динамики кислородного транспорта соответствовали литературным данным. Повышение потребления кислорода сопровождалось компенсаторным увеличением его доставки за счёт гемодинамической перестройки и повышенной утилизации из системы

кровообращения. Наиболее значимым гемодинамическим ответом на повышение потребления кислорода было повышение ударного индекса сердца, который имеет наибольшее значение в процессе регуляции доставки кислорода, из чего можно заключить, что развитие и исход критического состояния определяются именно способностью организма к повышению ударного индекса сердца.

С помощью построения трёхмерных диаграмм рассеяния нами была установлена тесная взаимосвязь между показателями кислородного транспорта, потреблением кислорода и выраженностью гемодинамических нарушений, оцененных по шкале SOFA. Полученные данные продемонстрировали увеличение ударного индекса и индекса доставки кислорода в ответ на повышение потребления кислорода и увеличения выраженности гемодинамических расстройств, что ещё раз подчеркивает роль ударного индекса сердца в компенсации повышенной потребности в кислороде при критических состояниях. Влияние индекса потребления кислорода ( $VO_2I$ ) и выраженности нарушений гемодинамики на ударный индекс сердца (SI) и индекс доставки кислорода ( $DO_2I$ ) представлены на рисунках 3 и 4.

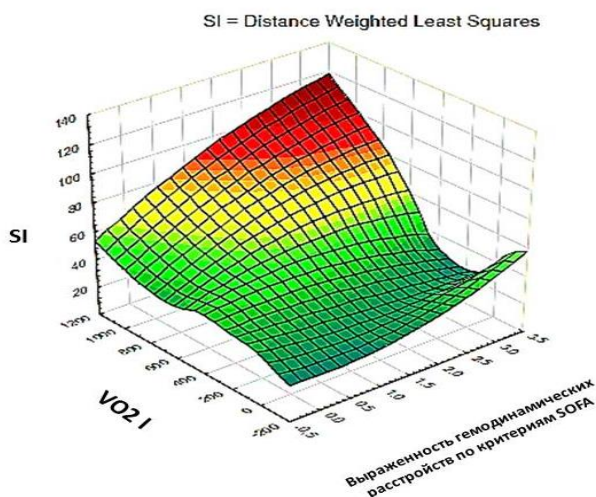


Рисунок 3 – Влияние индекса потребления кислорода и тяжести гемодинамических расстройств на ударный индекс сердца

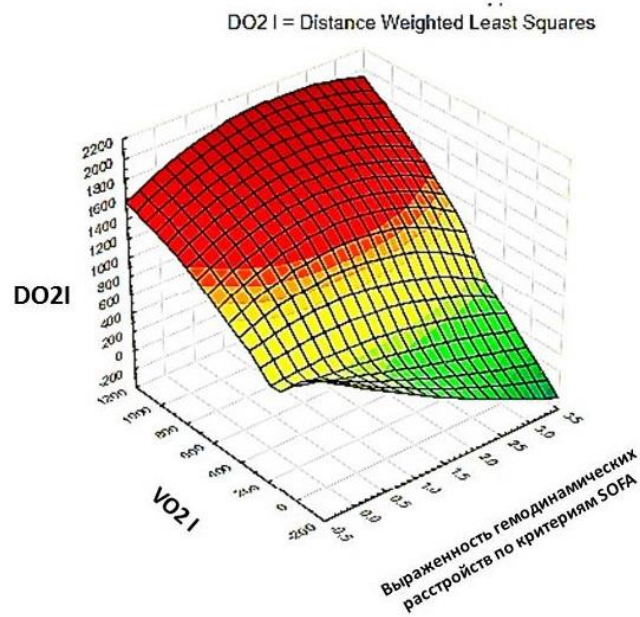


Рисунок 4 – Влияние индекса потребления кислорода и тяжести гемодинамических расстройств на индекс доставки кислорода

#### 4.1.2. Роль интраабдоминального давления в нарушении кислородного транспорта.

Изменения ударного индекса и доставки кислорода были изучены в зависимости от уровня потребления кислорода и показателя ИАД. Построение трехмерных диаграмм рассеяния продемонстрировало отрицательное воздействие ИАД на ударный индекс и соответственно на доставку кислорода, выраженность которого была пропорциональна величине ИАД. Полученные данные свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между повышением уровня ИАД и нарушением механизмов адаптации, направленных на компенсацию высокого потребления кислорода при критических состояниях. Влияние индекса потребления кислорода ( $VO_2I$ ) и ИАД на ударный индекс сердца и индекс доставки кислорода представлены на рисунках 5 и 6.

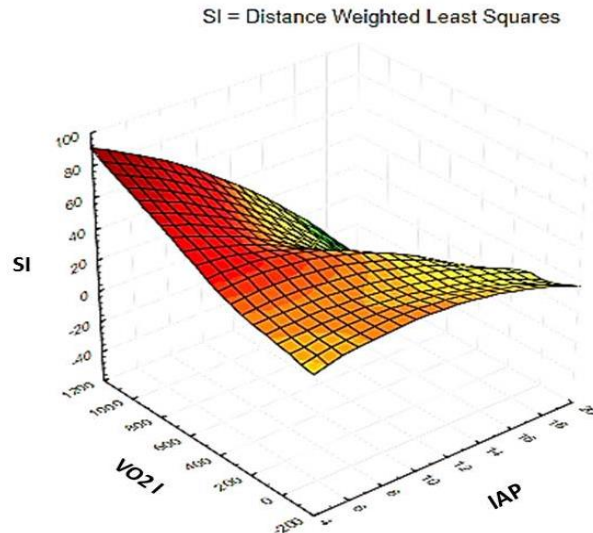


Рисунок 5 – Влияние индекса потребления кислорода и ИАД на ударный индекс сердца

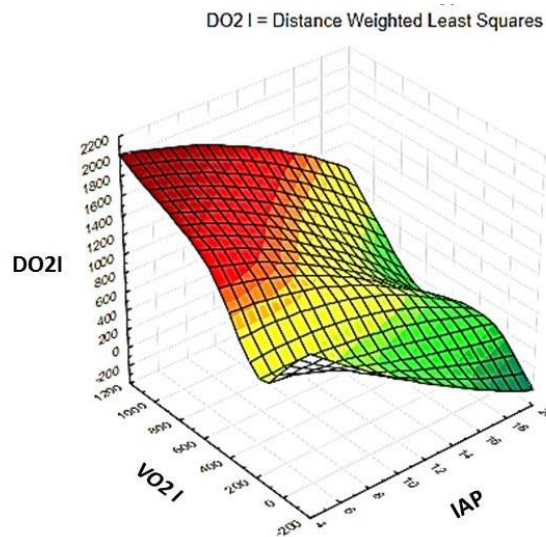


Рисунок 6 – Влияние индекса потребления кислорода и ИАД на индекс доставки кислорода

Проведение графического анализа данных позволило установить зависимость ударного индекса сердца и доставки кислорода от показателя потребления кислорода, выраженности гемодинамических нарушений и величины ИАД, каждый из которых способен повлиять на величину исследуемых показателей. Выраженность одновременного влияния всех изучаемых факторов была установлена с помощью множественной регрессии, которая показала что



увеличение SI и DO<sub>2</sub>I в большей степени связано с повышением потребления кислорода и в меньшей степени – с выраженностью гемодинамических расстройств. Повышение ИАД, напротив, сопровождается снижением SI и DO<sub>2</sub>I. Полученные данные свидетельствуют о том, что показатели ударного индекса и доставки кислорода определяются не только состоянием гемодинамики и уровнем потребления кислорода, но также и величиной ИАД, а точнее комбинацией указанных факторов. Показатели регрессионной модели представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Показатели регрессионной модели влияния VO<sub>2</sub>I, гемодинамических нарушений и ИАД на SI и DO<sub>2</sub>I

Показатель суммарного влияния	Изучаемые факторы			Показатель р
	VO <sub>2</sub> I	Показатели гемодинамики	ИАД	
SI, beta	0,49	0,33	-0,33	<0,001
DO <sub>2</sub> I, beta	0,61	0,12	-0,2	<0,001

Изменения величины ударного индекса и доставки кислорода под воздействием существующих показателей потребления кислорода, тяжести гемодинамических расстройств по шкале SOFA и величины ИАД были проанализированы с помощью автоматизированной нейронной сети. Изменения SI и DO<sub>2</sub>I изучены в двух группах, в группе 1 величина ИАД оставалась неизменяемой и равнялась 8 мм рт.ст., в группе 2 величина ИАД постоянно увеличивалась от 8 до 20 мм рт.ст. Показатели VO<sub>2</sub>I и тяжесть гемодинамических расстройств по шкале SOFA определяли величину стрессового повреждения и пропорционально увеличивались в 1 и 2 группах. Заданные параметры нейронной сети представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Заданные параметры  $VO_2I$ , выраженности гемодинамических расстройств и ИАД для нейронной сети

Заданные параметры нейронной сети	Изменения величины ИАД							
	Группа 1				Группа 2			
ИАД, мм рт.ст.	8	8	8	8	8	12	16	20
$VO_2I$ , мл/мин/м <sup>2</sup>	100	200	300	400	100	200	300	400
Оценка степени гемодинамических нарушений (SOFA, баллы)	0	1	2	3	0	1	2	3

Данные, полученные в автоматизированной нейронной сети, были представлены в виде наблюдений. С помощью теста Шапиро-Уилка определено нормальное распределение полученных данных ( $p > 0,05$ ). Достоверность различий полученных номинальных значений SI и  $DO_2I$  при различных показателях  $VO_2I$ , SOFA и ИАД проверена с помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA). Изменение показателей SI и  $DO_2I$  в зависимости от изменений  $VO_2I$ , выраженности гемодинамических нарушений по шкале SOFA и уровня ИАД представлены на рисунке 7.

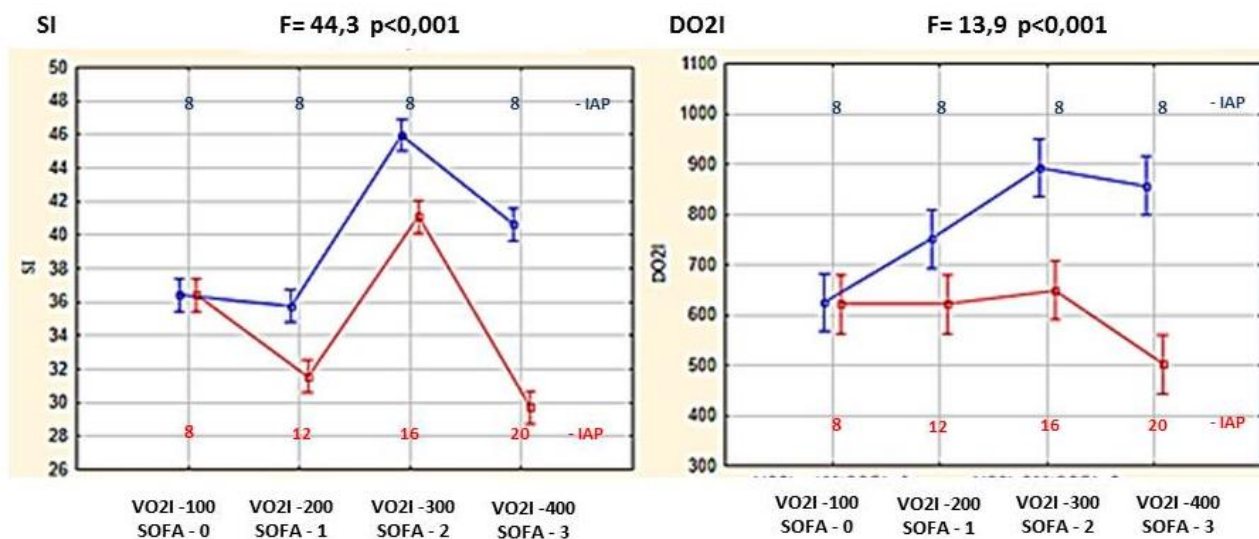


Рисунок 7 – Изменения SI и DO<sub>2</sub> I в зависимости от изменений VO<sub>2</sub> I, выраженности гемодинамических нарушений по SOFA и уровня ИАД

Полученные данные продемонстрировали достоверное снижение SI и DO<sub>2</sub> I под воздействием ИАД, что свидетельствует о ведущей роли ИАГ в нарушении адаптационных механизмов, направленных на компенсацию повышенной потребности в кислороде и гемодинамических нарушений. Нарушение указанных адаптационных механизмов является одним из ключевых звеньев в формировании и выраженности синдрома ПОН. На рис. 8 продемонстрировано влияние ИАД на выраженность ПОН оцененной с помощью шкалы PELOD; анализируемые данные так же были получены при помощи автоматизированной нейронной сети и проверены с помощью многофакторного анализа.

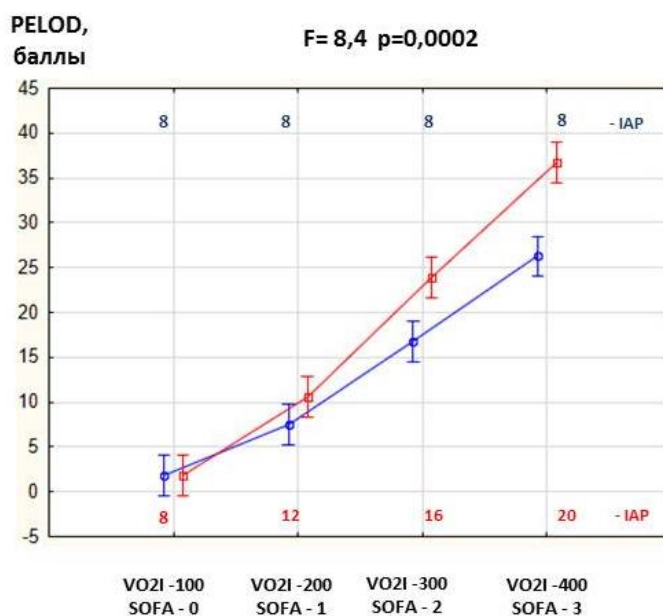


Рисунок 8 – Изменения оценки по шкале PELOD в зависимости от изменений  $VO_2I$ , выраженности гемодинамических нарушений по SOFA и уровня ИАД

Таким образом, проведение статистического моделирования и вторичный анализ данных позволили установить негативное воздействие повышенного ИАД на адаптационные механизмы, направленные на компенсацию стрессового повреждения и определили его ключевое значение для развития синдрома ПОН.

#### 4.2. Влияние интраабдоминальной гипертензии на частоту развития и выраженность синдрома полиорганной недостаточности

Развитие дисфункции двух и более органов отмечалось у 64% (51-77) пациентов исследуемой группы. У 20% (14-26) отмечалась дисфункция более 4 систем. Наиболее тесная взаимосвязь прослеживалась между ИАГ и развитием рефрактерного шока (OR 27,8; 95% ДИ 3,3 – 232,3). Повышение ИАД ассоциировалось с повышением уровня лактата ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ) и тяжестью ацидоза ( $BE$   $r=-0,53$ ;  $p<0,001$ ). Развитие ИАГ также тесно было связано и с развитием ПОН. Уровень ИАД был взаимосвязан с количеством систем, вовлечённых в СПОН ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ), а также оценкой по шкале PELOD ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ). Тяжесть ИАГ была ассоциирована с более низкой оценкой по шкале ком

( $r=-0,35$ ;  $p<0,001$ ), более высокими показателями креатинина ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ) и мочевины ( $r=0,39$ ;  $p<0,001$ ), табл. 22.

Таблица 22 – Показатели относительного риска и медианы времени ожидания различных проявлений синдрома ПОН в зависимости от наличия ИАГ

Показатель СПОН	Показатель риска		Медиана времени ожидания (Me <sub>50</sub> )		
	OR	0,95 ДИ	ИАГ нет	ИАГ есть	Уровень значимости (p)
Кома (Глазго <8 баллов)	5,8	1,9-17,5	3	4,5	0,02
ОРДС (PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <200)	3,5	0,6-20,6	3	3	0,4
Шок	2,3	0,7-7,6	3	4,5	0,6
Рефрактерный шок	27,8	3,3-232,3	3	4,5	<0,001
Печёночная недостаточность	1,7	0,6-4,4	3	4,5	0,1
ОПН	2,6	1,4-4,8	3	4,5	0,03
Дисфункция 2 и более систем	2,8	1,6-4,9	3	4,5	0,003
Дисфункция 5 и более систем	6,6	2,7-15,7	3	4,5	<0,001

### 4.3. Интраабдоминальная гипертензия как фактор гемодинамической нестабильности и риска неблагоприятного исхода критического состояния у детей

Показатель летальности в исследуемой группе составил 9,5% (1-18). У всех умерших пациентов отмечалась недостаточность 4 и более систем. На момент наступления летального исхода у 3 из 6 детей (50%) регистрировалась глубокая кома, у 5 из 6 отмечался ОРДС (83%). Все умершие пациенты были гемодинамически нестабильными и имели признаки ОПН, у 4 из 6 (66%) был диагностирован рефрактерный шок. Нарушение функции печени отмечалось у половины пациентов (3 из 6). Синдром ИАГ был зарегистрирован у 5 из 6

пациентов (83%) и у 1 из 6 отмечались желудочно-кишечные симптомы (признаки энтерального повреждения).

Уровень ИАД был статистически значимо выше в группе умерших пациентов и составлял 12 мм вод.ст. [10;16] в то время как в группе выживших пациентов 7 мм вод.ст. [6;9]. Различия в группах статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Показатель  $DO_2I$  не имел статистически значимых различий ( $p = 0,1$ ) и составлял 460 [210;850] в группе умерших пациентов, и 690 [460;870] в группе выживших. Показатель  $O_2ER$  был выше у детей с неблагоприятным исходом и составлял 52 [44;60] в группе умерших, 25 [19;31] в группе выживших пациентов. Различия имели статистическую значимость ( $p = 0,02$ ). В группе умерших пациентов отмечался более низкий показатель  $SvO_2$ , который составил 63 [48;74] в то время как у выживших он был равен 72 [65;77],  $p = 0,02$ . Полученные данные свидетельствовали о наличии несоответствия между доставкой и потреблением кислорода у детей с неблагоприятным исходом заболевания.

Таблица 23 – Структура полиорганной недостаточности у умерших пациентов

Структура СПОН	n-б	%
Нарушения гемодинамики	6	100
Синдром энтерального повреждения	6	100
ОПН	6	100
ОРДС	5	83
Интраабдоминальная гипертензия	5	83
Глубокая кома	3	50
Нарушение функции печени	3	50
Рефрактерный шок	4	66
Недостаточность 4 и более систем	6	100

Наличие и выраженность ИАГ имели тесную взаимосвязь с развитием неблагоприятного исхода. Так, показатель относительного риска составил 7,3 (0,95 ДИ 2,6–20,7), а медиана времени ожидания неблагоприятного исхода соответствовала максимуму (6 единицам) при уровне ИАД  $> 15$  мм рт.ст. (табл. 24).

Таблица 24 – Показатели относительного риска и медианы времени ожидания неблагоприятного исхода в зависимости от наличия и выраженности интраабдоминальной гипертензии

Наличие ИАГ	Показатель риска		Медиана времени ожидания (Me <sub>50</sub> )				Уровень значимости (p)
	OR	0,95 ДИ	ИАД <10	ИАД 10-11	ИАД 12-15	ИАД >15	
ИАД >12 мм рт.ст	7,3	2,6-20,7	3	3	4	6	<0,001

Сравнение показателей ИАД и транспорта кислорода у выживших и умерших пациентов выявило, что ИАД является важным предиктором и составляющей частью формирования неблагоприятного прогноза течения критического состояния у детей ( $p < 0,001$ ), в то же время показатели транспорта кислорода не являлись специфическими маркерами ( $p = 0,1 - 0,07$ ) за исключением SvO<sub>2</sub>. Между тем, имела место тенденция к росту потребления и снижению доставки кислорода у группы умерших пациентов. Данная тенденция сохранялась, не смотря на двукратно повышенную экстракцию кислорода (табл. 25).

Таблица 25 – Показатели интраабдоминального давления и транспорта кислорода среди выживших и умерших пациентов

Показатели	Выжившие n=57	Умершие n=6	Уровень значимости (p)
ИАД	7 [6;9]	12 [10;16]	<0,001
VO <sub>2</sub> I	142 [105;210]	265 [260;270]	0,07
DO <sub>2</sub> I	690 [460;870]	460 [210;850]	0,1
O <sub>2</sub> ER	25 [19;31]	52 [44;60]	0,02
SvO <sub>2</sub>	72 [65;77]	63 [48;74]	0,02

Взаимосвязь различных проявлений ПОН с развитием неблагоприятного исхода была определена с помощью теста чувствительности/специфичности методом ROC-анализа, в котором уровень ИАД также продемонстрировал наиболее тесную взаимосвязь с развитием неблагоприятного исхода. По степени

значимости – чувствительности и специфичности показателя (по убывающей) факторы распределились следующим образом: уровень ИАД, уровень креатинина, индекс оксигенации, диурез, дефицит оснований и так далее. Обратило на себя внимание, что такие простые и рутинные методы диагностики, как уровень креатинина или темп диуреза, продемонстрировали более высокую чувствительность и специфичность в отношении неблагоприятного прогноза, чем уровень прокальцитонина (табл. 26).

Таблица 26 – Чувствительность и специфичность различных проявлений СПОН в оценке вероятности неблагоприятного прогноза методом ROC-анализа

Проявления СПОН	AUC
ИАД, мм рт.ст.	0,91
Креатинин, ммоль/л	0,84
Индекс PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	0,72
Диурез, мл/кг/час	0,66
Дефицит оснований (BE), ммоль/м	0,63
Уровень тромбоцитов, $\times 10^{12}$	0,58
Детская шкала ком, баллы	0,56
Прокальцитонин, нг/дл	0,54
АЛТ, ммоль/л	0,45
Лактат, ммоль/л	0,33
Мочевина, ммоль/л	0,42

### Резюме:

Проведенные исследования показали, что изменения центральной гемодинамики у детей ОРИТ носили разнонаправленный характер. В частности, сочетание увеличения потребления кислорода и роста ИАД приводило к снижению SI, и, как следствие, к снижению DO<sub>2</sub>I, в то время как сочетание увеличения потребления кислорода с нарастанием гемодинамических расстройств, напротив, приводили к увеличению SI и DO<sub>2</sub>I, т.е. включало механизмы компенсации, что изменило наше представление о низких



компенсаторных способностях детского организма, и, в частности, его системы кровообращения.

Сочетание всех трёх изучаемых факторов – увеличения потребления кислорода, роста ИАД и прогрессирования нарушений гемодинамики приводило к статистически значимым изменениям SI ( $r^2=0,44$ ;  $p<0,001$ ) и  $DO_2I$  ( $r^2=0,48$ ;  $p<0,001$ ), но степень и направленность этих влияний были разными. Присутствие сочетания 1 и 2 фактора сопровождалось более высокими значениями показателей SI и  $DO_2I$ , а присоединение фактора 3 (ИАГ) приводило к снижению изучаемых показателей гемодинамики, т.е. способствовало срыву компенсаторных процессов.

Проведение статистического моделирования и вторичный анализ данных позволили установить негативное воздействие повышенного ИАД на адаптационные механизмы, направленные на компенсацию стрессового повреждения и определили его ключевое значение для развития синдрома ПОН. Так, повышение ИАД одинаково негативно воздействовало на ударный индекс сердца, как при стабильных гемодинамических показателях, так и при развитии выраженных гемодинамических расстройств. Тем не менее, снижение доставки кислорода под воздействием роста ИАД было более выраженным у детей с нестабильной гемодинамикой, что подтверждалась наличием статистически значимой взаимосвязи между увеличением ИАД и частотой сердечных сокращений ( $r=0,23$ ;  $p=0,0018$ ). При сочетании роста  $VO_2I$  и прогрессировании гемодинамических нарушений повышение ИАД приводило к более низким показателям SI и  $DO_2I$  по сравнению со значениями, где уровень ИАД не повышался.

Наиболее тесная взаимосвязь прослеживалась между ИАГ и развитием рефрактерного шока (OR 27,8; 95% ДИ 3,3–232,3). Повышение ИАД ассоциировалось с повышением уровня лактата ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ) и тяжестью ацидоза (BE  $r=-0,53$ ;  $p<0,001$ ). Развитие ИАГ также тесно было связано и с развитием ПОН. Уровень ИАД был взаимосвязан с количеством систем,

вовлечённых в СПОН ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ), а также оценкой по шкале PELOD ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ). Уровень ИАД был ассоциирован с более низкой оценкой по шкале ком ( $r=-0,35$ ;  $p<0,001$ ), более высокими показателями креатинина ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ) и мочевины ( $r=0,39$ ;  $p<0,001$ ).

Наличие и выраженность ИАГ имели тесную взаимосвязь с развитием неблагоприятного исхода. Так, показатель относительного риска составил 7,3 (0,95 ДИ 2,6–20,7), а медиана времени ожидания неблагоприятного исхода соответствовала максимуму (6 суткам) при уровне ИАД  $> 15$  мм рт.ст. Сравнение показателей ИАД и транспорта кислорода у выживших и умерших пациентов выявило, что ИАД является важным предиктором и составляющей частью формирования неблагоприятного прогноза течения критического состояния у детей ( $p<0,001$ ), в то же время показатели транспорта кислорода не являлись специфическими маркерами ( $p=0,1-0,07$ ) за исключением SvO<sub>2</sub>. По степени значимости – чувствительности и специфичности показателя уровень ИАД был на первом месте, превосходя показатели дисфункции других систем. Таким образом, ИАД ассоциируется с высоким уровнем летальности и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза.

## **ГЛАВА 5**

# **РАЗРАБОТКА СТАТИСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫРАЖЕННОСТИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА**

## **5.1. Разработка системы оценки витальных функций при критических состояниях у детей**

Оптимальный мониторинг и прогнозирование нарушений жизненно важных функций играет ключевую роль в стратегии оказания помощи больным в критическом состоянии, хотя доказательная база относительно наилучшего способа оценки и прогноза на сегодняшний день весьма незначительная [134]. Современные мониторы пациента отчасти реализуют управление рисками (включая аварийные сигналы), но в очень малой степени способны самостоятельно прогнозировать развитие ситуации. В этом отношении хорошо себя зарекомендовали прогностические шкалы, но и они имеют ряд недостатков, в частности, большинство из них не могут быть использованы в педиатрической практике.

### **5.1.1. Определение требований для разрабатываемой модели и выбор прототипа**

При разработке модели были учтены недостатки прогнозирующих моделей, разработанных ранее [14; 56]. Основными признанными недостатками данных моделей были отсутствие оценки степени дисфункции конкретного органа, учёта дисфункции системы пищеварения и уровня ИАД. Для оценки степени дисфункции конкретного органа и всех проявлений синдрома ПОН был использован кластерный тип построения модели. Данный тип моделирования предполагает проведение группировки предикторов, которые в совокупности характеризуют степень дисфункции конкретного органа или системы и выражают

её в математических величинах. Совокупность математических величин дисфункций отдельных органов и систем определяет выраженность ПОН.

Для учёта в структуре ПОН дисфункции системы пищеварения были выделены предикторы, характеризующие выраженность дисфункции пищеварения, которые в последующем объединены в кластер. В качестве прототипа была использована модель шкалы PELOD, которая имеет высокую прогностическую значимость и проста для применения в рутинной клинической практике [56]. Математический принцип построения модели осуществлялся в соответствии с прототипом. Дополнительными требованиями разрабатываемой модели были: необходимость включения в модель максимально возможного количества систем и предикторов; возможность использования данной модели непосредственно у постели больного; отсутствие сложных для измерения и дорогостоящих показателей.

### **5.1.2. Определение контрольной прогностической точки, выбор предикторов и формирование кластеров модели**

Выбор контрольной прогностической точки и состав предикторов был определён априорным способом в соответствии с поставленными задачами и учётом мнения пользователей и экспертов. В качестве контрольной прогностической точки был выбран неблагоприятный исход заболевания. Предикторами модели выбраны 24 показателя, получаемые с помощью клинических или лабораторных методов исследования. Каждый предиктор характеризовал тяжесть расстройства конкретного органа, в совокупности предикторы характеризовали расстройства гомеостаза в целом. В дальнейшем предикторы были распределены по кластерам, каждый из которых представлял дисфункцию конкретного органа. В каждый кластер было включено от 2 до 6 предикторов. Схема построения модели представлена в табл. 27.

Таблица 27 – Схема построения модели оценки витальных функций

№	Предиктор	Единица измерения	Кластер	Оценка кластера	Оценка состояния	Контрольная точка
1	Уровень сознания, детская шкала комы	баллы	ЦНС	Нормальная функция	Стабильное	
2	Нарушение сознания связанное с хроническим заболеванием	наличие		Умеренные расстройства сознания		
				Глубокая кома		
3	ИВЛ или вспомогательная ИВЛ	наличие	Дыхание	Нормальная функция		
4	Оксигенотерапия	наличие		Умеренный ОРДС		
5	pCO <sub>2</sub>	мм рт.ст		Тяжёлый ОРДС		
6	SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	отношение				
7	Пульс	уд/мин	Кровообращение	Нормальная функция	Не стабильное	
8	Среднее АД	мм рт.ст		Дисфункция кровообращения		
9	Потребность в вазопрессорах	наличие		Шок		
10	Желудочковая тахикардия или АВ-блокада 3 степени	наличие		Рефрактерный шок		
11	Лактат	ммоль/л				
12	BE	ммоль/л				
13	Желудочно-кишечные симптомы	наличие				
14	Объём энтерального питания	ккал/кг/час	Пищеварение	Угрожающее повреждение		

15	Желудочно-кишечное кровотечение	наличие		Умеренное повреждение	Терминальное	
16	ИАД	мм вод.ст		Тяжёлое повреждение		
17	Билирубин	ммоль/л	Печень	Нормальная функция	Инкурабельное	
18	АЛТ	ммоль/л		Дисфункция		
19	АСТ	ммоль/л				
20	Креатинин	ммоль/л	Почки	Нормальная функция		
21	Мочевина	ммоль/л		Повреждение		
22	Диурез	мл/кг/час		Недостаточность		
23	Потребность в ЗПТ	наличие				
24	Заболевание, ассоциировано с инфекционным агентом	наличие или вероятность	Инфекция	Наличие		
				Отсутствие		

Взаимодействие предиктора с контрольной точкой – вес предиктора – был определен с помощью логарифмирования показателя относительного риска и его подгонкой к единой системе знаков в соответствии с прототипом. Для этой цели количественные значения были ранжированы в качественные (порядковые или дихотомические). Для данных, имеющих возрастные особенности, процесс ранжирования осуществлялся в соответствующей возрастной группе. В результате математической обработки была получена модель, выражающая взаимосвязь значений предикторов с контрольной точкой в баллах. Данные полученной модели представлены в табл. 28.

Таблица 28 – Данные модели отражающей взаимосвязь значений предикторов с контрольной точкой

Предиктор	Вес предиктора			
	0 баллов	1 балл	10 баллов	20 баллов
Оценка по шкале ком Глазго, баллы	15-12	11-6	5-4	<4
Нарушение сознания связанное с хроническим заболеванием ЦНС	Отсутствие	Наличие		
Потребность в респираторной поддержке	Отсутствие	Наличие		
Потребность в кислороде	Отсутствие	Наличие		
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	<70		>70	
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>150		<150	
Среднее АД, мм рт.ст и/или пульс уд/мин	Дети младше 1 года			
	>50 или <180		50-40или>180	< 40 или > 200, <60
	Дети от 1 до 4 лет			
	>50 или <150		50-40 или >150	< 40 или >180
	Дети 5-12 лет			
	>60 или <150		60-50 или >150	<50 или >180
	Дети старше 12 лет			
	>70 или <150		70-60 или >150	<60 или >180
Потребность в вазопрессорах	Отсутствие	Наличие		
Желудочковая тахикардия или A\V блокада 3 степени	Отсутствие		Наличие	
BE, ммоль/л	Менее -5	Более -5		
Уровень лактата, ммоль/л	Менее 6		Более 6	
Наличие любых признаков дисфункции пищеварения	Отсутствие	Наличие		
Объём энтерального питания, ккал/кг/час	>1	<1		

Любые признаки кровотечения из ЖКТ	Отсутствие		Наличие	
ИАД, мм вод.ст.	<12		>12	
Билирубин и/или АЛТ/АСТ, ммоль/л	<70 и/или <80	>70 и/или >80		
Уровень креатинина и/или мочевины, ммоль/л	Дети младше 1 года			
	<55 и/или <10		>55 и/или >10	
	Дети от 1 до 4 лет			
	<100 и/или <16		>100 и/или >16	
	Дети старше 4 лет			
	<140 и/или <20		>140 и/или >20	
Диурез, мл/кг/час	>0,5	<0,5		
Потребность в ЗПТ	Отсутствие	Наличие		
Подтверждённая или подозреваемая инфекция	Отсутствие	Наличие		

### 5.1.3. Определение вероятности прогнозируемого события и степени расстройств витальных функций

Вероятность наступления неблагоприятного исхода была определена с помощью биномиальной логистической регрессии, построение которой позволило вывести математическую формулу для определения вероятности прогнозируемого события, выраженной в процентах, где Р – вероятность события:

$$P = [1 / (1 + \exp^{-[-7,7 + 0,22 n]})] \times 100$$

**n = сумма баллов**

Определение выраженности расстройств конкретного органа (системы) и тяжести расстройств гомеостаза в целом осуществлялось следующим образом: получаемый при построении регрессии график был разделён на 4 интервала с помощью определения 3 точек. Первая точка являлась медианой, что соответствовало значению, при котором вероятность прогнозируемого события



была равна 50%. Вторая и третья точки отражали значения 25 и 75 квартилей на регрессионном графике.

Сумма баллов, попадающая в интервал ниже 25 квартиля, соответствовала отсутствию значимой дисфункции органа (системы) или всего гомеостаза в целом, состояние интерпретировалось как стабильное. Сумма баллов, входящая в интервал 25-50 квартилей, считалась значимой и интерпретировалась как наличие умеренной дисфункции органа (системы) или не стабильное состояние. Сумма баллов, находящаяся в интервале 50-75 квартилей считалась выраженной дисфункцией органа (системы) или терминальным состоянием, что означало то, что прогнозируемое событие в данном интервале могло наступить более чем у половины респондентов. Сумма баллов, относящаяся к интервалу более 75 квартиля, считалась необратимой дисфункцией органа или необратимым расстройством гомеостаза, при котором прогнозируемое событие должно было произойти более чем у 90% респондентов. Выделение ведущей дисфункции осуществлялось путём определения органа (системы), получивших наибольшее количество баллов. Ведущей или ведущими в дисфункции системами считались те системы, которые набирали наибольшее количество баллов в своём кластере.

Разработанная модель предполагала следующий порядок использования:

1. Определение наличия и выраженности всех предикторов с помощью имеющихся сведений о пациенте.
2. Оценка степени расстройств каждой системы с помощью полученных значений (данных).
3. Суммирование всех значений, оценка тяжести синдрома полиорганной недостаточности и выделение ведущих расстройств.
4. Расчет вероятности неблагоприятного прогноза с помощью формулы.

Таблица 29 – Модель оценки витальных функций при критических состояниях у детей

Системы и предикторы	Значение предикторов, баллы			
	0	1	10	20
<b>Оценка функции ЦНС</b>				
Оценка по шкале ком Глазго, баллы	15-12	11-6	5-4	<4
Нарушение ментального статуса связанное с хроническим заболеванием ЦНС	нет	да		
0 баллов – нормальная функция ЦНС, 1 балл – умеренные расстройства сознания, 10-20 баллов – глубокая кома				
<b>Оценка функции дыхания</b>				
Потребность в респираторной поддержке	нет	да		
Потребность в кислороде	нет	да		
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	<70		>70	
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>150		<150	
0-1 балл – значительных нарушений дыхания нет, 2 балла – умеренный ОРДС, 10 и более баллов – тяжёлый ОРДС				
<b>Оценка функции кровообращения</b>				
Среднее АД, мм рт.ст. и/или пульс, уд/мин	Дети первого года жизни			
	>50 или <180		50-40или>180	< 40 или > 200, <60
	Дети от 1 до 4 лет			
	>50 или <150		50-40 или >150	< 40 или >180
	Дети 5-12 лет			
	>60 или <150		60-50 или >150	<50 или >180
	Дети старше 12 лет			
>70 или <150		70-60 или > 150	<60 или >180	
Потребность в вазопрессорах	нет	да		
Желудочковая тахикардия или A\V блокада 3 степени	нет		да	

BE, ммоль/л	> -5	<-5		
Уровень лактата, ммоль/л	<6		> 6	
0 - 1 балл – нарушений кровообращения нет, 2-10 баллов – дисфункция кровообращения, 11-19 баллов – шок, 20 и более баллов – рефрактерный шок				
<b>Оценка функции пищеварения</b>				
Наличие любых признаков дисфункции пищеварения	Нет	Да		
Объём энтерального питания, ккал/кг/час	>1	<1		
Любые признаки кровотечения из ЖКТ	Нет		Да	
ИАД, мм рт.ст.	<12		>12	
0 баллов – нормальная функция пищеварения, 1 балл – угроза повреждения, 2 балла – умеренное повреждение, 10 и более баллов – тяжёлое повреждение				
<b>Оценка функции печени</b>				
Билирубин, ммоль/л АЛТ/АСТ, ммоль/л	и/или <70 и/или <80	>70 и/или >80		
0 баллов – нормальная функция печени, 1 балл – дисфункция печени.				
<b>Оценка функции почек</b>				
Уровень креатинина и/или мочевины, ммоль/л	Дети младше 1 года			
	<55 и/или<10		>55и/или >10	
	Дети от 1 до 4 лет			
	<100 и/или <16		>100и/или >16	
	Дети старше 4 лет			
	<140и/или <20		>140 и/или>20	
Диурез, мл/кг/час	>0,5	<0,5		
Потребность в ЗПТ	нет	да		
0 баллов – нормальная функция почек, 2 балла – острое повреждение почек, 10 и более баллов – почечная недостаточность				
<b>Оценка наличия инфекционного процесса и сепсиса</b>				
Подтверждённая или подозреваемая инфекция	нет	да		
0 баллов – инфекции нет, 1 балл – наличие инфекции				
<b>Выделение ведущего расстройства и составление структуры СПОН:</b>				
Ведущее расстройство – дисфункция, набравшая наибольшее количество баллов. Например: рефрактерный шок. Если 2 и более системы набрали одинаковое количество баллов – ведущее				

<p>расстройство СПОН (указать дисфункции). Например: СПОН (умеренный ОРДС, острое почечное повреждение).</p> <p>При наличии инфекции в сочетании с любой дисфункцией ведущее расстройство – сепсис. Например: Сепсис: пневмония, умеренные расстройства сознания, острое почечное повреждение</p> <p>При наличии инфекции в сочетании с оценкой кровообращения более 2 баллов ведущее расстройство - септический шок. Например: лихорадка без очага инфекции, септический шок</p>
<p><b>Оценка степени тяжести пациента и вероятности летального исхода:</b></p>
<p>Суммировать все полученные баллы, определить тяжесть синдрома полиорганной недостаточности и вероятность неблагоприятного исхода по предлагаемой формуле. Выбрать необходимый протокол лечения или клинические рекомендации согласно профилю заболевания, определить тактику дальнейшего наблюдения.</p>
<p>Сумма баллов менее 12 – стабильное состояние, критических расстройств нет. Лечение основного заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями. Повторная оценка через 72 часа или при изменении состояния</p>
<p>Сумма баллов 12-30 – нестабильное состояние - требуется особое внимание. Использовать специализированные протоколы лечения. Повторная оценка через 24 часа</p>
<p>Сумма баллов 31-45 – терминальное состояние – требуются интенсивные мероприятия в соответствии со специализированными протоколами лечения, сочетание нескольких протоколов. Повторная оценка через 12 часов</p>
<p>Сумма баллов более 45 – инкурабельное состояние – интенсивные мероприятия как при терминальном состоянии. Повторная оценка при выживании через 12 часов</p>

#### 5.1.4. Сравнение предсказывающей способности разработанной модели с прототипом

Предсказывающая способность разработанной модели была оценена с помощью определения чувствительности и специфичности методом вычисления площади под ROC – кривой. Сравнение разработанной модели с прототипом производилось с помощью сопоставления степени объяснённой дисперсии ( $r^2$ ) разработанной модели и прототипа. Показатели статистических тестов представлены в табл. 30. Разработанная модель имела сопоставимые с прототипом показатели чувствительности и специфичности. Взаимосвязь рассчитанной вероятности со свершившимся событием была на 17% (6,3-27,7)

выше в разработанной модели по сравнению с прототипом. Различия между моделями имели статистическую значимость,  $p=0,0014$ .

Таблица 30 – Показатели статистических тестов чувствительности/специфичности и степени объяснённой дисперсии сравниваемых моделей

Показатели	Показатели статистических тестов сравниваемых моделей			
	AUC		$r^2$	
	Разработанная модель	Прототип	Разработанная модель	Прототип
Сумма значений предикторов модели, баллы	0,97	0,94	0,53	0,43
Вероятность прогнозируемого события, %	0,98	0,95	0,58	0,41

## 5.2. Разработка модели определения риска развития и выраженности интраабдоминальной гипертензии у детей

Разработка модели определения риска развития и выраженности ИАГ у детей выполнялась с целью более точного учёта ИАД. Данную модель предполагалось использовать в случаях, когда мониторинг ИАД не проводится или невозможен, а также для определения показаний к проведению мониторинга ИАД. Прототип данной модели в литературных источниках не найден.

В основу математического метода построения модели был положен принцип линейного суммирования предикторов, в качестве которых были выбраны факторы риска ИАГ и расстройства, имеющие статистически значимую ассоциацию с её развитием, полученные при проведении данного исследования (глава 4). В качестве конечной контрольной точки был выбран показатель вероятности развития ИАГ. Критерием ее наличия считали уровень ИАД, превышающий значение 10 мм рт.ст. [89]. Дополнительной контрольной точкой была выбрана прогнозируемая величина ИАД. Взаимодействие предиктора с

контрольной точкой определялось методом логарифмирования показателя относительного риска, а вероятность развития прогнозируемого события определялась методом построения биномиальной логистической регрессии, с помощью которой была преобразована формула для расчёта риска:

$$X = [1/(1+e^{-1,8,5+0,7CB})] \times 100$$

*CB – сумма баллов*

Выраженность ИАГ и формула для расчёта прогнозируемой величины ИАД были определены с помощью регрессии экспоненциального роста. Формула для расчёта прогнозируемой величины ИАД:

$$X = 9 + e^{(-1,8+0,2xCB)}$$

*CB – сумма баллов*

Разработанная модель предполагала следующий порядок использования:

1. Определение наличия факторов риска на основе имеющихся сведений о пациенте
2. Суммирование всех значений факторов риска
3. Расчет вероятности развития ИАГ и ожидаемой величины ИАД с помощью предлагаемых формул.

Параметры модели оценки риска развития ИАГ у детей представлены в табл. 31.

Таблица 31 – Модель оценки риска развития интраабдоминальной гипертензии у детей

Предикторы:	Баллы
<b>Возраст</b>	
Менее 2 лет	4
От 2 до 8 лет	0
Старше 8 лет	3
<b>Нутритивный статус</b>	
Нормальное физическое развитие	0
Наличие гипотрофии	1
Наличие ожирения	2
<b>Профиль заболевания</b>	
Не инфекционные заболевания	0
Инфекционные заболевания с локализацией инфекционного очага вне брюшной полости	1
Инфекционные заболевания с локализацией инфекционного очага в брюшной полости и забрюшинном пространстве	2
<b>Факторы тяжести</b>	
Наличие сепсиса	5
Наличие шока или других нарушений гемодинамики	2
Ожог поверхности тела площадью свыше 30%	1
<b>Состояние системы пищеварения</b>	
Отделяемое по желудочному зонду более 5 мл/кг/сут	2
Энтеральное питание менее 20 ккал/кг/сут (0,8 ккал/кг/час) или отсутствие приёма минимального энтерального питания (жидкости) через 3 дня после абдоминального вмешательства.	4

### 5.3. Проверка адекватности и работоспособности разработанных моделей

Проверка адекватности и работоспособности разработанных моделей выполнялась методом формирования экзаменующей выборки, в которую были включены 503 респондента (характеристики экзаменующей выборки представлены во 2 главе). Показатели теста чувствительности и специфичности исследуемых моделей представлены в табл. 32.

Таблица 32 – Показатели теста чувствительности и специфичности исследуемых моделей

Исследуемые модели	Площадь под кривой, AUC
Модель оценки витальных функций при критических состояниях у детей	0,91
Модель оценки риска развития ИАГ у детей	0,94

Показатель летальности в исследуемой группе составил 9,7% (6,8-12,6). Средний показатель летальности, рассчитанный с помощью модели для исследуемой группы, входил в рассчитанный 95% доверительный интервал фактической летальности и составил 10%. Статистически значимой разницы между рассчитанной и фактической летальностью не было ( $p=0,87$ ). Величина ИАД, рассчитанная с помощью модели, имела выраженную корреляционную взаимосвязь с истинными значениями ИАД ( $r=0,85$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, разработка модели оценки системы пищеварения и интеграция её в общую модель оценки витальных функций позволила провести наиболее полную оценку синдрома ПОН и более точно прогнозировать исход заболевания.

#### **Резюме:**

Прогнозирование неблагоприятного исхода является важной частью стратегии оказания помощи критически больным детям. Вероятность наступления неблагоприятного исхода в нашем исследовании была определена с помощью биномиальной логистической регрессии, построение которой позволило вывести математическую формулу для определения вероятности прогнозируемого события, выраженной в процентах. Предсказывающая способность разработанной модели была оценена с помощью определения чувствительности и специфичности методом вычисления площади под ROC – кривой. Сравнение разработанной модели с прототипом производилось с помощью сопоставления степени объяснённой дисперсии ( $r^2$ ) разработанной модели и прототипа. Как показали наши исследования, разработанная модель имела сопоставимые с



прототипом показатели чувствительности и специфичности. Взаимосвязь рассчитанной вероятности со свершившимся событием была на 17% (6,3-27,7) выше в разработанной модели по сравнению с прототипом ( $p=0,0014$ ).

В основу математического метода построения модели был положен принцип линейного суммирования предикторов, в качестве которых были выбраны факторы риска ИАГ и расстройства, имеющие статистически значимую ассоциацию с её развитием, полученные при проведении данного исследования. Проверка адекватности и работоспособности разработанных моделей выполнялась методом формирования экзаменуемой выборки, в которую были включены 503 респондента.

Показатель летальности в исследуемой группе составил 9,7% (6,8-12,6), а средний показатель летальности, рассчитанный с помощью модели для исследуемой группы, входил в рассчитанный 95% доверительный интервал фактической летальности и составил 10%. Статистически значимой разницы между рассчитанной и фактической летальностью получено не было ( $p=0,87$ ). Величина ИАД, рассчитанная с помощью модели, также имела выраженную корреляционную взаимосвязь с истинными значениями ИАД ( $r=0,85$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, разработка модели оценки системы пищеварения и интеграция её в общую модель оценки витальных функций позволила провести наиболее полную оценку синдрома ПОН и более точно прогнозировать исход заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие дисфункции пищеварения у детей, находящихся в критическом состоянии, имеет большое клиническое значение, так как часто ассоциируется с неблагоприятным исходом заболевания. Изучение данного вопроса продолжается на протяжении целого столетия, тем не менее, на сегодняшний день имеется много нерешенных вопросов.

Цель данного исследования заключалась в определении механизмов влияния дисфункции пищеварения на развитие синдрома ПОН и разработке доступного метода мониторинга дисфункции пищеварения у детей, находящихся в условиях ОРИТ. Исследование проведено на 566 пациентах, 63 из которых вошли в обучающую и 503 в экзаменующую выборку. Средняя мощность исследования составила 74%. Синдром энтерального повреждения развивался у половины детей исследуемой группы.

Проведенные исследования показали, что в структуре синдрома энтерального повреждения у детей ОРИТ преобладают тяжёлые расстройства с развитием непереносимости питания и ИАГ, доля которых составляет 50,7%. При этом было выявлено, что непереносимость питания и ИАГ чаще регистрировались у детей до 3 лет и школьников. Нутритивный статус также имел важное прогностическое значение: в группе детей с ожирением развитие ИАГ отмечалось статистически значимо чаще, и она развивалась в более короткие сроки по сравнению с другими пациентами.

Расстройства гемодинамики также тесно были связаны с развитием ИАГ, которая всегда сопутствовала развитию рефрактерного шока. Частота развития недостаточности пищеварения была статистически значимо связана с выраженностью гемодинамических расстройств. Наиболее тесная взаимосвязь прослеживалась между тяжестью нарушений гемодинамики и развитием ИАГ, которая развивалась значительно быстрее при «холодном» и рефрактерном шоке, по сравнению с «тёплым» шоком и стабильными показателями гемодинамики.

Прогноз критического состояния у детей был наиболее часто связан с развитием ИАГ, гемодинамическими расстройствами и измененным нутритивным статусом. Непереносимость питания, равно как и повышение ИАД были связаны с увеличением продолжительности пребывания в отделении реанимации. С развитием ИАГ были связаны также более длительная потребность в респираторной поддержке, более высоких показателях фракции кислорода во вдыхаемой смеси и ассоциировалась с высоким уровнем летальности.

Исследования показали, что повышение уровня ИАД у детей сопровождалось увеличением частоты различных желудочно-кишечных симптомов, непереносимости питания и развитием желудочно-кишечного кровотечения. Объем сброса по желудочному зонду в среднем увеличивался на 9% на каждый мм роста ИАД, при этом повышение ИАД на 1 мм вод.ст. снижало объем усвоенного питания на 15% от исходных показателей.

Проведенные исследования показали, что изменения центральной гемодинамики у детей ОРИТ носили разнонаправленный характер. В частности, сочетание увеличения потребления кислорода и роста ИАД приводило к снижению  $SI$ , и, как следствие, к снижению  $DO_2I$ , в то время как сочетание увеличения потребления кислорода с нарастанием гемодинамических расстройств, напротив, приводило к увеличению  $SI$  и  $DO_2I$ , т.е. включало механизмы компенсации, что изменило наше представление о низких компенсаторных способностях детского организма, и, в частности, его системы кровообращения.

Сочетание всех трёх изучаемых факторов – увеличения потребления кислорода, роста ИАД и прогрессирования нарушений гемодинамики приводило к статистически значимым изменениям  $SI$  ( $r^2=0,44$ ;  $p<0,001$ ) и  $DO_2I$  ( $r^2=0,48$ ;  $p<0,001$ ), но степень и направленность этих влияний были разными. Присутствие сочетания 1 и 2 фактора сопровождалось более высокими значениями показателей  $SI$  и  $DO_2I$ , а присоединение фактора 3 (ИАГ) приводило к снижению изучаемых показателей гемодинамики, т.е. способствовало срыву компенсаторных процессов.

В ходе исследований было установлено, что повышение ИАД одинаково негативно воздействовало на ударный индекс сердца, как при стабильных гемодинамических показателях, так и при развитии выраженных гемодинамических расстройств. Тем не менее, снижение доставки кислорода под воздействием роста ИАД было более выраженным у детей с нестабильной гемодинамикой, что подтверждалась наличием статистически значимой взаимосвязи между увеличением ИАД и частотой сердечных сокращений. При сочетании роста  $VO_2I$  и прогрессировании гемодинамических нарушений повышение ИАД сопровождалось снижением  $SI$  и  $DO_2I$  по сравнению с отсутствием повышения уровня ИАД.

Наиболее тесная взаимосвязь прослеживалась между ИАГ и развитием рефрактерного шока. Повышение ИАД ассоциировалось с повышением уровня лактата и усилением ацидоза. Развитие ИАГ также тесно было связано и с прогрессированием ПОН. Уровень ИАД был взаимосвязан и с количеством систем, вовлечённых в СПОН, сумме баллов по шкале PELOD, он был ассоциирован с низкой оценкой по шкале ком, ростом уровня креатинина и мочевины.

Также нами была установлена тесная взаимосвязь роста ИАД с развитием неблагоприятного исхода. Сравнение показателей ИАД и транспорта кислорода у выживших и умерших пациентов выявило, что ИАГ является важным предиктором и составляющей частью формирования неблагоприятного прогноза критического состояния у детей, в то же время показатели транспорта кислорода не являлись специфическими маркерами за исключением  $SvO_2$ . По степени значимости (чувствительности и специфичности показателя) уровень ИАД был на первом месте, превосходя показатели дисфункции других систем. Таким образом, ИАГ ассоциируется с высоким уровнем летальности и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза.

На конечном этапе исследования с целью включения в структуру полиорганной недостаточности дисфункции системы пищеварения автором были выделены предикторы, характеризующие выраженность дисфункции пищеварения, в последующем объединенные в кластер (в качестве прототипа была использована модель шкалы PELOD). Прогнозирование неблагоприятного исхода является важной частью стратегии оказания помощи критически больным детям. Вероятность наступления неблагоприятного исхода в нашем исследовании была определена с помощью биномиальной логистической регрессии, построение которой позволило вывести математическую формулу для определения вероятности прогнозируемого события, выраженной в процентах. Предсказывающая способность разработанной модели была оценена с помощью определения чувствительности и специфичности методом вычисления площади под ROC – кривой. Сравнение разработанной модели с прототипом производилось с помощью сопоставления степени объяснённой дисперсии ( $r^2$ ) разработанной модели и прототипа. Как показали наши исследования, разработанная модель имела сопоставимые с прототипом показатели чувствительности и специфичности. Взаимосвязь рассчитанной вероятности со свершившимся событием была на 17% выше в разработанной модели по сравнению с прототипом.

В основу математического метода построения модели был положен принцип линейного суммирования предикторов, в качестве которых были выбраны факторы риска ИАГ и расстройства, имеющие статистически значимую ассоциацию с её развитием, полученные при проведении данного исследования. Проверка адекватности и работоспособности разработанных моделей выполнялась методом формирования экзаменуемой выборки, в которую были включены 503 респондента.

Показатель летальности в исследуемой группе составил 9,7%, а средний показатель летальности, рассчитанный с помощью модели для исследуемой группы, входил в рассчитанный 95% доверительный интервал фактической

летальности и составил 10%. Статистически значимой разницы между рассчитанной и фактической летальностью получено не было. Величина ИАД, рассчитанная с помощью модели, также имела выраженную корреляционную взаимосвязь с истинными значениями ИАД. Таким образом, разработка модели оценки системы пищеварения и интеграция её в общую модель оценки витальных функций позволила провести наиболее полную оценку синдрома ПОН и прогнозировать исход заболевания.

Таким образом, при развитии полиорганной дисфункции у детей, было установлено значимое влияние острого энтерального повреждения на транспорт кислорода, его тесная связь с общей тяжестью состояния и результатами лечения. Были установлены механизмы влияния дисфункции пищеварения на доставку и потребление кислорода, а модель оценки системы пищеварения и интеграция её в общую модель оценки витальных функций явилась доступным и точным методом мониторинга и прогноза дисфункции пищеварения у детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. В структуре синдрома энтерального повреждения у детей преобладают тяжелые расстройства в виде непереносимости питания и интраабдоминальной гипертензии (50,7%; 36-64, 0,95 ДИ), которая наиболее часто встречается у детей с ожирением (41%;  $p=0,03$ ), а у пациентов грудного и школьного возраста, с нестабильной гемодинамикой.

2. Развитие интраабдоминальной гипертензии у детей связано с ростом летальности (54%; 40-68, 0,95% ДИ), сроков госпитализации и кислородозависимости, повышает потребность в респираторной поддержке, увеличивает частоту развития желудочно-кишечных кровотечений ( $\beta$  0,4;  $p<0,001$ ) и непереносимости питания ( $\beta$  0,5;  $p<0,001$ ), приводя к росту объёма сброса по желудочному зонду в среднем на 9% ( $r^2=0,09$ ) на каждый мм роста интраабдоминального давления.

3. Сочетание увеличения потребления кислорода с нарастанием гемодинамических расстройств у детей приводит к росту систолического индекса и индекса доставки кислорода, т.е. включает механизмы компенсации, присоединение же интраабдоминальной гипертензии приводит к прогрессивному ухудшению показателей гемодинамики, т.е. способствует срыву гемодинамической компенсации.

4. Уровень интраабдоминального давления взаимосвязан с количеством систем, вовлечённых в полиорганную недостаточность ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ) и оценкой по шкале PELOD ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ), выраженность интраабдоминальной гипертензии тесно связана с неблагоприятным прогнозом: показатель относительного риска 7,3 (0,95 ДИ 2,6–20,7), медиана времени ожидания неблагоприятного исхода максимальна (6 суток) при уровне интраабдоминального давления  $> 15$  мм рт.ст.

5. Разработанная статистическая модель прогнозирования развития интраабдоминальной гипертензии, выраженности полиорганной недостаточности и вероятности летального исхода на 17% (6,3-27,7) превосходит прототип ( $p=0,0014$ ), демонстрирует отсутствие статистически значимой разницы между рассчитанной и фактической летальностью ( $p=0,87$ ), а величина интраабдоминального давления, рассчитанная с помощью модели, тесно коррелирует с истинными значениями ( $r=0,85$ ;  $p<0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования риска непереносимости питания и декомпенсации функции жизненно-важных органов, прежде всего, сердечно-сосудистой системы, необходимо оценивать ИАД у детей с ожирением, т.к. ИАГ в ОРИТ у них развивается наиболее часто – в 41% случаев ( $p=0,03$ ) и в наиболее короткие сроки ( $Me_{50}=1$ ) по сравнению с другими пациентами ( $Me_{50}=3$ ;  $p=0,012$ ).

2. При планировании нутритивной поддержки у детей необходимо отказаться от активного наращивания объема энтерального питания при росте ИАД (10 и более мм рт.ст.), особенно у детей с хирургической патологией органов брюшной полости и травмами, т.к. у этих больных период адаптации к энтеральному питанию наиболее длительный.

3. У детей с сочетанием ИАГ с увеличением потребления кислорода и нарастанием гемодинамических расстройств необходим углубленный динамический мониторинг гемодинамики и транспорта кислорода, т.к. они угрожаемы по прогрессированию нарушений.

4. Разработанная модель прогнозирования риска развития ИАГ, прогрессирования ПОН и вероятности летального исхода позволит облегчить диагностику и оценку динамики критического состояния у детей различных возрастных групп, как терапевтического, так и хирургического профиля.

5. С целью повышения качества оказания медицинской помощи детям в ОРИТ следует использовать модель оценки витальных функций:



Модель оценки витальных функций при критических состояниях у детей

Системы и предикторы	Значение предикторов, баллы			
	0	1	10	20
<b>Оценка функции ЦНС</b>				
Оценка по шкале ком Глазго, баллы	15-12	11-6	5-4	<4
Нарушение ментального статуса связанное с хроническим заболеванием ЦНС	нет	да		
0 баллов – нормальная функция ЦНС, 1 балл – умеренные расстройства сознания, 10-20 баллов – глубокая кома				
<b>Оценка функции дыхания</b>				
Потребность в респираторной поддержке	нет	да		
Потребность в кислороде	нет	да		
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	<70		>70	
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>150		<150	
0-1балл – значительных нарушений дыхания нет, 2 балла – умеренный ОРДС, 10 и более баллов – тяжёлый ОРДС				
<b>Оценка функции кровообращения</b>				
Среднее АД, мм рт.ст. и/или пульс, уд/мин	Дети первого года жизни			
	>50 или <180		50-40или>180	< 40 или > 200, <60
	Дети от 1 до 4 лет			
	>50 или <150		50-40 или >150	< 40 или >180
	Дети 5-12 лет			
	>60 или <150		60-50 или >150	<50 или >180
	Дети старше 12 лет			
>70 или <150		70-60 или > 150	<60 или >180	
Потребность в вазопрессорах	нет	да		
Желудочковая тахикардия или A\V блокада 3 степени	нет		да	
BE, ммоль/л	> -5	<-5		
Уровень лактата, ммоль/л	<6		> 6	

0 - 1 балл – нарушений кровообращения нет, 2-10 баллов – дисфункция кровообращения, 11-19 баллов – шок, 20 и более баллов – рефрактерный шок			
<b>Оценка функции пищеварения</b>			
Наличие любых признаков дисфункции пищеварения	Нет	Да	
Объём энтерального питания, ккал/кг/час	>1	<1	
Любые признаки кровотечения из ЖКТ	Нет		Да
ИАД, мм вод.ст.	<12		>12
0 баллов – нормальная функция пищеварения, 1 балл – угроза повреждения, 2 балла – умеренное повреждение, 10 и более баллов – тяжёлое повреждение			
<b>Оценка функции печени</b>			
Билирубин, ммоль/л и/или АЛТ/АСТ, ммоль/л	<70 и/или <80	>70 и/или >80	
0 баллов – нормальная функция печени, 1 балл – дисфункция печени.			
<b>Оценка функции почек</b>			
Уровень креатинина и/или мочевины, ммоль/л	Дети младше 1 года		
	<55 и/или <10		>55и/или >10
	Дети от 1 до 4 лет		
	<100 и/или <16		>100и/или >16
	Дети старше 4 лет		
	<140и/или <20		>140 и/или>20
Диурез, мл/кг/час	>0,5	<0,5	
Потребность в ЗПТ	нет	да	
0 баллов – нормальная функция почек, 2 балла – острое повреждение почек, 10 и более баллов – почечная недостаточность			
<b>Оценка наличия инфекционного процесса и сепсиса</b>			
Подтверждённая или подозреваемая инфекция	нет	да	
0 баллов – инфекции нет, 1 балл – наличие инфекции			
<b>Выделение ведущего расстройства и составление структуры СПОН:</b>			
Ведущее расстройство – дисфункция, набравшая наибольшее количество баллов. Напр.: рефрактерный шок. Если 2 и более системы набрали одинаковое кол-во баллов – ведущее расстройство СПОН (указать дисфункции). Напр.: СПОН (умеренный ОРДС,			

<p>острое почечное повреждение).</p> <p>При наличии инфекции в сочетании с любой дисфункцией ведущее расстройство – сепсис. Напр.: Сепсис: пневмония, умеренные расстройства сознания, острое почечное повреждение</p> <p>При наличии инфекции в сочетании с оценкой кровообращения более 2 баллов ведущее расстройство - септический шок. Напр.: лихорадка без очага инфекции, септический шок</p>
<p><b>Оценка степени тяжести пациента и вероятности летального исхода:</b></p>
<p>Суммировать все полученные баллы, определить тяжесть синдрома полиорганной недостаточности и вероятность неблагоприятного исхода по предлагаемой формуле. Выбрать необходимый протокол лечения или ФКР согласно профилю заболевания, определить тактику дальнейшего наблюдения.</p>
<p>Сумма баллов менее 12 – стабильное состояние, критических расстройств нет. Лечение основного заболевания в соответствии с ФКР. Повторная оценка через 72 часа, или при изменении состояния</p>
<p>Сумма баллов 12-30 – нестабильное состояние - требуется особое внимание. Использовать специализированные протоколы лечения. Повторная оценка через 24 часа</p>
<p>Сумма баллов 31-45 – терминальное состояние – требуются интенсивные мероприятия в соответствии со специализированными протоколами лечения, сочетание нескольких протоколов. Повторная оценка через 12 часов</p>
<p>Сумма баллов более 45 – инкурабельное состояние – интенсивные мероприятия как при терминальном состоянии. Повторная оценка при выживании через 12 часов</p>

6. В детском ОРИТ следует использовать следующий алгоритм оценки риска развития ИАГ:

Шаг первый: Определение наличия факторов риска на основе имеющихся сведений о пациенте (см. Модель оценки риска ИАГ у детей);

Шаг второй: Суммация всех значений факторов риска;

Шаг третий: Расчет вероятности развития ИАГ и ожидаемой величины ИАД с помощью предлагаемых формул.

## Модель оценки риска развития ИАГ у детей

Предикторы:	Баллы
<b>Возраст</b>	
Менее 2 лет	4
От 2 до 8 лет	0
Старше 8 лет	3
<b>Нутритивный статус</b>	
Нормальное физическое развитие	0
Наличие гипотрофии	1
Наличие ожирения	2
<b>Профиль заболевания</b>	
Не инфекционные заболевания	0
Инфекционные заболевания с локализацией инфекционного очага вне брюшной полости	1
Инфекционные заболевания с локализацией инфекционного очага в брюшной полости и забрюшинном пространстве	2
<b>Факторы тяжести</b>	
Наличие сепсиса	5
Наличие шока или других нарушений гемодинамики	2
Ожог поверхности тела площадью свыше 30%	1
<b>Состояние системы пищеварения</b>	
Отделяемое по желудочному зонду более 5 мл/кг/сут	2
Энтеральное питание менее 20 ккал/кг/сут (0,8 ккал/кг/час) или отсутствие приёма минимального энтерального питания (жидкости) через 3 дня после абдоминального вмешательства.	4

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

A/V	атриовентрикулярный
BE	дефицит оснований
CI	сердечный индекс
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure, самостоятельное дыхание под положительным давлением
DO <sub>2</sub> I	индекс доставки кислорода
IPSSC	международная консенсусная конференция по педиатрическому сепсису
KDIGO	всемирное общество по улучшению результатов лечения болезней почек
O <sub>2</sub> ER	коэффициент экстракции кислорода
PaO <sub>2</sub>	парциальное давление кислорода
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	индекс оксигенации
pCO <sub>2</sub>	парциальное давление углекислого газа
PELOD	педиатрическая логистическая шкала оценки полиорганной недостаточности
RIFLE	консенсусная классификация (Risk [риск], Injury [повреждение], Failure [недостаточность], Loss of kidney function [утрата почечной функции], End-stage kidney disease [терминальная стадия болезни почек])
SI	ударный (систолический) индекс
SpO <sub>2</sub>	сатурация периферической крови измеренная методом пульсоксиметрии
ScvO <sub>2</sub>	сатурация центральной венозной крови
VO <sub>2</sub> I	индекс потребление кислорода
WSAS	всемирное общество абдоминального компартмент синдрома
АД	артериальное давление
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза

АСТ	аспартатаминотрансфераза
ДИ	доверительный интервал
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИАГ	интраабдоминальная гипертензия
ИАД	интраабдоминальное давление
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ОПН	острая почечная недостаточность
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПДКВ	положительное давление конца выдоха
ПОН	полиорганная недостаточность
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиограмма

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю. С. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей / Ю. С. Александрович, И. В. Александрович, К. В. Пшениснов // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – № 3. – С. 24–31.
2. Анестезия у детей : справочник / К. Беке [и др.] ; пер. с нем. ; под ред. В. В. Дазарева. – Москва : Медпресс-информ, 2014. – 288 с. : ил.
3. Астафьев, Д. С. Изменения гемодинамики у здоровых людей при проведении ортостатических проб / Д. С. Астафьев // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – № 3 (79). – С. 44–46.
4. Беляева, И. А. Дисфункции пищеварения у недоношенных детей / И. А. Беляева, Е. П. Бомбардинова, Э. О. Тарзян // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 6. – С. 75–79.
5. Внесосудистая вода легких – предиктор развития полиорганной недостаточности у детей с тяжелым ожоговым повреждением / А. У. Лекманов, Д. К. Азовский, С. Ф. Пилютник, В. М. Абрамова // Анестезиология и реаниматология, 2017. – № 1. – С. 23–28.
6. Григорьев, Е. В. Энтеральное питание при абдоминальном компартмент-синдроме / Е. В. Григорьев, Е. А. Каменева, С. С. Коваль // Общая реаниматология. – 2009. – № 3. – С. 70–73.
7. Жиркова, Ю. В. Нутритивная поддержка в послеоперационном периоде у новорожденных / Ю. В. Жиркова, Ю. И. Кучеров, В. В. Лазарев // Детская хирургия. – 2014. – № 2. – С. 29–34.
8. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии / К. В. Пшениснов, Ю. С. Александрович, С. А. Блинов, Е. В. Паршин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 2. – С. 37–43.

9. Миночкин, П. И. Персонализация интенсивной терапии полиорганной недостаточности у новорожденных / П. И. Миночкин // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – № 3. – С. 75–79.
10. Миронов, П. И. Геномная медицина и персонализированная терапия сепсиса / П. И. Миронов, А. У. Лекманов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – № 3. – С. 35–43.
11. Неотложная помощь и интенсивная терапия в педиатрии / под ред. В. В. Лазарева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 568 с. : ил.
12. Опыт применения кишечного лаважа при острых инфекционных заболеваниях у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии / М. В. Быков, В. В. Лазарев, В. И. Щиенко [и др.] // Инфекционные болезни. – 2016. – № 2. – С. 41–46.
13. Островский, И. М. Гастроэнтерологические проблемы детей глазами родителей – динамика за 16 лет и новые закономерности / И. М. Островский, Е. В. Прохоров, М. Ю. Нарижный // Вопросы детской диетологии. – 2017. – № 1. – С. 9–12.
14. Патент 2604393 Российская Федерация, МПК7 А61В 5/00 G01N 33/48 Способ оценки тяжести полиорганной дисфункции и прогнозирования летального исхода у реанимационного пациента детского возраста / Третьяков Д. С., Шень Н. П. ; заявитель и патентообладатель Третьяков Д. С. – № 2015239264/14 ; заяв. 15.09.15 ; опубл. 10.12.16, Бюл. № 34.
15. Практика нутритивной поддержки в отделениях реанимации и интенсивной терапии Российской Федерации / Т. С. Попова, А. Е. Шестопалов, Д. Н. Проценко // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 5. – С. 7–10.
16. Роль ультразвукового исследования у детей с острыми кишечными инфекциями / А. Ю. Елков, А. Э. Флигиль, А. А. Тарасова, В. В. Лазарев, А. А.



Корсунский // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 1. – С. 72–80.

17. Романова, Л. Л. Нутритивная поддержка у детей с изолированной и сочетанной тяжелой черепно-мозговой травмой : автореферат диссертации ... канд. мед. наук : 14.01.20 / Романова Лада Леонидовна. – Екатеринбург, 2012. – 26 с.

18. Романова, Л. Л. Расчет энергопотребности у детей с изолированной и сочетанной тяжелой черепно-мозговой травмой / Л. Л. Романова, Н. П. Шень, В. М. Егоров // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 66–73.

19. Синдром абдоминальной гипертензии: состояние проблемы / Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, П. В. Подачин [и др.] // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2010. – № 3. – С. 34–42.

20. Сравнительная оценка доставки и потребления кислорода при различной степени тяжести сепсиса у пациентов с деструктивными формами панкреатита / А. И. Грицан, Д. В. Гайгольник, К. Ю. Беляев, Г. В. Грицан // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 11, № 5. – С. 26–34.

21. Струков, Д. В. Быстрая модель септического шока у крыс / Д. В. Струков, А. Г. Васильев, Ю. С. Александрович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – № 1. – С. 73–77.

22. Третьяков, Д. С. Влияние синдрома энтерального повреждения на тяжесть состояния и исходы детей, госпитализированных в ОРИТ / Д. С. Третьяков, Д. С. Заикин // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации : материалы 48-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых. – Тюмень, 2014. – С. 103.

23. Третьяков, Д. С. Этиология, эпидемиология и исходы расстройств пищеварения у педиатрических пациентов ОРИТ / Д. С. Третьяков, Н. П. Шень // Эфферентная терапия. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 89–90.
24. Третьякова, Е. П. Влияние энтерального повреждения на гемодинамические показатели и выраженность полиорганной недостаточности при сепсисе / Е. П. Третьякова, Д. С. Третьяков, Н. П. Шень // Университетская медицина Урала. – 2016. – № 1. – С. 84–86.
25. Урсова, Н. И. Практические подходы к оптимизации микробной экологии пищеварительного тракта у детей / Н. И. Урсова // Фарматека. – 2017. – № 11. – С. 14–21.
26. Хавкин, А. И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей и микробиота / А. И. Хавкин, О. Н. Комарова // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – № 3. – С. 54–62.
27. Хаит, О. В. Оценка качества жизни у детей подросткового возраста / О. В. Хаит, С. А. Ушакова, А. Д. Петрушина // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 151–156.
28. Хомяков, Е. А. Послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта / Е. А. Хомяков, Е. Г. Рыбаков // Хирургия. – 2017. – № 3. – С. 76–85.
29. Энтеральное питание в коррекции стрессовой гипергликемии у больных, оперированных по поводу новообразований поджелудочной железы / В. А. Зырянов, Н. Г. Панова, М. Д. Любимов, А. Е. Шестопалов // Лечащий врач. – 2016. – № 4. – С. 86–90.
30. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure [Electronic resource] / A. K. Roy, C. Mc Gorrian, C. Treacy [et al.] // Cardiorenal Med. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 26–37. – Published online 2013 Feb 26. – Doi: 10.1159/000347037.

31. A Valuable Tool in Predicting Poor Outcome due to Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit: Tp-e/QT Ratio / R. Ozdemir, R. Isguder, M. Kucuk [et al.] // *J Trop Pediatr.* – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 377–384. – Doi: 10.1093/tropej/fmw021.
32. Abdominal compartment syndrome – Intra-abdominal hypertension: Defining, diagnosing, and managing / T. S. Papavramidis, A. D. Marinis, I. Pliakos [et al.] // *J Emerg Trauma Shock.* – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 279–291. – Doi: 10.4103/0974-2700.82224.
33. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [Electronic resource] / R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum [et al.] // *Crit Care.* – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 204–212. – Published online 2004 May 24. – Doi: 10.1186/cc2872.
34. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) [Electronic resource] / S. S. Kumar, S. Kumar, J. A. Almeida, Y. K. Chawla // *Hepatol Int.* – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 269–282. – Published online 2008 Nov 20. – Doi: 10.1007/s12072-008-9106-x.
35. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction / L. Lund, L. Benson, U. Dahlström, M. Edner // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308, № 20. – P. 2108–2117.
36. Attar, N. Gut bugs in the lung link sepsis to ARDS [Electronic resource] / N. Attar // *Nature Reviews Microbiology.* – 2016. – Vol. 14. – P. 546. – Published online 25 July 2016. – Doi:10.1038/nrmicro.2016.119.
37. Au, S-M. Impact of elevated intra-abdominal pressure on the ability of dynamic parameters to predict fluid responsiveness / S-M Au, E. Begot, F. Dalmay // *Annals of Intensive Care.* – 2016, Vol. 6. – (Suppl 1):O11

38. Bacteria induced extrinsic and intrinsic apoptotic pathways in the rat gastrointestinal system / E. Mete, N. Cevahir, E. Oguzhan Oguz [et al.] // *Biomedical Research*. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 1670–1676.
39. Bacterial translocation in an experimental model of multiple organ dysfunctions / K. Louis, M. G. Netea, D. P. Carrer [et al.] // *J Surg Res*. – 2013. – Vol. 183. – P. 686–694.
40. Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven / L. C. Lemaire, J. J. van Lanschot, C. P. Stoutenbeek [et al.] // *Br J Surg*. – 1997. – Vol. 84, № 10. – P. 1340–1350.
41. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis [Electronic resource] / A. Alexopoulou, D. Agiasotelli, L. E. Vasilieva, S. P. Dourakis // *Ann Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 486–497. – Published online 2017 Jul 25. – Doi: 10.20524/aog.2017.0178.
42. Bakker, E. 5 Tests to Determine Digestive Function [Electronic resource] / E. Bakker. – Share, March 16, 2017: <http://adrenalfatigue.org/5-tests-to-determine-digestive-function/> Published online: 01.04.2017.
43. Baldanzi, G. New or Progressive Multiple Organ Dysfunction Syndrome as Surrogate Outcome for Mortality in Pediatric Severe Sepsis Trials / G. Baldanzi, A. F. Delgado // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2017 – Vol. 18, № 5. – P. 500–501. – Doi: 10.1097/PCC.0000000000001148.
44. Beck, D. E. Evaluation and Management of Constipation / D. E. Beck // *Ochsner J*. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 25–31.
45. Beneficial cardiovascular effects of O-GlcNAc stimulation in early phase of septic shock / J. Cadiet, M. Ferron, V. Prat [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. S50. – (Suppl. 1).
46. Berg, R. D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract / R. D. Berg // *Adv Exp Med Biol*. – 1999. – Vol. 473, № 1. – P. 11–30.

47. Berg, R. D. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model / R. D. Berg, A. W. Garlington // *Infect Immun.* – 1979. – Vol. 23, № 2. – P. 403–411.
48. Beta-1 blocker improves survival of septic rats through preservation of gut barrier function / K. Mori, H. Morisaki, S. Yajima [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37, № 11. – P. 1849–1856.
49. Biomarkers for early diagnosis of AKI in the ICU: Ready for prime time use at the bedside? / P. M. Honore, R. Jacobs, O. Joannes-Boyau [et al.] // *Ann Intensive Care.* – 2012. – Vol. 2. – P. 24.
50. Bjarnason, I. A. persistent defect in intestinal permeability in coeliac disease demonstrated by a <sup>51</sup>Cr-labelled EDTA absorption test / I. A. Bjarnason, T. J. Peters, N. Veall // *Lancet.* – 1983. – Vol. 12, № 1. – P. 323–325.
51. Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study / R. Kraft, D. N. Herndon, A. M. Al-Mousawi [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9820. – P. 1013.
52. Cummings, Brian M. Treatment of Sepsis and Septic Shock in Children [Electronic resource]. Updated: Jan 07, 2016. – <http://emedicine.medscape.com/article>. – Published online 01.05.2016.
53. COCOONs Study Group Corporal Contention at the Onset of Septic shock (COCOONs): study protocol and preliminary results of a phase II trial / A. Dargent, A. Large, A. Soudry-Faure [et al.] // *Annals of Intensive Care.* – 2016. – Vol. 6. – S101. – (Suppl 1).
54. CONSTIPREA: evaluation of the management of constipation in intensive care – National Survey of French intensivists / I. Kerdjana, M. Dumitrescu, O. Mimoz, B. [et al.] // *Annals of Intensive Care.* – 2016. – Vol. 6. – P. 207. – (Suppl. 1).

55. CRP ratio as a predictive tool for mortality in ICU septic patients / S. Lempereur-Legros, D. Ledoux, M. Nys, P. Damas // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. S229. – (Supp. 1).
56. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children / S. Leteurtre, A. Duhamel, B. Grandbastien, [et al.] // *CMAJ*. – 2010. – Vol. 182, № 11. – P. 1181–1187. – Doi: 10.1503/cmaj.081715.
57. Deitch, E. A. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy / E. A. Deitch // *Ann Surg*. – 1992. – Vol. 216. – P. 117–134.
58. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Shankar-Hari, G. S. Phillips, M. L. Levy [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 775–787.
59. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar, D. Roberts, K. E. Wood [et al.] // *Crit Care Med*. – 2006. – Vol. 34. – P. 1589–1596. – Doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
60. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines [Electronic resource] / A. R. Blaser, G. Starkopf, W. Alhazzani [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 380–398. – Published online 2017 Feb 6. – Doi:10.1007/s00134-016-4665-0.
61. Early recognition and management of septic shock in children [Electronic resource] / P. Biban, M. Gaffuri, S. Spaggiari [et al.] // *Pediatr Rep*. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 13. – Published online 2012 Mar 26. – Doi: 10.4081/pr.2012.e13.
62. Effect of Intestinal Exclusion in Escherichia coli Endotoxin Shock / W. E. Evans, R. T. Shore, L. S. Carey [et al.] // *Arch Surg*. – 1967. – Vol. 95, № 3. – P. 511–516. – Doi:10.1001/archsurg.1967.01330150187023.

63. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: A systematic review [Electronic resource] / A. C. Boronat, A. P. Ferreira-Maia, A. Matijasevich, Y-P. Wang // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, № 21. – P. 3915–3927. – Published online 2017 Jun 7. – Doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3915.
64. Epinephrine use in pediatric septic shock: a retrospective, single-center study on 117 patients / J. Starck, M. Oualha, N. Briand [et al.] // *Annals of Intensive Care.* – 2016. – Vol. 6. – P. S80. – (Suppl. 1).
65. European multicenter, observational study to assess the value of gastric-to-end tidal PCO<sub>2</sub> difference in predicting postoperative complications / G. Lebuffe, B. Vallet, J. Takala, [et al.] // *AnesthAnalg.* – 2004. – Vol. 99. – P. 166–172. – Doi: 10.1213/00000539-200407000-00034.
66. Evaluation of the implementation of a bowel management protocol in intensive care: effect on clinician practices and patient outcomes / S. Knowles, E. McInnes, D. Elliott [et al.] // *J Clin Nurs.* – 2014. – Vol. 23, № 5-6. – P. 716–730. – Doi: 10.1111/jocn.12448.
67. Factors influencing posttraumatic seizures in children / Y. S. Hahn, S. Fuchs, A. M. Flannery [et al.] // *Neurosurgery.* – 1988. – Vol. 22, № 5. – P. 864–867.
68. Fink, E. L. Pediatric Multiple Organ Dysfunction in Resource Limited Settings / E. L. Fink, K. Niranjani // *Pediatric Critical Care Medicine.* – 2017 – Vol. 18, № 3. – P. S83–S85 (Suppl. 1). – Doi: 10.1097/PCC.0000000000001045.
69. 5-HT Drives Mortality in Sepsis Induced by Cecal Ligation and Puncture in Mice/ J. Zhang, J. Bi, S. Liu [et al.] // *Mediators of Inflammation.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 6374283.
70. Flint, R. S. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis / R. S. Flint, J. A. Windsor // *HPB (Oxford).* – 2003. – Vol. 5, № 2. – P. 69–85. – Doi: 10.1080/13651820310001108.

71. Functional and Histological Assessment of an Experimental Model of Takotsubo's Cardiomyopathy [Electronic resource] / J. Sachdeva, W. Dai, A. Robert, D. Kloner // *J Am Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. e000921. – Published online 2014 Jun 23. – Doi: 10.1161/JAHA.114.000921.
72. Gastric feed intolerance is not increased in critically ill patients with type II diabetes mellitus / N. Q. Nguyen, S. W. Lam, K. Ching [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1740–1745. – Doi: 10.1007/s00134-007-0712-1.
73. Gastrointestinal Conditions in Children With Autism Spectrum Disorder: Developing a Research Agenda / D. L. Coury, P. Ashwood, A. Fasano [et al.] // *Pediatrics.* November. – 2012. – Vol. 130. – P. S160–168. – (Suppl. 2).
74. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems / B. A. Reintam, M. L. Malbrain, J. Starkopf, [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 384–394. – Doi: 10.1007/s00134-011-2459-y.
75. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients / A. Reintam, P. Parm, R. Kitus [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2009. – Vol. 53. – P. 318–324. – Doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x.
76. Goldstein, B. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // *Pediatr Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 2–8.
77. Gut and sublingual microvascular effect of esmolol during septic shock in a porcine model / M. Jacquet-Lagrèze, B. Allaouchiche, D. Restagno [et al.] // *Critical care.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 241.
78. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable



Medical Comorbidities / A. Slyepchenko, M. Maes, F. N. Jacka [et al.] // *Psychother Psychosom.* – 2017. – Vol. 86, № 1. – P. 31–46.

79. Haase, M. Subclinical AKI-an emerging syndrome with important consequences  
Subclinical AKI is still AKI / M. Haase, J. A. Kellum, C Ronco // *Critical care.* – 2012.  
– Vol. 16. – P. 313.

80. Head injuries in children under 36 months of age. Demography and outcome / Y. S. Hahn, C. Chyung, M. J. Barthel [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 1988. – Vol. 4, № 1. – P. 134–140.

81. How much does decompressive laparotomy reduce the mortality rate in primary abdominal compartment syndrome?: A single-center prospective study on 66 patients / M. Muresan, S. Muresan, K. Brinzaniuc [et al.] // *Medicine.* – 2017. – Vol. 96, Is. 5. – P. e6006. – Doi: 10.1097/MD.0000000000006006.

82. Impact of urantide antagonist of urotensinergic system on myocardial function during a murine model of septic shock / E. Besnier, T. Clavier, M. Paulus [et al.] // *Annals of Intensive Care.* – 2016. – Vol. 6. – P. S55. – (Suppl. 1).

83. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children / E. Divarci, B. Karapinar, M. Yalaz [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2016. – Vol. 51, № 3. – P. 503–507.

84. Inside myocardial dysfunction in septic shock: mechanism of troponin release highlighted by cardiac magnetic resonance / M. De Lazzari, M. M. Perazzolo, L. Cacciavillani [et al.] // *Journal of Cardiovascular Medicine.* – 2017 – Vol. 18, № 10. – P. 818–819. – Doi: 10.2459/JCM.0b013e3283638011.

85. Insufficient autophagy contributes to mitochondrial dysfunction, organ failure, and adverse outcome in an animal model of critical illness / J. Gunst, I. Derese, A. Aertgeerts [et al.] // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 182–194.

86. Intestinal mucosal barrier dysfunction in SAP patients with MODS ameliorated by continuous blood purification [Electronic resource] / Q. Shen, Z. Li, S. Huang, [et

al.] // The International journal of Artificial Organs. – 2017. – Vol. 40, № 9 (Sep 14:0). – Doi: 10.5301/ijao.5000644.

87. Intestinal permeability after severe trauma and hemorrhagic shock is increased without relation to septic complications / R. M. Roumen, T. Hendriks, R. A. Wevers, J. A. Goris // Arch Surg. – 1993. – Vol. 128, № 4. – P. 453–457.

88. Intestinal permeability is increased after major vascular surgery / R. M. H. Roumen, J. A. van der Vliet, R. A. Wevers, R. J. A. Goris // Journal of vascular surgery. – 1993. – Vol. 17, № 4. – P. 734–737.

89. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pancreatitis, paediatrics, and trauma / J. J. De Waele, J. C. Ejike, A. Leppäniemi [et al.] // Anaesthesiol Intensive Ther. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 219–27. – Doi: 10.5603/AIT.a2015.0027. Epub 2015 May 14.

90. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome [Electronic resource] / A. W. Kirkpatrick, D. J. Roberts, J. De Waele [et al.] // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39, № 7. – P. 1190–1206. – Published online 2013 May 15. – Doi: 10.1007/s00134-013-2906-z.

91. Isolated heart rate reduction by ivabradine does not improve cardiac and vascular function in experimental septic shock / C. Wei, N. Al Kattani, H. Louis [et al.] // Annals of Intensive Care. – 2016. – № 6. – P. S52. – (Suppl. 1).

92. Klingensmith, N. J. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness [Electronic resource] / N. J. Klingensmith, C. M. Coopersmith // Crit Care Clin. – 2016. – Vol. 32, № 2. – P. 203–212. – Published online 2016 Feb 4. – Doi: 10.1016/j.ccc.2015.11.004.

93. Krentz, T. Bacterial translocation in critical illness / T. Krentz, S. Allen // J Small Anim Pract. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 191–198. – Doi: 10.1111/jsap.12626.

94. Leake, I. Gastrointestinal bleeding: Matters of life and death: long-term mortality after nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / I. Leake // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol. 10, № 6. – P. 319. – Doi: 10.1038/nrgastro.2013.94.
95. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the influence of viability and revascularization – an echocardiographic substudy of the VIAMI-trial [Electronic resource] / R. D. Van Loon, G. Veen, O. Kamp [et al.] // *Trials.* – 2014. – № 15. – P. 329. – Published online 2014 Aug 18. – Doi: 10.1186/1745-6215-15-329.
96. Lethal outcomes in patients with symptomatic heart failure developed after Q-wave myocardial infarction / R. Zaliūnas, M. R. Babarskiene, A. Kavoliūniene [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 141–148.
97. Lv, X. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction [Electronic resource] / X. Lv, H. Wang // *Mil Med Res.* – 2016. – Vol. 3. – P. 30. – Published online 2016 Sep 27. – Doi: 10.1186/s40779-016-0099-9.
98. Maluso, P. Abdominal Compartment Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome / P. Maluso, J. Olson, B. Sarani // *Crit Care Clin.* – 2016. – Vol. 32, № 2. – P. 213–222. – Doi: 10.1016/j.ccc.2015.12.001.
99. Management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a review / L. Hunt, S. A. Frost, K. Hillman [et al.] // *J Trauma Manag Outcomes.* – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 2.
100. Manresa, M. C. Hypoxia Inducible Factor (HIF) Hydroxylases as Regulators of Intestinal Epithelial Barrier Function [Electronic resource] / M. C. Manresa, C. T. Taylor // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 303–315. – Published online 2017 Feb 20. – Doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.02.004.
101. Microbiology of bacterial translocation in humans / C. O'Boyle, J. MacFie, C. Mitchell [et al.] // *Gut.* – 1998. – Vol. 42, № 1. – P. 29–35.

102. Microcirculatory effects of norepinephrine in septic shock: a muscle microdialysis study // A. Fatnassi, Z. Hajjej, C. Romdhani [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. S104. – (Suppl. 1).
103. Multiple Organ Dysfunction Score Is Superior to the Obstetric-Specific Sepsis in Obstetrics Score in Predicting Mortality in Septic Obstetric Patients [Electronic resource] / A Aarvold, H. M. Ryan, L. A. Magee [et al.] // *Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. e49–e57. – Published online 2016 Dec 16. doi: 10.1097/CCM.0000000000002018.
104. Multiple organ dysfunction syndrome in children / J. A. Tantaleán, R. J. León, A. A. Santos, E. Sánchez // *PediatrCrit Care Med*. – 2003. – № 4. – P. 181–185.
105. Myocardial depressant factor during human septic shock: screening of twenty-three cytokines and chemokines / K. Razazi, F. Boissier, M. Surenaud [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. S126. – (Suppl. 1).
106. Myocardial dysfunction during septic shock: prevalence, prognosis and role of loading conditions / F. Boissier, K. Razaz, A. Seemann [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. S1. – (Suppl 1).
107. Myocardial dysfunction in pediatric septic shock / S. Raj, J. S. Killinger, J. A. Gonzalez, L. Lopez // *J Pediatr*. – 2014. – Vol. 164, № 1. – P. 72–77. – Doi: 10.1016/j.jpeds.2013.09.027.
108. Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock: No Correlation With Inflammatory Cytokines in Real-life Clinical Setting / G. Landesberg, P. D. Levin, D. Gilon [et al.] // *Chest*. – 2015. – Vol. 148, № 1. – P. 93–102. – Doi: 10.1378/chest.14-2259.
109. Nagpal, R. Bacterial Translocation from the Gut to the Distant Organs: An Overview / R. Nagpal, H. Yadav // *Ann Nutr Metab*. – 2017. – Vol. 71. – P. S11–16. – (Suppl. 1).

110. Newcombe, J. Abdominal compartment syndrome in children / J. Newcombe, M. Mathur, J. C. Ejike // *Crit Care Nurse*. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 51–61.
111. Norepinephrine exerts an inotropic effect at the early phase of human septic shock / O. Hamzaoui, M. Jozwiak, T. Geffriaud [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. S17. – (Suppl 1).
112. Oufella H Toe-to-Room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome during septic shock / S. Bourcier, C. Pichereau, P. Y. Boëlle [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. S129. – (Suppl. 1).
113. Pathophysiology of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome / J. A. Carcillo, B. Podd, B. Aneja [et al.] // *Pediatr Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. S32–S45. – (Suppl. 1). – Doi: 10.1097/PCC.0000000000001052.
114. Patterns of multiorgan dysfunction after pediatric drowning / H. Mtaweh, P. M. Kochanek, J. A. Carcillo [et al.] // *Resuscitation*. – 2015. – Vol. 90. – P. 91–96.
115. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference / Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 428–439.
116. Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome: Promising Therapies / A Doctor, J. Zimmerman, M. Agus // *Pediatr Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. S67–S82. – (Suppl. 1). – Doi: 10.1097/PCC.0000000000001053.
117. Plasma endocan predicts the occurrence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in severe sepsis and septic shock patients / A. Gaudet, E. Parmentier-Decrucq, N. De Freitas Caires [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. S213. – (Suppl. 1).
118. Predictors and Outcome of Gastrointestinal Complications in Patients Undergoing Cardiac Surgery / F. Filsoufi, P. B. Rahmanian, J. G. Castillo [et al.] // *Annals Of Surgery*. – 2007. – Vol. 246, № 2. – P. 323–329.

119. Prevalence of multiple organ dysfunction in the pediatric intensive care unit: Pediatric Risk of Mortality III versus Pediatric Logistic Organ Dysfunction scores for mortality prediction / A. A. E. Hamshary [et al.] // *Rev Bras Ter Intensiva*. – 2017. – Vol. 29, № 2. – P. 206–212. – doi: 10.5935/0103-507X.20170029.
120. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / L. Lund, J. Jurga, M. Edner [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 529–539.
121. Primary and secondary intra-abdominal hypertension-different impact on ICU outcome / A. Reintam, P. Parm, R. Kitus [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2008. – Vol. 34, № 9. – P. 1624–1631. – Doi: 10.1007/s00134-008-1134-4.
122. Prognostic impact of left ventricular diastolic function in patients with septic shock [Electronic resource] / C. Gonzalez, E. Begot, F. Dalmay [et al.] // *Ann Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. 36. – Published online 2016 Apr 21. – Doi: 10.1186/s13613-016-0136-6.
123. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: A prospective, multicenter study / B. Vallet, C. Chopin, S. E. Curtis [et al.] // *Crit Care Med*. – 1993. – Vol. 21. – P. 1868–1875.
124. Propofol reduces liver dysfunction caused by tumor necrosis factor- $\alpha$  production in Kupffer cells / J. Li, N. Kandatsu, G. G. Feng, J. Z. Jiang [et al.] // *J Anesth*. – 2016. – P. 1–7.
125. Ragot, C. Effects of norepinephrine on the right ventricle assessed by transthoracic echocardiography in the ICU / C. Ragot, L. Corradi, F. Vargas // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. 22. – (Suppl. 1).
126. Recognition and management of abdominal compartment syndrome among German pediatric intensivists: results of a national survey [Electronic resource] / T. Kaussen, G. Steinau, P. D. Srinivasan, [et al.] // *Ann Intensive Care*. – 2012. – Vol. 2. – P. S8. – (Suppl. 1). – Published online 2012 Jul 5. – Doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S8.

127. Recognition and management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome; a survey among Dutch surgeons / S. G. Strang, E. Van Lieshout, R. A. Verhoeven [et al.] // *Eur J Trauma Emerg Surg.* – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 85–98.
128. Reintam Blaser, A. Abdominal signs and symptoms in intensive care patients / A. Reintam Blaser, J. Starkopf, M. L. Malbrain // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2015. – Vol. 47, № 4. – P. 379–387. – Doi: 10.5603/AIT.a2015.0022.
129. Rendy, L. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) prediction score in multi-trauma patients / L. Rendy, H. B. Sapan, L. Kalesaran // *International Journal of Surgery Open.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1–6.
130. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham [et al.] // *The Consensus Committee. Intensive Care Med.* – 1994. – Vol. 20. – P. 225–232.
131. Risks factors for mortality in critically ill children with acute kidney injury requiring renal replacement therapy / G. Morissette, W. Kechaou, K. Litalien [et al.] // *Annals of Intensive Care.* – 2016. – Vol. 6. – P. S79. – (Suppl. 1).
132. Sapphire Investigators. Derivation and validation of cutoff s for clinical use of cell cycle arrest biomarkers / E. A. Hoste, P. A. McCullough, K. Kashani [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 2054–2061.
133. Schatten, W. E. A bacteriologic study of portal-vein blood in man / W. E. Schatten, J. D. Desprez, W. D. Holden // *Arch Surg.* – 1955. – Vol. 71. – P. 404–409.
134. Schmid, F. Patient monitoring alarms in the ICU and in the operating room [Electronic resource] / F. Schmid, M. S. Goepfert, D. A. Reuter // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 216. – Published online 2013 Mar 19. – Doi: 10.1186/cc12525.
135. Sepsis-induced cardiac dysfunction and  $\beta$ -adrenergic blockade therapy for sepsis [Electronic resource] / T. Suzuki, Y. Suzuki, J. Okuda [et al.] // *J Intensive Care.* –

2017. – № 5. – P. 22. – Published online 2017 Mar 3. – Doi: 10.1186/s40560-017-0215-2.

136. Septic shocks with no early etiological diagnosis: a multicenter prospective cohort study (the shock 24 study) / D. Contou, D. Roux, S. Jochmans [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol 6. – (Suppl. 1):O34.

137. Shen, L. Mechanisms and Functional Implications of Intestinal Barrier Defects / L. Shen, L. Su, J. R. Turner // *Dig Dis*. – 2009. – Vol. 27, № 4. – P. 443–449. – Doi: 10.1159/000233282.

138. Study of intra-abdominal hypertension prevalence and awareness level among experienced ICU medical staff [Electronic resource] / H. Zhang, D. Liu, H. Tang [et al.] // *Mil Med Res*. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 27. – Published online 2016 Sep 12. – Doi: 10.1186/s40779-016-0097-y.

139. The infection, inflammation and sepsis section of the ESPNIC Refractory septic shock in children: an ESPNIC definition / L. Morin, S. Ray, G. Maclaren [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. 40. – (Suppl. 1).

140. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: A multicenter pooled analysis of prospective studies / M. Haase, P. Devarajan, A. Haase-Fielitz [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 57. – P. 1752–1761.

141. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome / F. Proulx, J. S. Joyal, M. M. Mariscalco [et al.] // *Pediatr Crit Care Med*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 12–22. – Doi: 10.1097/PCC.0b013e31819370a9.

142. The prevalence of gut translocation in humans / P. C. Sedman, J. Macfie, P. Sagar [et al.] // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 107, № 3. – P. 643–649.

143. Transmural migration of intestinal bacteria during peritoneal irrigation in uremic dogs / F. B. Schweinburg, H. A. Frank, E. D. Frank [et al.] // *Proc Soc Exp Biol Med*. – 1949. – Vol. 71. – P. 150–153.



144. Update from the Abdominal Compartment Society (WSACS) on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: past, present, and future beyond Banff 2017 / A. W. Kirkpatrick, M. Sugrue, J. L. McKee [et al.] // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 83–87. – Doi: 10.5603/AIT.a2017.0019.
145. Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with End Stage Renal Disease: Causes, Characteristics and Factors Associated with Need for Endoscopic Therapeutic Intervention [Electronic resource] / S. M. Laeeq, A. A. Tasneem, F. M. Hanif, [et al.] // *J Transl Int Med.* – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 106–111. – Published online 2017 Jun 30. – Doi: 10.1515/jtim-2017-0019.
146. Vaishnavi, C. Translocation of gut flora and its role in sepsis / C. Vaishnavi // *Indian J Med Microbiol.* – 2013. – Vol. 31, № 4. – P. 334–342. – Doi: 10.4103/0255-0857.118870.
147. Ventetuolo, C. E. Management of Acute Right Ventricular Failure in the Intensive Care Unit / C. E. Ventetuolo, J. R. Klinger // *Ann Am Thorac Soc.* – 2014. – № 11. – P. 811–822. – Doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-446FR.
148. Very high volume hemofiltration with the Cascade system in septic shock patients / J. P. Quenot, C. Biquet, C. Vinsonneau [et al.] // *Annals of Intensive Care.* – 2016. – Vol. 6. – P. SO4. – (Suppl. 1).
149. Xiuxiu, L. V. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction [Electronic resource] / L. V. Xiuxiu, H. Wang // *Mil Med Res.* – 2016. – № 3. – P. 30. – Published online 2016 Sep 27. – Doi: 10.1186/s40779-016-0099-9.
150. Xu, Z. Dietary effects on human gut microbiome diversity / Z. Xu, R. Knight // *Br J Nutr.* – 2015. – Vol. 113. – P. S1–S5. – (Suppl.).