

На правах рукописи

Третьяков

Денис Сергеевич

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

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Шень Наталья Петровна

Официальные оппоненты:

Степаненко Сергей Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, ФУВ ГБОУ ВПО Российский научно-исследовательский медицинский университет Минздрава России, профессор кафедры детской хирургии

Миронов Пётр Иванович

Доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» февраля 2018 г. в ___ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н.Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, оп адресу: 620028 г.Екатеринбург, ул.Ключевская, д. 17 и на сайте УГМУ www.usma.ru, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации www.vak3.ed.gov.ru. Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.102.01,
доктор медицинских наук, профессор

Руднов

Владимир Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Нарушение функции пищеварения – один из наиболее частых синдромов при критических состояниях, имеющих непосредственную взаимосвязь с неблагоприятным исходом (Lebuffe G. et al., 2004; Kumar A. et al., 2006; Nguyen N.Q. et al 2007; Kaussen T. et al., 2012; Knowles S. et al., 2014; Mtaweh H. et al., 2015; Blaser A.R. et al., 2017). На сегодняшний день подчёркивается особая роль желудочно-кишечного тракта в патогенезе развития полиорганной недостаточности, однако результаты научных работ носят противоречивый характер. Взаимосвязь между дисфункцией пищеварения и развитием полиорганной недостаточности по-прежнему является предметом дискуссий, а патофизиология этого явления изучена не достаточно (Vallet B. et al., 1993; Hunt L. et al., 2014; Li J. et al, 2017). Не существует объективных методов клинического исследования функции пищеварительной системы у критически больных пациентов. Предлагаемые методики страдают низкой воспроизводимостью в рутинной клинической практике и малоприменимы в условиях ОРИТ.

Расстройства системы пищеварения не учитываются как проявления органной дисфункции большинством экспертных сообществ при разработке критериев синдрома полиорганной недостаточности, либо в качестве критериев используются поздние маркёры, например желудочно-кишечное кровотечение (Reintam B.A. et al., 2009; Reintam B.A, et al, 2012). Проблема желудочно-кишечных расстройств у пациентов ОРИТ по-прежнему остаётся недостаточно освещённой и среди практикующих специалистов. Недостаточное восприятие данной проблемы медицинским персоналом отмечается во всём мире (Kaussen T. et al., 2012; Knowles S. et al., 2014; Kerdjana M. Dumitrescu et al., 2016; Zhang H. et al, 2016; Strang S.G. et al, 2017).

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 ОРИТ. Недостаточная научная разработанность представленной проблемы и отсутствие единства взглядов в научных исследованиях послужили поводом для выполненного 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.

Научная новизна

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 DO₂I 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 SvO₂.

Разработаны статистические модели, построенные методом послонных перцептронов в автоматизированной нейронной сети, которые подтвердили, что сочетание увеличения потребления кислорода и роста тяжести гемодинамических нарушений сопровождается более высокими значениями показателей SI и DO₂I, 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.

Внедрение результатов работы в клиническую практику

Результаты исследования внедрены в работу отделений анестезиологии-реанимации №3 и №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.

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.

Публикация результатов исследования и апробация работы

По материалам работы опубликовано 13 научных работ, из них 3 работы – в журналах рецензируемых ВАК Минобрнауки России. В зарубежных журналах опубликована 1 работа. Получено 2 патента на изобретение. Результаты работы доложены на Учредительном съезде регионального Северо-Западного отделения ФАР «Сообщество анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада», Санкт-Петербург, 23-26.09.2015 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, 28-30.10.2015 г.; на Всероссийском научном форуме с

международным участием «Неделя молодежной науки», секция «Анестезиология и реаниматология», Тюмень, 7.4.2016 г.; на II школе-семинаре «Нутритивная поддержка в реанимации и интенсивной терапии», Тюмень, 6-8.4.2017 г.; на XIV ежегодной школе-семинаре анестезиологов-реаниматологов Тюменской области, Тюмень, 10-11.2.2016 г.; на Научно-практической конференции Уральского федерального округа «Питание и здоровье», секция «Нутритивная поддержка в медицине критических состояний», Тюмень, 21-22.6.2016 г.; на Областной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии и неонатологии», Тюмень, 30.3.2017 г.; на III Школе-семинаре «Нутритивная поддержка в реанимации и интенсивной терапии», Тюмень, 5-7.4.2017 г.; на 39 ежегодном конгрессе европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) 9-12.9.2017 г., Гаага, Нидерланды.; на Северо-Западном форуме анестезиологов-реаниматологов «Турнеровские чтения. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста», Санкт-Петербург, 2-4.3.2017 г.; на V Михельсоновских чтениях, Санкт-Петербург, 7-10.10.2017 г.

Объем и структура работы

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 таблиц, 8 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в 2 детских ОРИТ различных учреждений здравоохранения Тюменской области в 2 этапа. На 1 этапе в проспективном динамическом обсервационном исследовании перекрёстной (cross-over design) структуры было выполнено 176 наблюдений у 63 педиатрических пациентов ОРИТ. В исследование включались все пациенты, поступившие в ОРИТ с признаками дисфункции хотя бы 1 системы. Исключались пациенты, длительность госпитализации в ОРИТ которых составила менее 1 суток (при благоприятном исходе заболевания).

Сбор материала проводился в соответствии с заранее разработанным протоколом. Пациенты выбывали из исследования по мере выписки из ОРИТ, достижения времени пребывания в отделении 30 суток или наступления летального исхода. Оценивали параметры гомеостаза с помощью мониторингового и лабораторного оборудования имеющегося в лечебном учреждении. Наличие дисфункции

конкретного органа или системы и синдрома ПОН устанавливалось в соответствии с международными рекомендациями (Goldstein B. et all., 2005). Оценка тяжести ПОН проводилась по шкале PELOD. Центральная гемодинамика и доставка кислорода оценивалась с помощью ультразвукового монитора Uscom.

Тяжесть гемодинамических нарушений сопоставлялась с бальной системой оценки сердечно-сосудистой системы, используемой в шкале SOFA, а так же с известными описанными в литературе вариантами гемодинамических нарушений, (Cummings B.M., 2016; Shankar-Hari M. et all, 2016). В метрической системе выраженность гемодинамических нарушений была представлена от 0 до 3 баллов. Оценка функции пищеварения проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского совета интенсивной терапии (Reintam B.A. et all., 2009). Измерение уровня интраабдоминального давления и его интерпретация осуществлялись согласно рекомендациям всемирного общества абдоминального компартмент синдрома (Kirkpatrick A.W. et all, 2013).

В результате анализа клинических наблюдений, полученных на первом этапе исследования, и проведения статистической обработки материала был разработан способ оценки тяжести ПОН и прогнозирования летального исхода у реанимационного пациента детского возраста (Патент на изобретение №2604393). Проверка валидности разработанного способа проводилась на втором этапе исследования. Для этой цели разработанный способ оценки был внедрён в клиническую практику ОРИТ другого лечебного учреждения. Исследовали пациентов при поступлении в ОРИТ и в последующем каждые 12-24 часа в зависимости от первичного результата, на протяжении 3 суток. На этапе проверки валидности в проспективном обсервационном исследовании изучены данные 503 пациентов.

Характеристика пациентов

Средний возраст пациентов составил 2 года (от 1 месяца до 17 лет). Распределение пациентов по возрасту и полу на этапах исследования не имело статистически значимых отличий. Профиль основного заболевания и структура ПОН соответствовали сплошной выборке. Распределение пациентов по частоте и структуре ПОН представлено в табл. 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по частоте и структуре ПОН на 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

Как на первом, так и на втором этапах исследования пациенты имели одинаковую оценку по шкале PELOD ($p=0,8$), и сопоставимый уровень летальности ($p=0,95$). Исследованная когорта была максимально приближена к генеральной совокупности, а полученные данные отвечали требованию воспроизводимости в общей популяции пациентов ОРИТ. Перекрестная структура исследования и применение специальных методов статистической обработки материала позволили устанавливать причинно-следственные связи независимо от индивидуальных особенностей пациента, таких как возраст, пол, характер основного заболевания, тяжесть состояния и др., (Реброва О.Ю., 2006; John I. Gallin, 2013).

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. Чувствительность и специфичность разработанных прогностических моделей и сопоставление их с прототипом осуществлялось с помощью ROC-анализа. Средняя мощность исследования составила 75%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота проявлений синдрома энтерального повреждения составила 72% (59,3-84,7; 0,95ДИ). Наиболее частым симптомом была непереносимость питания. ИАГ зарегистрирована у 20,6% детей вошедших в исследование на 1 этапе. У 9,5% больных зафиксирован уровень ИАД 10-11 мм рт.ст., который, по мнению De Waele J.J. et all (2015), следовало считать проявлением ИАГ у детей. При использовании данных критериев ИАГ отмечалась бы у 28,4% (16-42 0,95 ДИ) пациентов исследуемой группы. Проявления синдрома энтерального повреждения представлены в табл. 2.

Таблица 2 – 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	

Структура синдрома энтерального повреждения имела взаимосвязь с возрастом пациента, хотя достоверных отличий в возрастных группах получено не было. У детей младше 3-х лет чаще развивалась интраабдоминальная гипертензия. Непереносимость питания чаще регистрировалась у детей старше 7 лет. Дети от 3 до 7 лет имели наименьшую выраженность синдрома энтерального повреждения и более быстро адаптировались к энтеральному питанию. Данные представлены табл. 3.

Таблица 3 – Частота развития синдрома энтерального повреждения у детей разных возрастных групп, n=63

Проявления синдрома энтерального повреждения	Возрастные группы			Уровень значимости (p)
	Дети младше 3 лет, (n=40)	Дети от 3 до 7 лет, (n=8)	Дети старше 7 лет, (n=15)	
Нормальная функция ЖКТ, %	27	50	20	0,53
Риск энтерального повреждения, %	20	25	20	
Непереносимость питания, %	28	13	46	
ИАГ, %	25	12	14	

Структура синдрома энтерального повреждения имела статистически значимые отличия у детей с различными показателями физического развития. Наиболее тяжёлые его проявления отмечались у детей с ожирением, табл.4.

Таблица 4 – Частота развития синдрома энтерального повреждения у детей с различными показателями физического развития, n=63

Проявления синдрома энтерального повреждения	Группы физического развития			Уровень значимости (p)
	Норма (n=33)	Гипотрофия (n=18)	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	

Основное заболевание оказывало влияние на развитие и течение синдрома энтерального повреждения. Непереносимость питания наиболее часто отмечалась у пациентов с острой хирургической патологией брюшной полости. У детей, подвергшихся плановым или экстренным абдоминальным вмешательствам, был более длительный период адаптации к энтеральному питанию ($Me_{50}=10$), по сравнению с другими группами пациентов ($Me_{50}=4$). Несмотря на выявленные различия в проявлениях синдрома энтерального повреждения, частота развития ИАГ во всех группах была практически одинаковой, за исключением пациентов, оперированных по поводу врождённых пороков пищеварительного тракта (табл. 5). Различий в сроках развития ИАГ не было ($Me_{50}=1-3$; $p=0,2$).

Таблица 5 – Проявления синдрома энтерального повреждения при различных заболеваниях, n=63

Проявления синдрома энтерального повреждения	Группы заболеваний				Уровень значимости (p)
	Острая хирургическая патология ЖКТ (n=16)	Врожденные пороки развития ЖКТ (n=15)	Тяжёлая травма (n=9)	Инфекционные заболевания (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	

Развитие синдрома энтерального повреждения было взаимосвязано с выраженностью гемодинамических расстройств (табл. 6). Наиболее тесная взаимосвязь прослеживалась между тяжестью гемодинамических нарушений и развитием ИАГ, которая прогрессировала значительно быстрее у пациентов с «холодным» и рефрактерным шоком ($Me_{50}=1$), по сравнению с детьми, у которых зафиксирован «тёплый» шок и нормальные показатели гемодинамики ($Me_{50}=3$).

Таблица 6 – 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, $p<0,001$

Развитие недостаточности пищеварения влияло на показатели работы ОРИТ. Непереносимость питания и ИАГ в равной степени были связаны с увеличением продолжительности пребывания в реанимации. Более длительная потребность в респираторной поддержке и высокий уровень летальности были связаны с ИАГ (табл. 7). Кислородозависимость также была более длительной при развитии ИАГ ($Me_{50}=7$) по сравнению с пациентами, уровень ИАД у которых не повышался ($Me_{50}=4$, $p=0,03$).

Таблица 7 – 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, $p<0,001$

Проведение кластерного анализа показало, что наиболее значимыми факторами риска развития ИАГ были расстройства гемодинамики (Ed 10) и измененный нутритивный статус (Ed 23). В меньшей мере на развитие ИАГ и летальность оказывал влияние возраст ребёнка (Ed 81; 82). Неблагоприятный исход заболевания был наиболее часто связан с развитием ИАГ (Ed 5), гемодинамическими расстройствами (Ed 9) и измененным нутритивным статусом (Ed 23). Профиль основного заболевания не был связан с развитием ИАГ и неблагоприятным исходом (табл. 8, 9).

Таблица 8 – 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 9 – 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

Повышение уровня ИАД у детей сопровождалось увеличением частоты развития пареза кишечника (β 0,36; $p < 0,001$), непереносимости питания (β 0,5; $p < 0,001$) и желудочно-кишечных кровотечений (β 0,4; $p < 0,001$). Рост ИАД был связан с увеличением сброса по желудочному зонду (β 0,31; $p < 0,001$), который в среднем увеличивается на 9% ($r^2=0,09$) на каждый мм роста ИАД (рис. 1).

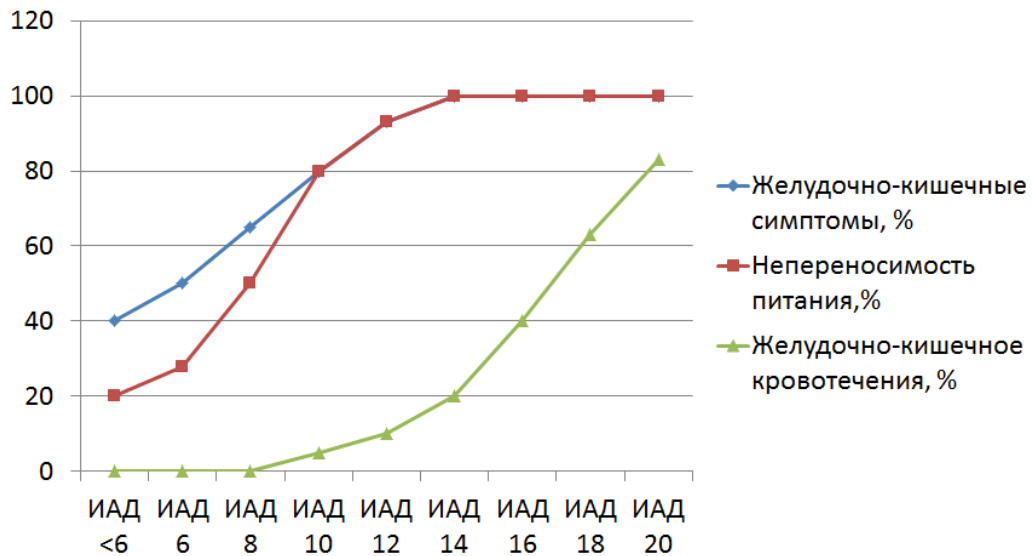


Рисунок 1 – Взаимосвязь уровня ИАД с частотой возникновения различных проявлений синдрома энтерального повреждения

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 ($r^2=0,15$). Средний показатель VO_2 и другие показатели транспорта кислорода мы выразили в качестве индекса, так как требовалась унификация значений для различных возрастных групп, что и было произведено относительно площади поверхности тела. Повышение VO_2I имело тесную корреляцию с неблагоприятным прогнозом ($r=0,77$; $p=0,02$), в остальном данный показатель был независимым. Повышение потребления кислорода сопровождалось ростом его доставки ($DO_2 I$), которая, в основном, обеспечивалась за счёт увеличения ударного индекса сердца (SI), рис. 2.

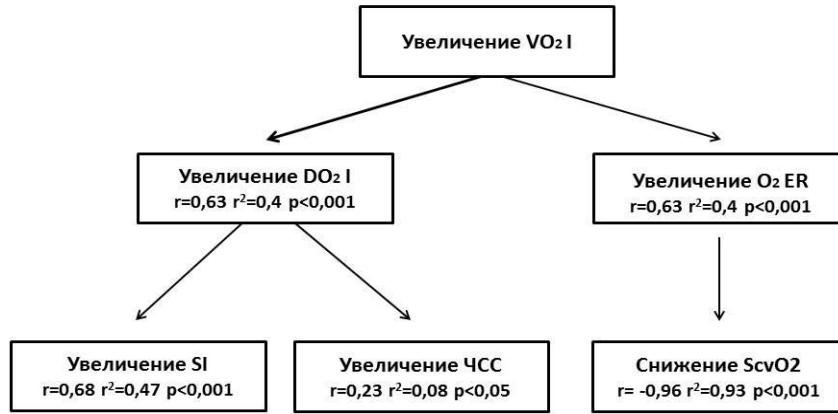


Рисунок 2 – Реакция системы транспорта кислорода на увеличение VO_2I

Влияние VO_2I , выраженности нарушений гемодинамики и ИАГ на SI и DO_2I было предварительно изучено с помощью графического анализа и множественной нелинейной регрессии. Проведение данных методов статистической обработки материала позволило установить зависимость SI и DO_2I от номинальных значений и комбинации указанных факторов. Установлено, что увеличение VO_2I и нарастание гемодинамических нарушений приводят к эквивалентному росту SI и, соответственно, DO_2I . Увеличение уровня ИАД, в свою очередь, приводило к пропорциональному снижению SI и DO_2I . Дальнейшая проверка причинно-следственных связей была проведена с помощью моделирования изучаемых процессов в автоматизированной нейронной сети. Изменения SI и DO_2I изучены в двух группах. В группе 1 величина ИАД оставалась не изменяемой и равнялась 8 мм рт.ст., в группе 2 величина ИАД постоянно увеличивалась от 8 до 20 мм рт.ст. Показатели VO_2I и тяжесть гемодинамических расстройств определяли величину стрессового повреждения и пропорционально увеличивались в 1 и 2 группах. Заданные параметры нейронной сети представлены в табл. 9.

Таблица 9 – 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 ²	100	200	300	400	100	200	300	400
Оценка степени гемодинамических нарушений (SOFA, баллы)	0	1	2	3	0	1	2	3

С помощью теста Шапиро-Уилка было 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 3. Полученные данные продемонстрировали достоверное снижение SI и DO_2I под воздействием ИАД, что свидетельствовало о ведущей роли ИАГ в нарушении адаптационных механизмов, направленных на компенсацию повышенной потребности в кислороде и гемодинамических нарушений.

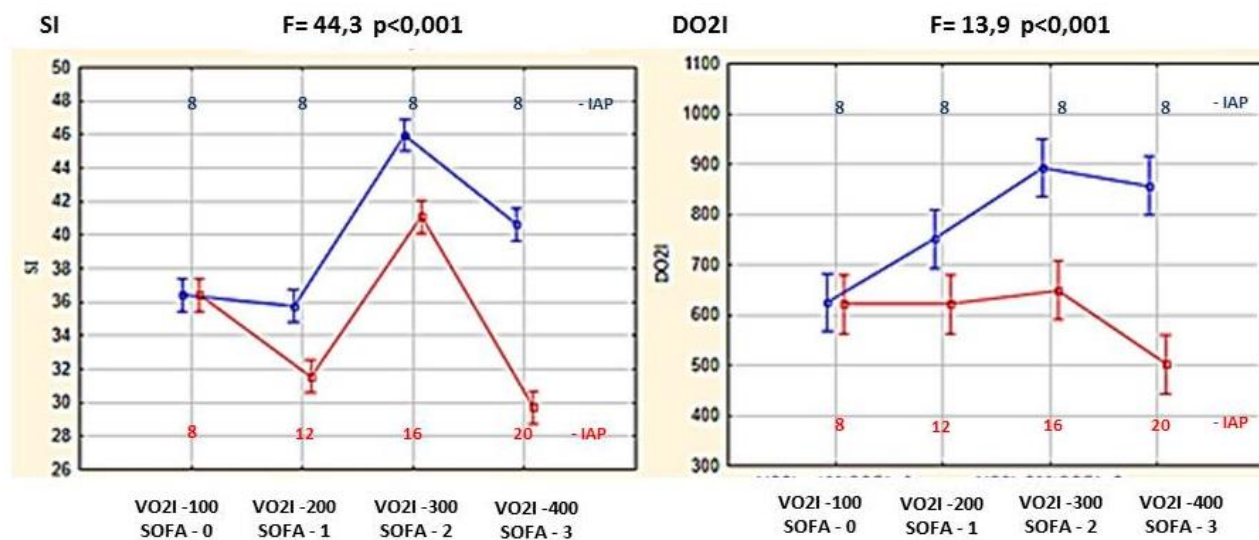


Рисунок 3 – Изменения SI и DO_2I в зависимости от изменений VO_2I , выраженности гемодинамических нарушений по SOFA и уровня ИАД

Нарушение указанных адаптационных механизмов является одним из ключевых звеньев в формировании и выраженности синдрома ПОН. На рис. 4 продемонстрировано влияние ИАД на выраженность ПОН (по шкале PELOD); анализируемые данные так же были получены при помощи автоматизированной нейронной сети и проверены с помощью многофакторного анализа.

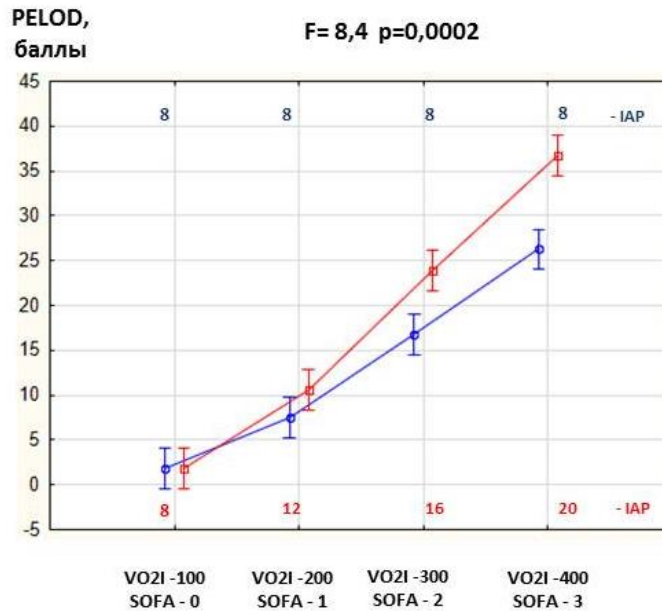


Рисунок 8 – Изменения оценки по шкале PELOD в зависимости от VO_2I , выраженности гемодинамических нарушений по SOFA и уровня ИАД

Проведение статистического моделирования и вторичный анализ данных позволили установить негативное влияние ИАД на адаптационные механизмы, направленные на компенсацию стрессового повреждения и определили его ключевое значение для развития синдрома ПОН. С помощью моделей Кокса была установлена тесная взаимосвязь между развитием ИАГ, синдромом ПОН и неблагоприятным исходом. Наиболее тесная взаимосвязь прослеживалась между ИАГ и развитием рефрактерного шока, а так же выраженной ПОН, представленной дисфункцией 5 и более систем (табл. 10).

Таблица 10 – Показатели относительного риска и медианы времени ожидания различных проявлений синдрома ПОН в зависимости от наличия ИАГ

Показатель СПОН	Показатель риска		Медиана времени ожидания (Me ₅₀)		
	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 ₂ /FiO ₂ <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

В исследуемой популяции прослеживалась тесная взаимосвязь между развитием неблагоприятного исхода, наличием ИАГ и конкретными значениями ИАД, табл. 11.

Таблица 11 – Показатели относительного риска и медианы времени ожидания неблагоприятного исхода в зависимости от наличия и выраженности ИАГ

Наличие ИАГ	Показатель риска		Медиана времени ожидания (Me ₅₀)				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

При разработке статистических моделей для прогнозирования ИАГ, ПОН и вероятности летального исхода использован кластерный тип построения модели. 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 шкала PELOD. 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. Взаимодействие предиктора с контрольной точкой было определено с помощью логарифмирования показателя относительного риска. Вероятность наступления неблагоприятного исхода была определена с помощью биномиальной логистической регрессии, где P – вероятность события:

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

n = сумма баллов

Определение выраженности расстройств конкретного органа (системы) и тяжести расстройств гомеостаза в целом осуществлялось с помощью определения 27 и 75 квартиля на графике регрессии. Выделение ведущей дисфункции осуществлялось путём определения органа (системы), получивших наибольшее количество баллов. Предсказывающая способность разработанной модели была оценена с помощью определения чувствительности и специфичности методом вычисления площади под ROC – кривой. Сравнение разработанной модели с прототипом производилось методом сопоставления степени объяснённой дисперсии (r^2) разработанной модели и прототипа (табл. 12).

Таблица 12 – 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

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. В качестве конечной контрольной точки был выбран показатель вероятности развития ИАГ. Критерием ее наличия считали уровень ИАД, превышающий значение 10 мм рт.ст. 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:

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

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

Проверка адекватности и работоспособности разработанных моделей выполнялась методом формирования экзаменующей выборки, которая проводилась на втором этапе исследования. Показатели теста чувствительности и специфичности исследуемых моделей представлены в табл. 13.

Таблица 13 – 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%ДИ 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.

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 (β 0,4; $p<0,001$) и непереносимости питания (β 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 СПОН 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:

6. В педиатрических ОРИТ следует проводить оценку риска развития ИАГ и, при необходимости мониторинг уровня ИАД.

Список опубликованных работ

1. Третьяков Д.С. Энтеральная недостаточность в педиатрических ОРИТ – немой спутник или тайный дирижер полиорганной недостаточности / Третьяков Д.С. Шень Н.П., Межевич Г.Г. // Материалы 11 школы-семинара анестезиологов-реаниматологов Тюменской области. Тюмень, 2013, стр. 61 – 85.
2. Заикин Д.С. Влияние синдрома энтерального повреждения на тяжесть состояния и исходы детей, госпитализированных в ОРИТ / Заикин Д.С. Третьяков Д.С. // Материалы 48-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации», Тюмень, 2014, с. 103.
3. Третьяков Д.С. Влияние дисфункции пищеварения на тяжесть состояния педиатрических пациентов / Третьяков Д.С. Шень Н.П. // Материалы 17 конгресса с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание», Москва, 30-31 октября 2014., с. 29
4. Третьяков Д.С. Этиология, эпидемиология и исходы расстройств пищеварения у педиатрических пациентов ОРИТ / Третьяков Д.С. Шень Н.П., Сучков Д.В., Карпенко Н.С. // VI Беломорский симпозиум, г. Архангельск, 25-26 июня 2015 г., стр. 241 – 243
5. Шень Н.П. Раннее восстановление функции желудочно-кишечного тракта у детей в постагрессивном периоде / Шень Н.П., Сучков Д.В., Карпенко Н.С. Третьяков Д.С. // VI Беломорский симпозиум, г. Архангельск, 25-26 июня 2015 г., стр. 244 – 247
6. Третьяков Д.С. Этиология и исходы расстройств пищеварения у педиатрических пациентов ОРИТ / Третьяков Д.С. Шень Н.П. // Журнал Эфферентная терапия, 2015, том 21, №5, с. 89 – 90.
7. Третьяков Д.С. Этиология, эпидемиология и исходы дисфункции пищеварения в структуре критического состояния в педиатрических отделениях реанимации / Третьяков Д.С. // Университетская медицина Урала №1, 2015, с. 45 – 46.
8. Третьякова Е.П. Влияние энтерального повреждения на гемодинамические показатели и выраженность полиорганной недостаточности при сепсисе / Третьякова Е.П., Шень Н.П. Третьяков Д.С. // Университетская медицина Урала, 2016, №1, с. 84 – 86
9. Корозников Е.С. Частота развития синдрома энтерального повреждения у детей разных возрастных групп / Корозников Е.С., Корозникова Ю.А., Третьяков Д.С. Шень Н.П. // Университетская медицина Урала, 2016, №1, с. 58 – 60

10. Третьяков Д.С. Интраабдоминальная гипертензия как фактор риска неблагоприятного исхода критического состояния у детей / Третьяков Д.С. Шень Н.П. // Медицинская наука и образование Урала, 2017, №2.

11. Третьяков Д.С. Интраабдоминальная гипертензия и транспорт кислорода у детей в критическом состоянии: клинические параллели / Третьяков Д.С. // Вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии, 2017, №3

12. Sultanbaeva A.V. Acute gastrointestinal failure syndrome impact in severity and mortality of pediatric ICU patients / Sultanbaeva A.V., Tretyakov D.S. Shen N.P., Zayikin D.S. // Abstract and oral presentation in «10th International Medical Students Congress In Novi Sad», Serbia, 16th - 19th July, 2015, p 131 (abstract)

13. Tretyakov D.S. Enteral Nutrition: impact on oxygen delivery for children in the intensive care unit? / Tretyakov D.S. N.Shen, D.Suchkov, E.Tretyakova // Clinical Nutrition Volume 36, Supplement 1, September 2017, Pages S61-S62

Список сокращений

CI	сердечный индекс
DO ₂ I	индекс доставки кислорода
IPSSC	международная консенсусная конференция по педиатрическому сепсису
O ₂ ER	коэффициент экстракции кислорода
PELOD	педиатрическая логистическая шкала оценки полиорганной недостаточности
SI	ударный (систолический) индекс
ScvO ₂	сатурация центральной венозной крови
VO ₂ I	индекс потребление кислорода
WSAS	всемирное общество абдоминального компартмент синдрома
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИАГ	интраабдоминальная гипертензия
ИАД	интраабдоминальное давление
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПОН	полиорганная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система

Третьяков Денис Сергеевич

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

14.01.20 — Анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.01

"21" ноября 2017 г. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Подписано в печать Формат 60 x 80/16 Усл.печ.л. 1,0 Тираж 100 экз.

Заказ № 859 Отпечатано в типографии ООО «Печатник»

Тюмень, ул. Республики, 48 корп ½