

1846

На правах рукописи

*Аронскинд Елена Витальевна*

**Оптимизация клинико-лабораторных критериев диагностики  
полиорганной недостаточности у новорожденных детей.**

14.00.09 – Педиатрия

**Автореферат**

**Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2000

Работа выполнена на кафедре неонатологии и перинатологии ~~Медицинской Академии~~  
Уральской Государственной Медицинской Академии.

Научный руководитель: кандидат медицинских наук,  
доцент Н.Н. Кузнецов

Научный консультант: доктор медицинских наук.,  
профессор В.М. Егоров

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,  
профессор В.И. Шилко  
доктор медицинских наук.  
профессор Г.А. Черданцева

Ведущее учреждение: Уральская Государственная Медицинская  
Академия дополнительного образования.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2000г. на заседании  
диссертационного совета Д.084.10.01. Уральской Государственной  
Медицинской Академии (620019, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральской

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной причиной тяжелого течения и гибели больных с сепсисом, тяжелой травмой, ожогами и др., является развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) (В.Ф. Альес с соавт. 2000г., А.Л. Костюченко 1996г., Б.Р. Гельфанд с соавт. 1997г., 1998г.).

СПОН – это недостаточность 2-х и более функциональных систем, универсальное поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности – легочной, сердечной, почечной и т.д. СПОН – не всегда предсказуемое осложнение, т.к. его развитие носит скрытый, незаметный характер и проявляющаяся недостаточность нескольких органов, оказывается полной неожиданностью для врача. Почти 90% случаев ПОН имеют инфекционную природу, при этом уровень летальности колеблется от 35% до 75%, а в случаях развития СПОН на фоне септического процесса летальность достигает 32-94% (В.Б. Белобородов и соавт. 1991г., Н.А. Беляков и соавт. 1995г., В.М. Буянов 1995г., А.Л., Botha et al. 1995г. и др.). Столь большие колебания летальности объясняются отсутствием единых критериев оценки ранних проявлений, стертостью клинических картин, и подчас недиагностированностью, как сепсиса, так и СПОН (Р. Бэлк 1995г. и др.). У детей данные более оптимистичны: при недостаточности одной системы летальность составляет 1%, двух систем - 11%, трех - 50%, четырех - 75% (W.A. Klaus 1985г). Следовательно, наиболее важным критерием тяжести заболевания является максимальное число одновременно декомпенсированных физиологических систем

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, формируют генерализованную системную воспалительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа – SIRS (ССВО) (В.А. Гологорский и соавт. 1995г., R. Bone et al. 1989г.). Синдром ПОН следует рассматривать, как наиболее тяжелую степень ССВО – генерализованное воспаление, вызывающее повреждение органых функций (В.К. Гостищев и соавт. 1992г., J.W. Alexander et al. 1995г.).

Основной особенностью ПОН является прогрессирующее развитие повреждения органа иммунообеспечения или физиологической системы до такой глубины, после достижения которой выявляется неспособность данного органа функционировать в интересах поддержания жизненно

важных функций вообще и сохранения своей структуры в частности. СПОН можно рассматривать как срыв органной адаптационной реакции, аналогичной адаптационному синдрому Селье. Неспецифический характер возникающих при этом изменений проявляется в однотипности нарушений вне зависимости от этиологического фактора и патологического процесса (В.А. Гологорский и соавт. 1982г., И.А. Ерюхин и соавт. 1989г., В.А. Михельсон и соавт. 1991г., Э.К. Цыбульский и соавт. 1994г., В.Е. Богдатыев и соавт. 1996г., В.В. Викторов и соавт. 1996г., П.И. Миронов и соавт. 2000г., K. Reinhart et al. 1989г.).

Существуют различные способы прогнозирования и оценки тяжести развития СПОН, основывающиеся на показателях интегральной оценки тяжести состояния (SAPS, TISS, APACHE-2, SOFA и др.), у детей (PRI, PRISM, DINAR и др.).

Однако в клинической практике до настоящего времени отсутствует точный алгоритм ранних клинических и лабораторных признаков свидетельствующий с высокой вероятностью о развитии ПОН. Это особенно актуально для новорожденных детей, поскольку проявления синдрома системного воспалительного ответа имеют свои отличия у данной категории пациентов. До настоящего времени остаются недостаточно разработанными вопросы диагностики, профилактики и интенсивной терапии СПОН у новорожденных.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании изучения анамнеза, клинико-лабораторного течения, структуры и этапов формирования органной дисфункции, усовершенствовать диагностику факторов риска, критерии оценки тяжести состояния, прогноза и терапии полиорганной недостаточности у новорожденных.

### ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить динамику состояния основных физиологических систем жизнеобеспечения и общепринятых лабораторных показателей в группах умерших и выживших новорожденных с ПОН.
2. Создать оригинальную клинико-лабораторную шкалу оценки тяжести состояния новорожденного.
3. Исследовать степень выраженности системной воспалительной реакции (СВР) и синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), а также их влияние на формирование органной дисфункции при СПОН у новорожденных детей.

4. Определить наиболее информативные анамнестические, клиничко-лабораторные и терапевтические признаки. создать математическую модель для интегральной оценки тяжести состояния больного, прогнозирования течения и исходов ПОН.
5. Провести анализ применения плазмафереза новорожденным детям, как одного из направлений антимиediatorной терапии ПОН.

### НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые для новорожденных с ПОН, сформировавшейся на фоне инфекционной и неинфекционной патологии:

- показана взаимосвязь между развитием отдельных синдромов органной дисфункции и клиническими исходами заболевания
- создана шкала оценки тяжести состояния органной дисфункции у новорожденных с различными вариантами ПОН.
- дана клиничко-лабораторная характеристика синдромов органной дисфункции и их динамика у умерших и выживших новорожденных детей.
- определены пороговые прогностические уровни летальности для 5-и основных систем жизнеобеспечения
- проведен многофакторный анализ, выявлены наиболее информативные признаки, позволяющие определить прогрессирование СПОН и прогнозировать исход.
- создана математическая модель оценки тяжести состояния больного и прогнозирования течения заболевания.

### ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

1. Результаты работы дают возможность адекватно оценить состояние органной дисфункции у новорожденных с различными вариантами ПОН.
2. На основании созданной шкалы оценки тяжести состояния органной дисфункции выявлены наиболее информативные признаки, позволяющие с высокой вероятностью (93-100%), определить исход заболевания.
3. Проведенное исследование позволит повысить эффективность диагностики и интенсивной терапии у новорожденных с ПОН.

### АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международном симпозиуме «Эндогенные интоксикации». (С. – Петербург 1994), на итоговых научных сессиях молодых ученых УГМА в 1996, 1997

гг., на итоговой научно-практической конференции ГКБ № 40 г. Екатеринбурга 1998 г., ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга 1998г.

Комплекс стандартизированных клинических, биохимических, биофизических методов для оценки тяжести состояния, мониторинга течения заболевания, назначения рациональной терапии и прогнозирования исходов заболевания у новорожденных используется в ОДКБ №1 и ГКБ № 40 г. Екатеринбурга.

Материалы проведенных исследований применяются при проведении занятий с врачами – курсантами ФУВа и студентами УГМА на кафедрах неонатологии и перинатологии, акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 в центральной печати.

### **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Кроме того, диссертация содержит 33 таблицы, 27 рисунков; библиографический указатель, включающий 146 отечественных и иностранных авторов.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:**

1. Клинико-лабораторная оценка состояния основных физиологических систем у умерших и выживших детей с ПОН показала, что декомпенсация физиологических систем и частота их встречаемости, независимо от нозологии приводящая к СПОН, однотипна: ЦНС, РС и ЖКТ; присоединение недостаточности ССС и ОПН достоверно увеличивает тяжесть процесса и летальность.
2. Оценка тяжести состояния новорожденных с ПОН может быть объективно определена с помощью оригинальной клинико-лабораторной шкалы, обладающей высокой информативностью и достоверностью. Разработанная шкала (НейСВ) позволяет проследить динамику течения СПОН в группах с различными клиническими исходами и определить пороговые прогностические уровни летальности по 5-и основным физиологическим системам.
3. Степени выраженности СВР и СЭИ, определяющие клинические исходы заболеваний, осложненных ПОН, могут быть установлены по рутинным лабораторным данным и показателям

- эндотоксикограммы.
4. Многофакторный анализ информативности анамнестических, клиничко-лабораторных и терапевтических признаков позволяет с высокой точностью (93-100%) разделить больных по исходу заболевания (летальный - не летальный) на 6 и 13 сутки жизни при минимизации объективных критериев тяжести состояния до 10-ти, 5-и и даже 3-х признаков.
  5. Проведенные исследования выявили эффективность плазмафереза у новорожденных детей на ранних этапах развития ПОН, при суммарном интегральном показателе шкалы НейСВ не более 36 баллов. Наоборот, проведение плазмафереза является неэффективным, усугубляющем дестабилизацию гомеостаза, при суммарном интегральном показателе шкалы НейСВ в 40 – 60 баллов.

### КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

Работа основана на результатах про- и ретроспективного динамического исследования клиничко-лабораторных параметров 116 новорожденных детей, у которых течение основного заболевания (инфекционного и неинфекционного) осложнилось развитием ПОН. Все дети находились на лечении в отделениях для новорожденных ОДКБ №1 г.Екатеринбурга: Реанимационно-консультативный центр новорожденных, Реанимационно-анестезиологическое отделение, Отделение патологии новорожденных, Отделение хирургии новорожденных - с 1994г. по 1998г. Новорожденные дети поступали в вышеуказанные отделения на 1-10 сутки жизни из родильных домов Свердловской области и г. Екатеринбург.

В зависимости от исхода ПОН больные были разделены на 2 клинические группы:

I - группа - выздоровевшие больные, перенесшие ПОН (n = 63),

II - группа - больные, погибшие вследствие прогрессирования поздних стадий ПОН (n = 53).

Характеризуя исследуемые клинические группы новорожденных, необходимо подчеркнуть исходно тяжелое состояние всего контингента, дети имели 3 и 4 класс тяжести по СВР.

Недоношенных детей было 63,5% и 71,6% в I и II группе соответственно. Глубоко недоношенных детей (III и IV ст. недоношенности) в группе умерших было почти в 2 раза больше (20 детей), чем в группе выживших (11 детей).

Основные нозологические диагнозы в I группе: сепсис (n=23), ППЦНС (n=27), внутриутробная инфекция (ВУИ) (n=13).

Основные нозологические диагнозы во II группе: сепсис (n=29), кровоизлияние в мозг (n=11), пороки развития (n=9), болезнь гиалиновых мембран (n=4).

Неинфекционные заболевания (ПЩНС) в I группе детей в 29,6% случаев сочетались с генерализованным течением инфекционных заболеваний и выступали как конкурирующие диагнозы за тяжесть состояния. Локальные инфекционные заболевания, как сопутствующие диагнозы, отмечались в 70,4% случаев.

Во II группе детей неинфекционные заболевания (кровоизлияние в мозг, пороки развития, болезнь гиалиновых мембран) сочетались с генерализованными инфекционными заболеваниями в 74,5% случаев.

Инфекционные заболевания (сепсис, ВУИ) у новорожденных как I, так и II группы в 100% случаев сочетались с неинфекционными заболеваниями, конкурируя за тяжесть состояния. Сопутствующие диагнозы и их сочетания были однотипными как для новорожденных I, так и II группы.

Эпидемиологическое исследование этиологии сепсиса показало, что в большинстве процента случаев он был внутрибольничным. Доминирующей флорой, обнаруженной при посеве крови, является стафилококк (виды *aureus*, *epidermidis*), грам « - » палочки (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus*) и грибы (рода *Candida*) (соответственно 46,8% и 24,6% в I и II группе) Развитие сепсиса происходит на фоне грубого отека мозга, тяжелых родовых травм нервной системы, респираторного дистресс-синдрома.

Интенсивная терапия представляла собой стандартную многокомпонентную программу этиологической и посиндромной терапии и реанимационных мероприятий под контролем клинико-лабораторных показателей гомеостаза.

### ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе неонатальных отделений областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбург.

Оценка тяжести состояния проводилась по шкале нейро-сомато-вегетативный «портрет» новорожденного («НейСВ») – собственная модификация шкалы Э.К. Цыбулькина «DINAR-NEO» (версия «Роддом»). «DINAR-NEO» состоит из оценки неврологической, сердечно-сосудистой и респираторной системы новорожденного, включающей элементы лечения и его эффективность. К этой технологии была добавлена шкала для функциональной оценки почечной и печеночной паренхимы, системы крови, состояния ЖКТ. Оригинальность шкалы заключается в том, что экспертно оценивалось не только клиническое состояние новорожденного,

функционально и лабораторно определялось состояние его органов и систем, но и терапия, проводимая данному пациенту. Выраженность каждого показателя (клинические, лабораторные данные, терапия) оценивалась в баллах – от 1 до 4 (в зависимости от степени компенсации состояния). Полученные баллы были объединены в интегральные показатели (ИП), которые в последующем были математически обработаны. При этом уровень оценки каждой системы определял степень ее поражения от компенсированного состояния до полной несостоятельности, согласно рекомендациям Д.Н. Сизова (1998г), В.В. Чаленко (1998г), адаптированным к периоду новорожденности:

- 1 – 3 балла – компенсированное состояние,
- 4 – 6 баллов – субкомпенсированное состояние,
- 7 – 9 баллов – декомпенсированное состояние,
- 10 – 12 баллов – полная несостоятельность системы.

Для оценки системы кровообращения проводили мониторинг гемодинамики аппаратом “Hellige”.

Контролировалось состояние основных видов обмена веществ с определением концентрации в сыворотке крови общего белка, альбумина, билирубина, мочевины, глюкозы, активности аспартат - и аланин-аминотрансфераз при помощи биохимического анализатора “Cobas mira plus”.

Определение газов крови и pH проводилось на аппарате анализатора газов крови “ABL”, электролитов - ионно-селективным методом на приборе “Medica”.

Количество эритроцитов, лейкоцитов и формулу крови определяли автоматическим способом на аппарате “Cell-Dyn 3500”.

Для объективной оценки функционального состояния органов и систем применялись: ультразвуковое исследование головного мозга, сердца, печени, почек – на аппарате “Siemens”, “Aloca-500”, рентгенография органов грудной клетки, брюшной полости, компьютерная томография - на аппаратах фирмы «Siemens».

Показатели эндотоксикоза и некоторые параметры плазменного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза исследовали в лаборатории гемореологии и эндогенной интоксикации Областной детской клинической больницы №1 (зав. лабораторией к.м.н. Г.А. Вершинина):

- концентрация фибриногена гравиметрическим методом (по Р.А. Рутберг, 1961).

- определение количества тромбоцитов в венозной крови (по Brecher et

all., 1962).

- ортофенантролиновый тест (по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту, 1996).

- этаноловый тест (по Galal и соавт., 1971, в модификации В.Г. Лычева., 1975).

- уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (НиСМВ) (Н.И. Габриелян, 1981).

- общая концентрация альбумина и его эффективная концентрация (по Г.Е. Добрецову, Ю.А. Грызунову, 1994).

- показатель преломления плазмы (ППП) (по Н.Н. Кузнецову и соавт., патент РФ № 004371 от 04.03.1998).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA for Windows 5.5 (StatSoft, Inc.) и Квазар (Институт механики и математики УрО РАН).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛИЗА БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Перед построением модели органной дисфункции у новорожденных были проанализированы данные анамнеза течения беременности и родов в группах выживших (I группа) и умерших (II группа) детей.

Анализируя экстрагенитальную патологию, акушерско-гинекологический и интранатальный анамнез, необходимо подчеркнуть отсутствие здоровых женщин и физиологического течения беременности и родов в исследуемых группах. Течение беременности, осложненной гестозом, зарегистрировано у 46% и 46,3% женщин соответственно в I и II группе. Из них средняя и тяжелая форма гестоза отмечалась у 87,6% и 96,1% женщин в I и II группе. Большой процент наличия гестоза средней и тяжелой степени, сочетающийся, как правило, с экстрагенитальной патологией, фетоплацентарной недостаточностью (48,2% и 68% в I и II группе соответственно), синдромом задержки развития плода (15,2% и 19,6%), рождением недоношенных детей (63,5% и 71,6%), подчеркивает особый исходный фон в изучаемых группах новорожденных детей, в дальнейшем склонных к развитию ПОН. Необходимо отметить, что экстрагенитальная патология встречалась в большинстве случаев (49% и 75% в I и II группе соответственно) не изолированно, а имела различные сочетания.

Количество детей, родившихся в гипоксии легкой, средней и тяжелой степени тяжести в исследуемых группах умерших и выживших детей (согласно оценке по шкале Apgar) было практически одинаковым. Эти

данные позволяют сделать вывод о неинформативности шкалы Apgar в плане долгосрочного прогноза состояния ребенка, и особенно для определения риска летальности новорожденного с ПОН. Этот вывод совпадает с мнением Э.К. Цыбулькина, Т.М. Дементьевой и других, о прогностическом значении шкалы Apgar для отдаленного прогноза.

Оценивая состояние здоровья новорожденного к концу первого часа жизни, было выявлено, что в удовлетворительном состоянии не родился ни один ребенок в обеих группах. Детей, родившихся в состоянии средней тяжести, было 30,2% и 5,6% в I и II группе соответственно ( $p < 0,05$ ). Новорожденные в тяжелом состоянии составили соответственно 60,3% и 75,9%. Детей, родившихся в крайне тяжелом состоянии, которые уже к концу 1 часа жизни развили клинику отека мозга, отека легких, выраженную сердечно-сосудистую недостаточность, было в 2 раза больше во II группе (18,5%), чем в I группе (7,9%)  $p < 0,001$ .

Проведенное статистическое исследование не выявило значимых различий при анализе большинства факторов экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологического и интранатального анамнеза. Такие показатели, как наличие 2-х и более выкидышей, угроза прерывания настоящей беременности, оперативный способ ведения родов, развитие во время родов частичной отслойки нормально расположенной плаценты, характер околоплодных вод - были сопоставимы в сравниваемых группах. Однако три и более медицинских аборт в течение предыдущих беременностей, сочетания экстрагенитальной патологии, многократное обвитие пуповины, длительность безводного периода  $> 48$  часов и общее состояние ребенка к концу 1 часа жизни - значимо отличались в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ ).

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОН У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Изучались следующие особенности течения ПОН у новорожденных детей: структура синдрома ПОН, динамика клинических и лабораторных данных, летальность при сочетании синдромов органной дисфункции.

#### *Структура органной дисфункции*

Наиболее часто вовлекаемыми в процесс системами были физиологические системы, первыми реагирующие на любое экстремальное воздействие (гипоксия, родовая травма, инфекция): ЦНС, РС и ЖКТ, что является подтверждением тезиса (Г.А. Рябов и соавт. 1994г.), о том, что эндотоксинемия, экстремальная гипоксия, гиперметаболизм лежат в основе патогенеза ПОН. Главенствующая роль в возникновении ПОН у

новорожденных принадлежит ЦНС - синдром энцефалопатии наблюдается в 95,2% и 100% случаев соответственно в I и II группе.

Таблица 1. Сочетание синдромов органной дисфункции в сравниваемых группах.

Сочетание синдромов органной дисфункции	Количество синдромов в п, %			
	I группа n=58	%	II группа n=53	%
I. СЭ + СДР	7	12,06	-	-
II. СЭ + СжкД	12	20,7	-	-
III. СжкД + СпечД	3	5,2	-	-
IV. СЭ + СДР + СжкД	23	39,6	5	9,4
V. СЭ + СДР + СССД + СжкД	4	6,9	7	13,2
VI. СЭ + СДР + СжкД + СпечД	4	6,9	-	-
VII. СЭ + СДР + СССД + СПД	-	-	2	3,8
VIII. СЭ + СДР + СССД + СжкД + СпечД	5	8,6	6	11,3
IX. СЭ + СДР + СССД + СжкД + СПД	-	-	21	39,6
X. СЭ + СДР + СжкД + СпечД + СССД + СПД	-	-	12	2,6
ИТОГО	58	100	53	100

Из представленной таблицы видно, что наиболее частым сочетанием синдромов в I группе были: синдром энцефалопатии (СЭ) + синдром дыхательных расстройств (СДР) + синдром желудочно-кишечной дисфункции (СжкД) – 23 ребенка (39,6%). В группе умерших наиболее частым сочетанием оказалась дисфункция 5-ти систем: СЭ + СДР + СжкД + синдром сердечно-сосудистой дисфункции (СССД) + синдром почечной дисфункции (СПД) – 21 ребенок (39,6%). В это сочетание входят вышеперечисленные органы, дисфункция которых наиболее часто встречается в I группе детей, а также к ним присоединяются дисфункция сердечно-сосудистой системы и почек. Сочетание оказалось высоко достоверным показателем ( $p < 0.001$ ) для клинического исхода заболевания.

Проведенные исследования по анализу летальности выявили ее зависимость от количества вовлеченных в СПОН систем:

При поражении 1-2 систем летальности не было,

3-х систем – летальность – 21,7%,

4-х систем – 52,9%,

5-ти систем – 84,3%,

6-ти систем – 100%.

Вовлечение в СПОН физиологических систем протекает однотипно при различных основных нозологических диагнозах (В.А. Гологорский и соавт. 1992г). Например, синдром энцефалопатии встречается у 95,6% детей с основным диагнозом сепсис, и у 100% детей с основным диагнозом ППЦНС. СДР наблюдался у 78.2% и 63% новорожденных с основными диагнозами: сепсис и ППЦНС соответственно. Такая же тенденция характерна и для остальных синдромов - СССД, СжкД, СПД, синдрома печеночной дисфункции (СпечД).

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ СПОН

При построении модельных траекторий выздоровления и умирания новорожденных в качестве отрезка времени была взята неделя жизни новорожденного. Нами составлены и проанализированы нейро-сомато-вегетативные «портреты» новорожденных в группе выживших (I группа) и погибших (II группа) детей. Исследовались респираторная, нервная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, выделительная и детоксикационная системы. По интегральным показателям каждой из рассматриваемых систем в зависимости от недели болезни был составлен график.

Анализ течения СПОН у детей I группы показал, что ИП основных физиологических систем на первой неделе болезни свидетельствовали о состоянии декомпенсации этих систем, за исключением системы детоксикации, которая находилась в рамках субкомпенсации в течение всего исследуемого времени (8 недель). Дальнейшее течение заболевания благоприятно, характеризуется неуклонным снижением ИП. Компенсированное состояние всех основных систем жизнеобеспечения наступает к 6-8 неделе болезни.

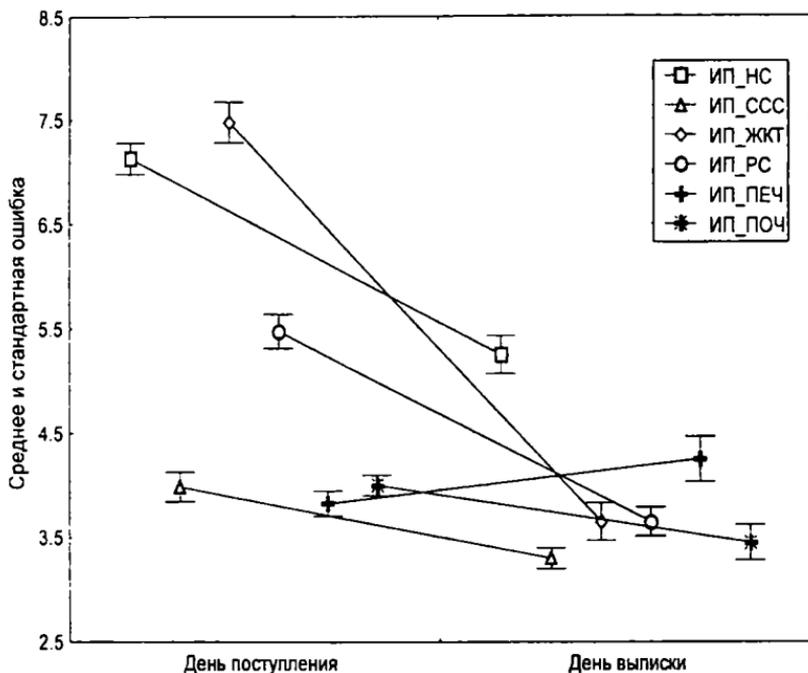


Рис.1. Динамика ИП основных физиологических систем в I группе на день поступления и день выписки.

При выписке детей из стационара не достигали уровня компенсированного состояния только 2-е системы: нервная система и система детоксикации. Данный факт объясняется длительным сохранением остаточной неврологической симптоматики (до года и более) после тяжелых инфекционных, ишемических, геморрагических поражений НС. Для системы детоксикации характерно, как и относительно медленное вовлечение ее в патологический процесс, так и относительно (по сравнению с другими системами) медленное восстановление паренхимы и функций печени.

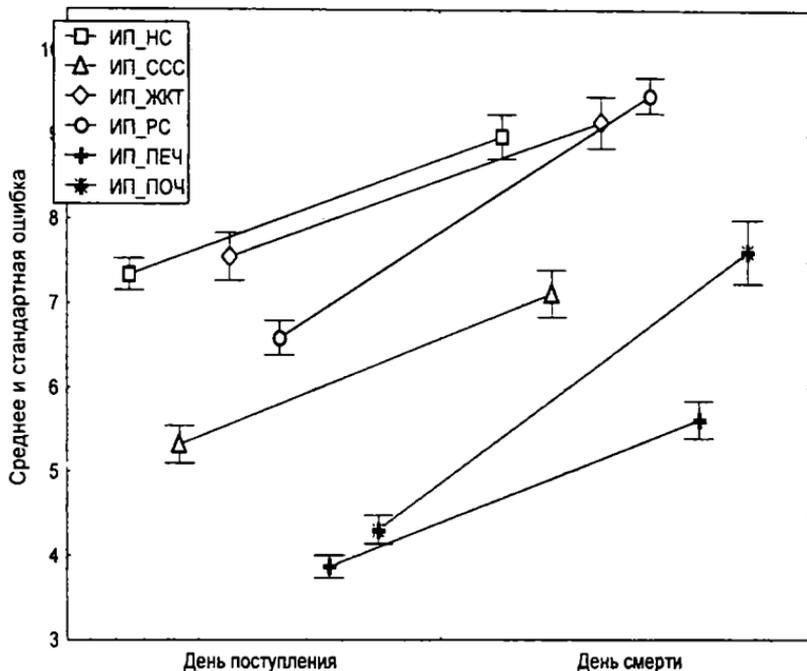


Рис. 2. Динамика ИП основных физиологических систем во II группе на день поступления и день смерти.

Наоборот, ИП физиологических систем в группе умерших варьировали, не достигая границы компенсированного состояния, и стремились к полной несостоятельности.

Процесс тонатогенеза происходил на фоне полной несостоятельности НС, РС и ЖКТ. ССС и система экскреции у погибших детей была декомпенсирована, и только система детоксикации находилась в рамках субкомпенсации.

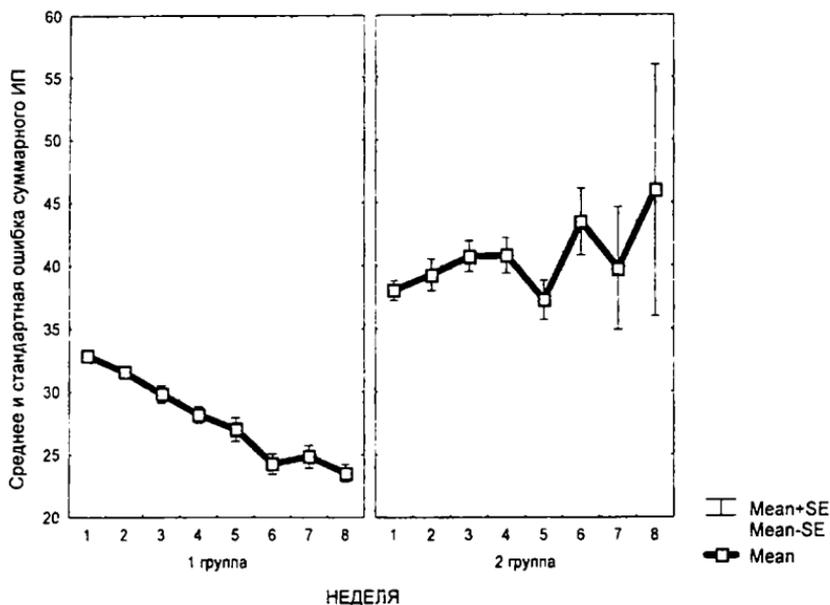


Рис. 3 Динамика суммарного ИП в сравниваемых группах

В I группе колебания суммарного ИП (сумма ИП по 6 физиологическим системам) по неделям регистрировалось в диапазоне 33- $\pm$ 0,3 на 1 неделе, 32- $\pm$ 0,5 на 2 неделе, 30,5- $\pm$ 0,3 на 3 неделе.

Комплексная терапия приводила к улучшению состояния новорожденного, снижению ИП через 2-3 недели, что определяло перевод из реанимации в специализированное отделение.

Во II группе колебания суммарного ИП отмечались в диапазоне 37- $\pm$ 0,8 на 1 неделе, 39,2 - $\pm$  2 на 2 неделе, 41 - $\pm$  1,5 на 3 неделе и несмотря на проводимую комплексную терапию, приводили к летальному исходу: на 1 неделе погибло 39,6% новорожденных II группы, на 2 неделе – 26,4%, за последующие недели жизни летальность не превышала 7,5% (понедельно).

Эффективность диагностических технологий объективизирована на основании:

- ИП физиологических систем в отдельности и в сумме в I и II группе детей по неделям болезни. На первой неделе болезни все ИП, за исключением ИП печени, были достоверно различимы, с высокой степенью

достоверности:  $p < 0,001$  для ИП РС, ИП ССС, почек и суммарного ИП; и с  $p < 0,05$  для ИП НС и ИП ЖКТ. ИП печени становится достоверно различим для двух сравниваемых групп только к 4-й неделе болезни ребенка ( $p < 0,05$ ).

- степени тяжести инфекционного процесса. Тяжелые стадии септического процесса отмечались достоверно чаще во II группе, чем в I группе. Такая же тенденция была выявлена и при анализе сочетаний синдромов органной дисфункции: вовлечение в патологический процесс 5 систем отмечалось в 8,6% и 50,9% в I и II группе соответственно, 6 систем – в I группе таких детей не было, во II группе – 22,6%.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГОВЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ УРОВНЕЙ РИСКА ЛЕТАЛЬНОСТИ

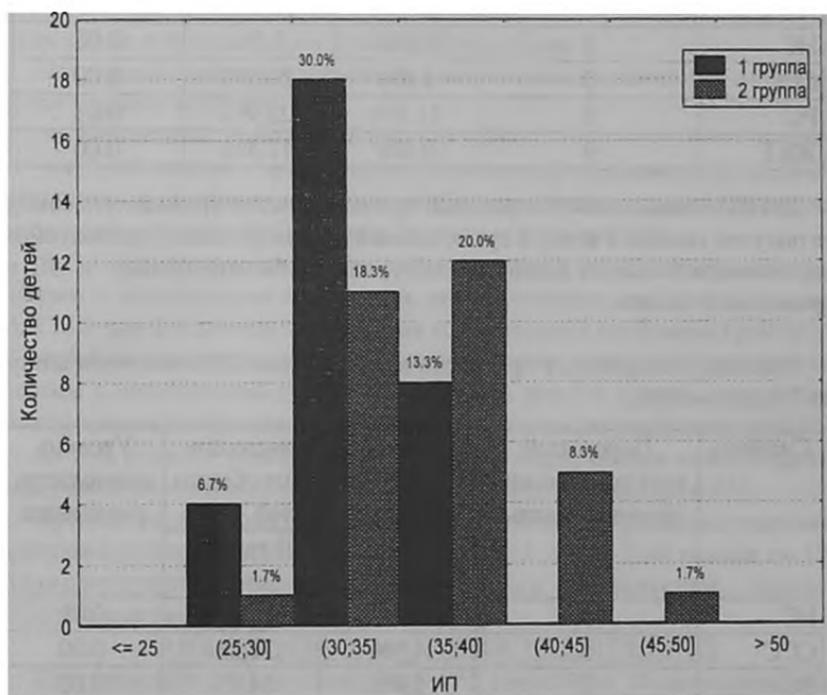


Рис. 4. Зависимость исхода заболевания от суммарного ИП (в баллах). 3 сутки жизни.

Выявив высокую достоверность всех видов ИП, был определен пороговый прогностический уровень риска летальности для суммарного ИП. Уровень суммарного ИП в 35-40 ед. предопределяет течение болезни, как неблагоприятное. Все дети, имеющие ИП >35-40 баллов, умерли.

Аналогично были определены пороговые прогностические уровни ИП для всех 6 физиологических систем жизнеобеспечения на 3 и 7 сутки жизни.

Таблица 2. Пороговые прогностические уровни ИП состояния систем на 3 сутки жизни.

Системы	Пороговый прогностический уровень, (баллы)	Кол-во детей, имеющих ИП > ПТУ в % от общего числа детей		Уровень значимости, р-значение
		I группа (n=30)	II группа (n=31)	
НС	9	0.0%	3.2%	0.08
ССС	5	1.6%	26,3%	0.00
РС	6	11.5%	22,9%	0.03
ЖКТ	9	0.0%	11.4%	0.00

Для ИП печени и почек пороговый прогностический уровень летальности не получен так как к концу 3 суток жизни обе этих системы у исследуемого контингента больных были еще на уровне субкомпенсации и ИП не превышал 6 баллов.

Таблица 3. Пороговые прогностические уровни ИП состояния систем на 7 сутки жизни.

Системы	Пороговый прогностический уровень, (баллы)	Кол-во детей, имеющих ИП > ПТУ в % от общего числа детей		Уровень значимости, р-значение
		I группа (n=52)	II группа (n=42)	
НС	9	1,1%	6,5%	0.01
ССС	5	4,3%	21,3%	0.00
РС	7	5,4%	14,9%	0.00
ЖКТ	9	2,1%	9,6%	0.01
Печень	--	--	--	--
Почки	5	3,2%	13%	0.00

Из анализа таблицы следует, что наибольшим значением порогового прогностического уровня обладает НС, ЖКТ и РС (в порядке убывания).

## ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОН

Проведенные исследования позволили проанализировать динамику рутинных лабораторных данных в I и II группе детей по неделям болезни и определить их статистическую достоверность. Достоверно значимые различия на 1-ой неделе заболевания имели такие лабораторные показатели, как концентрация общего белка и общего билирубина ( $p < 0,05$ ). На 2-ой неделе болезни сравниваемые группы становятся достоверно различимыми по уровню аминотрансфераз, концентрации сахара крови, мочевины и характеристикам ОАМ ( $p < 0,05$ ). На 3-й неделе болезни к этим показателям присоединяется Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) ( $p < 0,05$ ). Не достигают уровня достоверности различий только 2 показателя: количество лейкоцитов и концентрация прямого билирубина.

Показатели эндотоксикограммы также имели достоверные отличия в сравниваемых группах:

на 1-ой неделе: этаноловый тест ( $p < 0,05$ );

на 2-ой неделе: тромбоциты, показатель преломления плазмы, показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза, антипротеазная активность плазмы, НиСМВ при 2-х длинах волн ( $p < 0,05$ );

на 3-й неделе: показатель преломления плазмы, показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза, антипротеазная активность плазмы, НиСМВ при 2-х длинах волн, общая концентрация альбумина ( $p < 0,05$ );

на 4-й неделе: показатель преломления плазмы, показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза, НиСМВ при 2-х длинах волн, общая концентрация альбумина, эффективная концентрация альбумина ( $p < 0,05$ );

на 5-й неделе: НиСМВ при 2 длинах волн, общая концентрация альбумина, этаноловый тест, протаминсульфатный тест ( $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ течения СПОН в I и II группе позволил разделить новорожденных по исходу заболевания уже к концу 1-ой недели по ИП физиологических систем, лабораторным показателям, данным эндотоксикограммы.

### АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ ПРИЗНАКОВ

Для определения прогностического комплекса анамнестических, клиничко-лабораторных, терапевтических критериев у новорожденных с ПОН был проведен анализ информативности признаков. Общее число анализируемых признаков - 50: из них постоянных - 9, динамических

(исследуемых по неделям болезни) – 41.

Для решения задачи классификации и отбора информативных признаков использовался пакет «Квазар».

Анализ информативности признаков в задаче распознавания образов методом потенциальных функций был проведен на 6-е (конец раннего неонатального периода) и 13-е сутки жизни для 88 и 108 детей соответственно.

Информативность признаков определялась 2-мя методами:

1. на основе разностей средних значений признаков;
2. на основе разностей частот встречаемости значений признаков.

При минимизации системы информативных признаков до 10-и, и даже до 5-и, точность прогноза оказалась очень высокой – процент правильного распознавания обучающей выборки равен 100%, как на 6-е, так и на 13-е сутки жизни. Следует подчеркнуть высокую информативность интегральных показателей, особенно ИП ССС, ИП РС, ИП почек, суммарный ИП, которые занимали ведущие ранговые места в таблице информативности признаков. Также к наиболее информативным признакам, по нашим данным, относятся следующие показатели:

- степень недоношенности,
- оценка состояния ребенка к концу 1-го часа жизни,
- общий белок,
- общий билирубин,
- экспертная оценка эндотоксикограммы,
- показатель преломления плазмы.
- проведение ИВЛ,
- трансфузия СЗП,
- трансфузия тромбомассы.

Определение тяжести состояния больных и клинических исходов только по лабораторным данным (с учетом степени недоношенности) проводилась также на 6-е и 13-е сутки заболевания. Процент правильного распознавания исходов заболевания по 10-и, и даже по 5-и признакам, был равен 100%. Сокращение признаков до 3-х (степень недоношенности, общий белок и общий билирубин) уменьшает точность прогноза до 93% (на 13-е сутки жизни).

На основании рутинных лабораторных данных и оригинальных характеристик (эндотоксикограмма) методом пошагового регрессионного анализа была получена математическая модель, позволяющая с высокой точностью определить ИП состояния систем жизнеобеспечения

новорожденного, прогнозировать клинические исходы, что послужило объективным критерием для назначения патогенетически обоснованной терапии.

1. Математическая модель зависимости суммарного ИП от лабораторных данных за две первые недели жизни:

$$\text{ИП} = 46,31 - 0,18 \cdot A - 0,02 \cdot B, \text{ где}$$

- A – концентрация общего белка,
- B – количество тромбоцитов.

Все коэффициенты модели статистически значимы ( $p < 0.05$ ). Значимость модели в целом  $p = 0,00$ . Множественный коэффициент корреляции  $R = 0,72$ . Стандартная ошибка оценки ИП = 4,48 баллов (при диапазоне ИП = 18-60 баллов).

2. Математическая модель зависимости суммарного ИП от лабораторных данных за первую неделю жизни:

$$\text{ИП} = 48,85 - 0,15 \cdot A - 0,02 \cdot B + 0,33 \cdot C + 1748,8 \cdot D, \text{ где}$$

- A - концентрация общего белка,
- B - количество тромбоцитов,
- C - ортофенантролиновый тест,
- D - показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза.

Все коэффициенты модели статистически значимы ( $p < 0.05$ ). Значимость модели в целом:  $p = 0,00$ . Множественный коэффициент корреляции  $R = 0,67$ . Стандартная ошибка оценки – 4,43 баллов (диапазон ИП – 18-60 баллов).

Модель регрессионного анализа для суммарного  
интегрального показателя

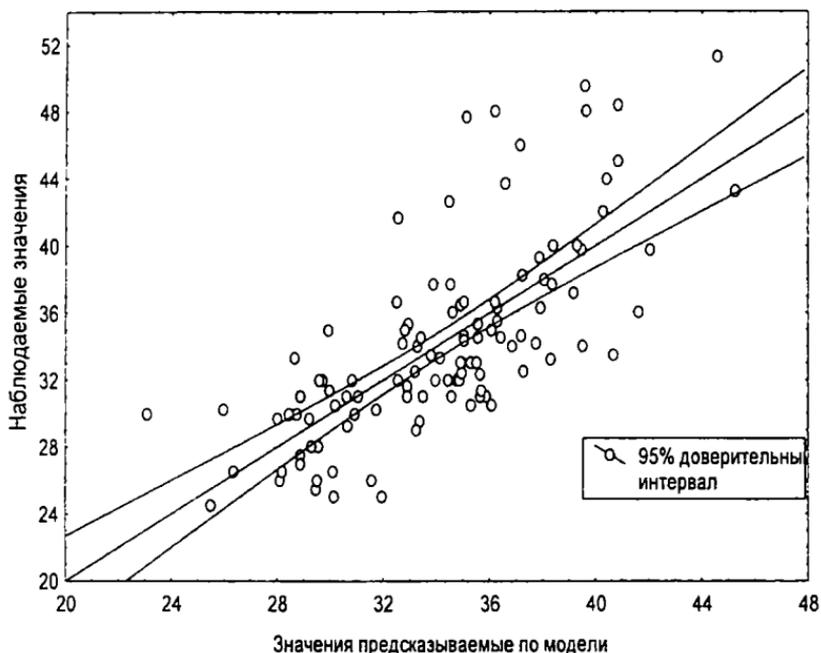


Рис 4. Диаграмма рассеяния наблюдаемых и предсказываемых значений суммарного интегрального показателя за две первые недели.

Распределение пациентов происходит адекватно созданной модели и соответствует экспертно определенному суммарному ИП. Графически это распределение можно представить в виде эллипса, и только единичные пациенты имеют ошибку оценки ИП выше средней.

Клинические наблюдения новорожденных показали высокую информативность математической модели для определения тяжести синдромов органной дисфункции и прогноза исхода заболевания.

## АНАЛИЗ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НОВОРОЖДЕННЫМ С ПОН.

Одной из задач настоящего исследования являлось изучение влияния плазмафереза на течение СПОН с использованием интегральной клинико-лабораторной оценки состояния новорожденных. Плазмаферез (ПФ) является антимиediatorным методом лечения и признается как метод коррекции наиболее тяжелых изменений гомеостаза вследствие прогрессирующего синдрома интоксикации (С.В. Оболенский и соавт. 1991г., А.Р. Бельских и соавт. 1993г., Э.К. Цыбульский и соавт. 1994г., А.Л. Костюченко и соавт. 2000г.).

Была проанализирована эффективность проведения операции частичного обменного плазмафереза у исследуемых групп новорожденных детей с ПОН.

По анамнестическим данным, гестационному сроку, массо-ростовым показателям, базисной интенсивной терапии дети, из I (выжившие) и II (умершие) групп новорожденных, получившие плазмаферез, были сопоставимы. Из I группы детей плазмаферез проводился 24-м детям: 19-и новорожденным – однократно, а 5-и новорожденным – двукратно. У детей II группы плазмаферез проводили 11-и детям: однократно 8-и детям, 3-м новорожденным – потребовались повторные сеансы плазмафереза.

Определяли суммарный ИП:

1. утром, в день проведения плазмафереза,
2. на следующие сутки после плазмафереза.

В I группе детей исходное значение суммарного ИП находилось в диапазоне 30-36 баллов. На следующий после плазмафереза день состояние у большинства больных улучшалось, ИП снижался в среднем на 1,85 балла после одного сеанса плазмафереза и на 2,5 балла (в среднем) после 2-х сеансов плазмафереза. При этом среднее значение ССА повысилось - с 49,7% до 52,6% а средняя концентрация НиСМВ значительно снизилась - с 0,54 у.е. до 0,37 у.е. В одном случае не было достигнуто улучшения в клиническом статусе больного после проведенного сеанса плазмафереза.

У II группы детей исходное значение суммарного ИП было существенно выше, чем в I группе и находилось в диапазоне 40-60 баллов. На следующий после плазмафереза день состояние у большинства больных ухудшалось, ИП повышался в среднем на 1,5 балла (в отдельных случаях существенно, на 10,5 баллов). При этом значение ССА (в среднем) оставалось прежним, а в ряде случаев прогрессивно снижалось - до 43,3% и ниже. Концентрация НиСМВ оставалась высокой: 1,08-1,91 у.е. Три из 11 новорожденных, получивших плазмаферез, умерли в день проведения плазмафереза.

## ВЫВОДЫ.

1. Проведенная клинико-лабораторная оценка состояния основных физиологических систем у умерших и выживших детей с ПОН показала, что декомпенсация физиологических систем и частота их встречаемости, независимо от нозологии приводящая к СПОН, однотипна: ЦНС, РС и ЖКТ. Присоединение недостаточности ССС и ОПН достоверно увеличивает тяжесть процесса и летальность. Выявлено, что несостоятельность 3-х систем сопровождается летальностью 21,7%, 4-х систем – 52,%, 5-ти систем - 84,3%, 6-ти систем – 100%.
2. Оценка тяжести состояния новорожденных с ПОН может быть объективно определена с помощью оригинальной клинико-лабораторной шкалы, обладающей высокой информативностью и достоверностью. Разработанная шкала (НейСВ) позволяет проследить динамику течения СПОН в группах с различными клиническими исходами и определить пороговые прогностические уровни летальности по 5-ти основным физиологическим системам.
3. Степень выраженности СВР и СЭИ, определяющие клинические исходы заболеваний, осложненных ПОН, могут быть определены по следующим показателям:
  - рутинные лабораторные данные – ИСЛК, общий билирубин, АСТ, АЛТ, общий белок, мочевины, характеристика ОАМ.
  - данные эндотоксикограммы: тромбоциты, ППП, АПА, общая концентрация альбумина, этаноловый тест, НиСМВ при 2-х длинах волн (254 нм и 280 нм), протаминсульфатный тест.
4. Многофакторный анализ информативности анамнестических, клинико-лабораторных и терапевтических признаков позволяет с высокой точностью (100%) получать разделение больных по исходу заболевания (летальный - не летальный) на 6-е и 13-е сутки жизни даже при минимизации объективных критериев тяжести состояния до 10-ти, 5-ти признаков. При дальнейшей минимизации количества признаков до 3-х (степень недоношенности, общий белок, общий билирубин) потеря информационной точности на клинические исходы заболевания составила 7% (точность прогноза – 93%).
5. Проведенные исследования выявили эффективность плазмафереза у новорожденных детей на ранних этапах развития ПОН, при:
  - интегральной оценке НейСВ не более 36 баллов,
  - концентрации НиСМВ - 0,54у.е.,

- значении ССА - 49,76%

Проведение плазмафереза является неэффективным, усугубляющем дестабилизацию гомеостаза, при:  
-интегральной оценке НейСВ в 40 – 60 баллов,  
-концентрации НиСМВ - 1,26 у.е., - 1,91 у.е.  
-значении ССА - 66,65%. - 43,3 %.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для объективной оценки тяжести состояния новорожденных детей, у которых инфекционные и неинфекционные заболевания осложнились ПОН, рекомендуется использовать нейросомато - вегетативный «портрет» новорожденных (НейСВ).
2. Определение пороговых прогностических уровней летальности для 5-ти основных физиологических систем позволяет с большой точностью определить исход заболевания на 3-е и 7-е сутки жизни.
3. Используя три максимально информативных признака (степень недоношенности, общий белок, билирубин) можно также с высокой точностью (93%) разделить больных по исходу заболевания.
4. Интегральные показатели тяжести основных 6-ти физиологических систем - РС, НС, ССС, пищеварительной, детоксикационной и экскреторной систем, позволяют прогнозировать течение и исход ПОН у новорожденных детей и нацелить лечащего врача на срочную коррекцию состояния одной или нескольких проблемных физиологических систем.
5. Рекомендуется использовать интегральные показатели шкалы Ней СВ для определения показаний к проведению плазмафереза у новорожденных детей с ПОН.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Патофизиологические аспекты формирования синдрома эндогенной интоксикации у детей с инфекционными и соматическими заболеваниями. // в сб. Эндогенные интоксикации. Тез. Международ. симп. С-Петербург 14-16 июня 1994г., с. 36 (соавт. Кузнецов Н.Н., Вершинина Г.А. и др.).
2. Лабораторные методы оценки тяжести эндогенной интоксикации в динамике патологического процесса у детей. // в сб. Эндогенные

- интоксикации. Тез. Международ. симп. С-Петербург 14-16 июня 1994г., с. 74-75 (соавт. Кузнецов Н.Н., Уфимцева Л.А. и др.).
3. Альбуминсвязывающая способность сыворотки крови у новорожденных с гипербилирубинемией и воспалительными заболеваниями. // в сб. «Заболевания репродуктивной системы человека» – Екатеринбург – 1994г. – с. 30-31 (соавт. Маслова М.А. и др.).
  4. Клинико-лабораторная диагностика и интенсивная терапия синдрома эндогенной интоксикации у детей с полиорганной недостаточностью. // в сб. Анестезия и интенсивная терапия при травме. Гипоксия, эндотоксемия и методы их коррекции – тез. X Всерос. пленума правл. общ. и федерации анестезиологов и реаниматологов – 15-17 июля 1995г. – Нижний Новгород – с. 142-143 (соавт. Кузнецов Н.Н., Егоров В.М. и др.).
  5. Связывающая способность альбумина у новорожденных детей с соматоневрологической и инфекционной патологией. // Тез. Науч.-практ. конф. – УНИИ ОММ – Екатеринбург – октябрь 1995г., с. 46 (соавт. Кузнецов Н.Н. и др.).
  6. Определение прогностического значения комплекса лабораторных показателей у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью. // Здоровый новорожденный: перинатальные проблемы и прогнозирование. Материалы конференции – УНИИ ОММ – Екатеринбург – Россия – ноябрь 2000г. с.121-123(соавт. Кузнецов Н.Н.).
  7. Создание математической модели зависимости клинического статуса новорожденного ребенка с полиорганной недостаточностью от комплекса лабораторных данных. // Здоровый новорожденный: перинатальные проблемы и прогнозирование. Материалы конференции – УНИИ ОММ – Екатеринбург – Россия – ноябрь 2000г. с.124-126 (соавт. Кузнецов Н.Н.).
  8. Показатели коагуляционного гемостаза у детей с ретинопатией недоношенных. // Тез. Международ. науч.-практ. конф. - Проллиферативный синдром в офтальмологии - Москва 29-30 ноября 2000 г. с. 32 (соавт. Сидоренко Е.И., Балашова Л.М. и др.)

---

Заказ № 375 Тираж 100.

Подписано в печать 20.10.2000 г.

Формат бумаги 60X90  $\frac{1}{16}$ .

Типография УрКСИ. г. Екатеринбург, ул. Репина 15