

На правах рукописи

Прометной
Дмитрий Владимирович

Прометной Дмитрий Владимирович

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РЕАНИМАЦИОННО-КОНСУЛЬТАТИВНОЙ
ПОМОЩИ ДЕТЯМ
НА РЕГИОНАЛЬНОМ И ФЕДЕРАЛЬНОМ УРОВНЯХ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Александрович Юрий Станиславович — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шлык Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

Шень Наталья Петровна — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии.

Рыбка Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по анестезиологии и реаниматологии; отделение анестезиологии и реанимации института кардиохирургии имени В. И. Бураковского, заведующий.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «18» сентября 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на соискание ученой степени доктора наук при ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «__» 2023 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов Константин Викторович

Актуальность темы исследования

Детская смертность в мире остается высокой [Тарасова З. Г. с соавт., 2019] и во многом она предотвратима усилиями системы здравоохранения [UNICEF, 2023], в частности – приверженностью методам интенсивной терапии с доказанной эффективностью [Переслегина И. А. с соавт., 2021].

Влияние на исход интенсивной терапии оказывают, в том числе и организационные факторы [Шень Н. П., Минин А. С., 2022; Kapileshwarkar Y. et al., 2023]. Задержка перевода в ОРИТ увеличивает риск летального исхода [Churpek M.M. et al., 2016].

Уменьшению числа летальных исходов в больницах способствует раннее выявление пациентов высокого риска и предотвращение критических инцидентов, интенсивная терапия с доказанной эффективностью, быстрое проведение телемедицинских консультаций. Эффективна сортировка по принципу нуждаемости в медицинской помощи [Sathya C. et al., 2015; Мухортова С. А. с соавт., 2017; Verlaat C. W. et al., 2017; Шмаков А. Н. с соавт., 2018; Шабалдин Н. А. с соавт., 2021; Goekcimen K. et al., 2023; Khara T. et al., 2023].

Для оценки риска летального исхода используются различные шкалы [Chegini V. et al., 2022], предсказательная способность которых зависит от нозологии [Мухаметшин Р. Ф. с соавт., 2021; Ткаченко О. Ю. с соавт., 2021; Raschke R. A. et al., 2021; Шень Н. П. с соавт., 2022].

Для раннего выявления клинического ухудшения применяются системы раннего предупреждения [Shekerdemian L. S. et al., 2020; Agulnik A., 2023], наиболее популярной из которых у детей является PEWS (Pediatric Early Warning Score) [Solevag A. L. et al., 2013].

Продолжается поиск универсальной шкалы или комбинации шкал [Rangan E. S. et al., 2022]. Все шкалы имеют ограничения и практически не учитывают возможности стационаров и квалификацию врачей [Ковтун О. П. с соавт., 2019]. Лабораторные показатели также обладают прогностической способностью [Станевич О. В. с соавт., 2022].

Недостаточно изучено влияние методов интенсивной терапии и их отдельных характеристик на летальный исход. Гипергидратационная инфузионная терапия у детей увеличивает риск неблагоприятного исхода [Хинчагов Д. Я. с соавт., 2019]. Более эффективна «целенаправленная» стратегии инфузионной терапии по сравнению с «либеральной» у взрослых [Панафицина В. А., Шлык И. В., 2019; Хинчагов Д. Я. с соавт., 2019, Хинчагов Д. Я., Рыбка М. М., 2022]. Корректиная антибактериальная терапия снижает количество неблагоприятных исходов [Perez M. A. et al., 2010; Шлык И. В., 2019; Pflanzner S. et al., 2019] и сокращает длительность госпитализации [Шмаков А. Н. с соавт., 2018]. Выполнение рекомендаций по нутритивной поддержке улучшает исход новой коронавирусной инфекции [Ho D. K. N. et al., 2021]. Однако следуют доказанным рекомендациям не более 40% врачей [Миронов П. И. с соавт., 2023].

Эффективность реанимационно-консультативной помощи повышается с использованием телемедицинских технологий [Бабирин В. С. с соавт., 2020] и ранним началом лечения [Гармаш О. А. с соавт., 2021]. Проведение телемедицинской консультации уменьшает количество госпитализаций в ОРИТ [Ullman A. et al., 2013; Varma S. et al., 2021, Lastrucci V. et al., 2022]. Доказана эффективность специализированных программ телеконсультаций [Foster C. C. et al., 2022].

Своевременное оказание реанимационно-консультативной помощи детям возможно при раннем выявлении предикторов критических состояний и современном начале интенсивной терапии. Увеличение периода от момента появления предикторов ухудшения до консультации анестезиолога-реаниматолога увеличивает летальность с 8% до 37% (Шмаков А. Н. с соавт., 2018). Факт развития критического состояния увеличивает шанс летального исхода в течение 30-дней в 3 раза [Seaton S. E. et al., 2021].

Таким образом, дальнейшее изучение влияния различных технологий реанимационно-консультативной помощи детям на эффективность интенсивной терапии представляется актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Выделены предикторы летального исхода, специфичные для нозологии и возраста. У детей с политравмой предикторами являются необходимость длительной седации, высокая оценка по AIS, PTS, NISS, наличие внутричерепной гематомы, необходимость высоких доз катехоламинов и массивной гемотрансфузии в 1-е сутки в ОРИТ, отклонение от референсных значений лабораторных показателей (СРБ, гемоглобина, эритроцитов, натрия и креатинина) [Пшениснов К. В. с соавт., 2021; Шабалдин Н. А. с соавт., 2021]; у глубоконедоношенных детей – врожденные гипопротеинемия, гипоальбуминемия и анемия [Фурман Е. Г. с соавт., 2020]. Включение пациента в группу высокого риска обусловлено необходимостью ранней реакции медицинского персонала на фатальные изменения витальных функций. Ошибки диагностики у детей первого года жизни в ОРИТ в 53,4% связаны с нераспознанной инфекцией, в 33% – добросовестным заблуждением врача из-за недостаточных знаний, умений и опыта [Кирилочев О. К., 2020]. Факторами риска смерти являются длительность заболевания (53–90%) и коморбидная патология (73,2%) [Асан Т. Б. с соавт., 2020; Любимцева О. А. с соавт., 2020], ранний возраст [Закирова Г. с соавт., 2019]. Фактором риска летального у детей с инфекцией является задержка интенсивной терапии более, чем на 45 мин с момента обращения [Шмаков А. Н. с соавт., 2018].

Внедрение систем предотвращения критических инцидентов снижает число летальных исходов. Неблагоприятные последствия связаны как с «человеческим фактором» со стороны медицинских работников, так и с организационными ошибками [Heuer L. et al., 2022]. Критические инциденты, связанные с лечением, являются наиболее частыми – до 28,8% всех инцидентов [Graff K. et al., 2021]. В России распространена модель одиночных

телемедицинских консультаций по необходимости, за рубежом – дистанционный мониторинг с доказанным снижением рисков летального исхода и длительной госпитализации в ОРИТ [Avdalovic M. V., Marcin J. P., 2018].

В России и мире успешно функционирует трехуровневая система реанимационно-консультативной помощи детям в региональных реанимационно-консультативных центрах [Шмаков А. Н., Кохно В. Н., 2007; Levin D. L. et al., 2013; Шмаков А. Н. с соавт., 2018; Frankel L. R. et al., 2019; Fawcett K. et al., 2022]. Во время пандемии COVID19 в России создана четырехуровневая система с широким применением телемедицинского консультирования и участием ФДРКЦ [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2020 года N 198н]. Научно-практическое обоснование четырехуровневой модели реанимационно-консультативной помощи детям в настоящее время не сформулировано; отсутствует дифференциация задач реанимационно-консультативных центров на региональном и федеральном уровнях, механизм их взаимодействия, формирование единого «центра управления и мониторинга детей в критическом состоянии».

Представляется актуальным улучшение результатов интенсивной терапии у детей путем выявления предикторов летального исхода у пациентов ОРИТ вне зависимости от нозологии и совершенствование реанимационно-консультативной помощи на региональном и федеральном уровнях.

Цель исследования

Улучшение результатов интенсивной терапии детей путем совершенствования реанимационно-консультативной помощи на региональном и федеральном уровнях.

Задачи исследования

1. Оценить наличие связи между исходом лечения и выполнением клинико-лабораторного обследования детей при поступлении в приемные отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций I и II уровня оказания медицинской помощи.

2. Выявить предикторы летальных исходов при поступлении детей в приемные отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций I и II уровней оказания медицинской помощи.

3. Разработать региональную модель реанимационно-консультативной помощи детям и оценить ее эффективность.

4. Оценить прогностическую значимость функциональных показателей шкалы PEWS у детей, имеющих высокий риск неблагоприятного исхода по шкале РИМ3, в первые 5 суток госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии медицинской организации III уровня оказания медицинской помощи.

5. Выявить предикторы летального исхода у детей при тяжелом течении заболевания и связь между выполнением клинических рекомендаций и рекомендаций специалистов федерального реанимационно-консультативного центра и исходом лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии

медицинских организаций III уровня медицинской помощи (на примере новой коронавирусной инфекции).

6. Разработать модель оказания реанимационно-консультативной помощи детям на федеральном уровне и оценить ее эффективность (на примере новой коронавирусной инфекции).

Научная новизна

1. Впервые научно обоснованы предикторы летального исхода, основанные на показателях клинико-лабораторного обследования детей при госпитализации в приемные отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций уровней I и II оказания медицинской помощи.

2. Доказано неблагоприятное влияние на летальный исход гипергидратации при проведении интенсивной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций I и II уровней оказания медицинской помощи.

3. Впервые доказано, что модернизация региональной системы реанимационно-консультативной помощи детям, основанная на принятии тактических решений в зависимости от тяжести состояния и предикторов летального исхода, ассоциирована со снижением летальности среди пациентов реанимационно-консультативного центра отделения реанимации и интенсивной терапии медицинской организации III уровня оказания медицинской помощи.

4. Впервые доказано, что отдельные функциональные показатели шкалы PEWS (частота сердечных сокращений, частота дыхания, сатурация кислородом пульсирующей артериальной крови, артериальное давление, температура тела) у детей не являются прогностически значимыми для пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии медицинской организации III уровня с высоким риском летального исхода по шкале PIM3.

5. Впервые выявлены предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции у детей, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций III уровня оказания медицинской помощи.

6. Доказано, что соответствие интенсивной терапии утвержденным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции у детей, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций III уровня оказания медицинской помощи, значимо уменьшает шанс летального исхода.

7. Впервые предложена модель оказания реанимационно-консультативной помощи детям на региональном и федеральном уровнях, основанная на принятии тактических решений в зависимости от тяжести состояния и наличия предикторов летального исхода и оценена ее эффективность.

Теоретическая и практическая значимость

Принятие тактических решений при оказании реанимационно-консультативной помощи детям на региональном и федеральном уровнях, основанное на предикторах летального исхода, следование клиническим

рекомендациям и протоколам лечения, выполнение рекомендаций федерального реанимационно-консультативного центра для детей позволило улучшить исход лечения, в том числе за счет уменьшения числа летальных исходов в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций III уровня. Доказано, что клинико-лабораторные показатели могут являться предикторами летального исхода у пациентов, госпитализированных в приемные отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций уровней I и II. Гипергидратация оказывает неблагоприятное влияние на исход у детей в первые 5 суток госпитализации в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций I и II уровней: в 1-е сутки связано с избыточным введением жидкости, в последующем – с недостаточным ее выведением. Отдельные показатели шкалы PEWS (частота сердечных сокращений, частота дыхания, сатурация кислородом пульсирующей артериальной крови, артериальное давление, температура тела) у детей не могут использоваться в отделении реанимации и интенсивной терапии III уровня для прогнозирования летальных исходов у детей с высокой оценкой по PIM3. Выявлены предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции у детей, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций III уровня. Полученные результаты позволили разработать модель оказания реанимационно-консультативной помощи детям на региональном и федеральном уровнях, основанную на принятии тактических решений в зависимости от тяжести состояния и наличия предикторов летального исхода и доказать ее эффективность.

Методология и методы исследования

В работе использованы принципы научного познания: теоретические (абстрагирование, формализация, синтез, индукция, дедукция, аксиоматика, обобщение) и эмпирические (наблюдение, сравнение, счет, измерение). Проведен системный анализ изучаемой проблемы – факторов, влияющих на исход интенсивной терапии у детей.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №2/2 от 22.03.2017 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Исследование и оценка клинико-лабораторных показателей при поступлении в приемные отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций I и II уровней медицинской помощи и принятие лечебно-тактического решения на основе их анализа является управляемой характеристикой оказания медицинской помощи, ассоциированной с исходом заболевания.

2. Особенности течения заболевания, степень выраженности патологических изменений основных функциональных показателей при госпитализации в приемные отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии, положительный водный баланс, обусловленный задержкой жидкости в первые 5 суток лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, являются предикторами летального исхода у детей в медицинских организациях I и II уровней оказания медицинской помощи.

3. Принятие в реанимационно-консультативном центре для детей регионального уровня тактических решений (лечение на месте или эвакуация в отделение реанимации и интенсивной терапии более высокого уровня оказания медицинской помощи), основанных на оценке тяжести состояния в зависимости от предикторов летального исхода является фактором, способствующим снижению летальности.

4. Сопутствующая патология центральной нервной системы, наличие острого почечного повреждения, дисфункция трёх систем органов и оценка по шкале $pSOFA \geq 5,6$ баллов являются предикторами тяжёлого течения и летального исхода при новой коронавирусной инфекции у детей, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций III уровня оказания медицинской помощи.

5. Четырехуровневая модель реанимационно-консультативной помощи, следование клиническим рекомендациям по диагностике и лечению заболевания, выполнение рекомендаций консультантов и контроль за выполнением рекомендаций в отделениях реанимации и интенсивной терапии III уровня медицинской помощи со стороны федерального дистанционного реанимационно-консультативного центра, позволили улучшить исходы лечения детей с новой коронавирусной инфекцией.

Степень достоверности и апробация основных положений исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждена методами доказательной медицины, объемом и представительностью выборки пациентов, использованием упорядоченных и общеупотребительных клинических и лабораторных методик и корректных методов статистической обработки.

Данные исследования согласуются с результатами отечественных и зарубежных публикаций.

Выводы и практические рекомендации убедительны и доказательны, логически обоснованы и вытекают из результатов диссертационного исследования.

Материалы, представленные в диссертации доложены на Пленуме правления ФАР (Геленджик, 2011), IX научно-практической конференции «Актуальные проблемы анестезиологии-реаниматологии и неотложной медицины в мегаполисе» (Москва, 2011), XV конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2011),

VI региональном научном форуме «Мать и дитя» (Ростов-на-Дону, 2012), Всероссийской конференции с международным участием «Развитие Всероссийской службы медицины катастроф на современном этапе» (Москва, 2013), первой конференции Национального общества по изучению шока (Москва, 2013), VII Российском конгрессе «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» (Москва, 2013), 15-й Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2013), региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 2013), VIII Российском конгрессе «Педиатрическая анестезиология интенсивная терапия» (Москва, 2015), конференции к 50-летию РДКБ Республики Адыгея (Майкоп, 2016), 28-м международном педиатрическом конгрессе «Сообщество, Разнообразие, Жизнеспособность» (Ванкувер, 2016), научно-практической конференции «Турнеровские чтения. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста» (Санкт-Петербург, 2017, 2020, 2021), конгрессе педиатров России с международным участием (Москва, 2011, 2016, 2019, 2021), VI Общероссийской конференции с международным участием «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 2019), VII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Краснодар, 2020), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной юбилею кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В. И. Гордеева «Перспективы и пути развития детской анестезиологии» (Санкт-Петербург, 2022), IX Общероссийском конференц-марафоне «От предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2023). По материалам диссертации опубликовано 30 печатных работ, 25 из которых представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, из них 8 публикаций индексируются в международной базе Scopus.

Работа апробирована на совместном заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени профессора В. И. Гордеева и кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 17 февраля 2023 г. (протокол №7).

Рекомендации, основанные на результатах проведенного исследования, внедрены в практическую деятельность Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения Белгородской области «Детская областная клиническая больница», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ростовской области «Областная детская клиническая

больница». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени профессора В. И. Гордеева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 4 этапа.

Этап 1. Выявление факторов, ассоциированных с летальным исходом лечения детей в медицинских организациях I и II уровней. Изучены 710 медицинских карт пациентов ОРИТ I ($n = 13$) и II ($n = 5$) уровней медицинской помощи:

а) Изучение связи выполнения клинико-лабораторного обследования детей при госпитализации в приемные отделения и ОРИТ с исходом лечения («случай-контроль»). Включен 151 пациент в возрасте 0-17 лет, госпитализированные для оказания экстренной медицинской помощи. Группа благоприятного исхода – пациенты, выписанные из больниц ($n = 61$), группа неблагоприятного исхода – умершие в больницах ($n = 90$), в т.ч. ОРИТ ($n = 72$). Анализ проводили с учетом вмешивающихся факторов, определенных на этапе анализа данных: консультации реаниматолога РКЦ; уровень больницы в структуре медицинской помощи; время госпитализации (рабочее/нерабочее); наличие инфекционных заболеваний и заболеваний, возникших в перинатальный период; уровень сознания; продолжительность основного заболевания до госпитализации; способ госпитализации.

б) Выявление предикторов летальных исходов детей при госпитализации в приемные отделения и ОРИТ I и II уровней (ретроспективное когортное исследование) среди больных, перечисленным в п. «а». Отклонение от референсных значений 20% выбрано произвольно. Лабораторные показатели крови определяли при первом после госпитализации исследовании, выполненном не позднее 24 ч. Анализ показателей выполнен для стационарного (период от поступления в приемный покой медицинской организации до летального исхода или выписки) и реанимационного (период госпитализации в ОРИТ) этапов.

б) Изучение связи особенностей инфузационной терапии и водного баланса с летальным исходом (ретроспективное обсервационное исследование «случай – контроль»). Источники данных соответствовали п. «а». Включены пациенты ОРИТ Ростовской области 7 дней-18 лет 2005-2016 гг. ($n = 96$). Группа благоприятного исхода – 61 пациент (возраст 0,5 лет (0,2; 1)), неблагоприятного – 35 (возраст 1 год (0,3; 4); $p = 0,078$). Одно наблюдение соответствовало одним суткам пребывания в ОРИТ. Суммарное количество наблюдений в группе благоприятного исхода 271, неблагоприятного – 78. Анализ проводили в течение 5-ти суток после госпитализации.

Этап 2. Эффективность модернизации региональной системы реанимационно-консультативной помощи детям (ретроспективное когортное (сплошное) исследование). Источники данных: журналы регистрации пациентов РКЦ ОДКБ Ростовской области за 2012 – 6 месяцев 2016 гг. Группа I «До модернизации» (n = 2393) – пациенты РКЦ 2012-2014 гг.; группа II «После модернизации» (n = 2651) – пациенты РКЦ 2015-І половины 2016 гг.

Этап 3. Выявление факторов, ассоциированных с исходом лечения детей в ОРИТ медицинских организаций III уровня:

а) Анализ предикторов летальных исходов у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (ретроспективное, обсервационное, многоцентровое исследование). Источники данных: медицинские карты стационарного больного детей 0-17 лет с новой коронавирусной инфекцией, лабораторно подтвержденной ПЦР-тестом (не позже трех суток с момента заболевания). Включены 230 пациентов 26 дней-17 лет (61,2+12,1 месяцев) из 34 регионов России, госпитализированных с 01.04.2020 по 10.06.2021 гг. Группа тяжелого течения заболевания (n = 94) – пациенты ОРИТ с клиническими синдромами: лихорадка, одышка, радиографически подтвержденная вирусная пневмония, респираторная поддержка, включая ИВЛ, острый респираторный дистресс-синдром, шок или синдром системного воспалительного ответа и/или полиорганская недостаточность. Умерло 25 (26,6%) детей. Крайне-тяжелое состояние при поступлении в ОРИТ диагностировано у 68 детей, тяжелое – у 26. В оксигенотерапии нуждались 8 пациентов, в ИВЛ – 86. Группа средне-тяжелого течения заболевания (n = 136) – пациенты без признаков органной дисфункции. Никому из них не потребовалась респираторная и вазопрессорная поддержка. Они не были госпитализированы в ОРИТ. Все пациенты выжили.

б) Связь соблюдения клинических рекомендаций по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции у детей с исходом лечения (ретроспективное когортное исследование). Включено 94 пациента из п. «а» 3-го этапа. Целевой показатель – оценка соответствия интенсивной терапии, назначенной в 1-е сутки выявления заболевания, временным методическим рекомендациям диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции у детей, утвержденных Минздравом России. Конечная оцениваемая точка – выживаемость.

в) Оценка предсказательной способности функциональных показателей системы раннего предупреждения PEWS по сравнению со шкалой PIM3 у детей в первые дни госпитализации в ОРИТ III уровня (ретроспективное когортное исследование). Источники данных – карта интенсивной терапии из медицинской карты стационарного больного 66 пациентов ОРИТ Московского областного центра охраны материнства и детства в период с 01.11.2018 по 01.04.2019 гг. в возрасте 1 мес.-17 лет с отсутствием паллиативного статуса. Основной показатель исследования: частота отклонений функциональных показателей от референсных значений в первые 5 суток госпитализации. Анализировали показатели, регистрируемые при поступлении в ОРИТ (первое измерение в отделении) и далее ежедневно (каждые 2 ч) в течение первых 5 суток в ОРИТ

(или менее, если пациент переводился из ОРИТ раньше). Фиксировали абсолютное количество измерений выше и ниже референсного предела у одного больного, их долю (%) в общем числе измерений за сутки. Большинство детей — 89% (59 из 66) поступили в ОРИТ в первые сутки госпитализации в стационар, 2-е (3%) пациента переведены в ОРИТ в срок ≤ 5 сут., 3-е (5%) — 6-10 сут, 2-е (3%) — > 10 сут. Низкий риск ($\leq 50\%$) летального исхода по шкале РИМ3 был определен у 56 больных, высокий риск ($> 50\%$) — у 10.

Этап 4. Эффективность реанимационно-консультативной помощи детям на федеральном уровне и влияющие на нее факторы:

а) Ассоциация выполнения рекомендаций специалистов ФДРКЦ с исходом лечения детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (ретроспективное обсервационное многоцентровое исследование). Включены 111 пациентов ОРИТ 40 субъектов Российской Федерации 0-17 лет с новой коронавирусной инфекцией, повторно консультированные ФДРКЦ для детей по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID19 и пневмоний с 29.03.2020 г. по 29.07.2021 г. (возраст 4 (1-13) лет). Группа I (благоприятный исход) — пациенты, выписанные из стационаров ($n = 87$, средний возраст 4 (1-13) лет). Группа II (летальный исход) — умершие в медицинских организациях ($n = 24$, средний возраст 3,5 (1-16) лет). Пациенты методом классификации разделены на 2 группы. Группа I — кластер «Низкий летальный риск по pSOFA» ($n = 76$); группа II — кластер «Высокий летальный риск по pSOFA» ($n = 35$). Средние значения кластеров ($M \pm SD$) составили для группы I при госпитализации $4,1 \pm 3,0$; при обращении в ФДРКЦ — $6,5 \pm 2,7$. Для группы II — $0,9 \pm 1,2$ и $1,5 \pm 1,4$, соответственно. Оценивалось соответствие методов лечения действующим временным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции у детей, утвержденных Минздравом РФ. Оценка проведена по направлениям: антибактериальная, инфузионная, глюкокортикоидная, респираторная, вазопрессорная, противовирусная, антикоагулянтная, экстракорпоральная гемокорректирующая терапия, назначения внутривенных иммуноглобулинов и генно-инженерных блокаторов рецепторов интерлейкинов 1 и 6, параклиническое дообследование (всего 14 пунктов).

б) Эффективность реанимационно-консультативной помощи, оказываемой на федеральном уровне детям с новой коронавирусной инфекцией (ретроспективное когортное исследование). Источники данных — официальные заключения телемедицинских консультаций и оперативные данные ФДРКЦ, отчеты ЕГИСЗ-COVID19, Минздрава России с 23.03.2020 по 01.11.2020 гг. Критерии включения: пациенты ОРИТ России с COVID19 и пневмонией, находившиеся на лечении с 27.03.2020 по 01.11.2020 гг. и консультированные ФДРКЦ. На первом этапе исследованы 115 пациентов: 101 (87,8%) выжил (группа выживших), а 14 (12,2%) — умерло (группа летального исхода). На втором этапе изучены данные 792 детей 0-18 лет. Группа I (консультированные) — 372 ребенка, консультированные ФДРКЦ, группа II (неконсультированные) — 420 детей, включённых в ЕГИСЗ-COVID19 и не консультированные ФДРКЦ.

Методы статистического анализа

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовались программы STATISTICA v. 10.0 и 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 23.0 (IBM, США) калькулятор «PIM3-calculator».

Нормальность распределения оценивали при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни, качественные – χ^2 Пирсона. Двусторонний точный критерий Фишера использовали, когда имелись две категории сравнения и число наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы было меньше пяти, критерий Пирсона – для многовходовых таблиц при количестве категорий больше двух. Вероятность летального исхода рассчитывали при помощи логистического регрессионного анализа (метод максимального правдоподобия) с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Дискриминационную способность факторов риска неблагоприятного исхода оценивали с помощью ROC-анализа.

Для анализа связи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи оценивали по шкале Чеддока.

Конфаундеры определяли случайным образом. Выделение значимых для исхода конфаундеров выполняли путем классификации методом «ближайших соседей». Ассоциацию перегрузки жидкостью с летальным исходом оценили при помощи многовходового логистического регрессионного анализа включением в модель значимых конфаундеров и вычисления ОШ и 95% ДИ. Актуальность многофакторной модели проверили однофакторной без включения конфаундеров. Значимость показателей жидкостной нагрузки для исхода оценили путем однофакторного логистического регрессионного анализа.

Группы риска летального исхода, оцененные по шкале PIM3 сформированы по результатам кластерного анализа. Разведочный анализ выполнен посредством иерархической классификации, объединение – методом полной связи, близость – евклидовым расстоянием. В качестве группирующей переменной использовали показатель вероятности летального исхода по шкале PIM3. Исходя из визуального представления результатов, сделано предположение о наличии двух кластеров, которое было подтверждено кластеризацией методом k-средних и последующим дисперсионным анализом, выявившим значимое различие ($p<0,001$).

При изучении ассоциации выполнения рекомендаций специалистов ФДРКЦ с исходом лечения детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции для оценки наличия зависимости признаков с исходом лечения использовали логистический регрессионный анализ методом квази-Ньютона.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Связь выполнения клинико-лабораторного обследования детей при поступлении в приемные отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии с исходом лечения

При госпитализации в приемные отделения стационаров с шансом летального исхода связаны функциональные показатели SpO_2 и t в однофакторной модели ($ОШ = 3,1$; 95% ДИ = 1,3–7,4 и $ОШ = 4,1$; 95% ДИ = 1,3–12,7), лабораторные показатели pCO_2 и глюкозы крови – в однофакторной модели ($ОШ = 3,4$; 95% ДИ = 1,2–9,8 и $ОШ = 2,7$; 95% ДИ = 1,1–6,5), ВЕ – в многофакторной модели ($ОШ = 3,3$; 95% ДИ = 1,3–8,5), общий белок, мочевина и креатинин – в однофакторной и многофакторной моделях ($ОШ = 4,3$; 95% ДИ = 1,5–12,1 и $ОШ = 0,2$; 95% ДИ = 0,1–0,8; $ОШ = 3,5$; 95% ДИ = 1,3–9,3 и $ОШ = 0,2$; 95% ДИ = 0,1–0,9; $ОШ = 3,2$; 95% ДИ = 1,5–6,8 и $ОШ = 0,2$; 95% ДИ = 0,1–0,7 соответственно).

При госпитализации в ОРИТ связаны с шансом летального исхода функциональные показатели САД, ДАД и SpO_2 в многофакторной модели ($ОШ = 0,4$; 95% ДИ = 0,1–0,9; $ОШ = 0,3$; 95% ДИ = 0,1–0,8; $ОШ = 0,4$; 95% ДИ = 0,2–0,9), t – в однофакторной и многофакторной моделях ($ОШ = 0,3$; 95% ДИ = 0,1–0,7 и $ОШ = 0,3$; 95% ДИ = 0,1–0,9 соответственно).

Изложенное свидетельствует, что относительно простые действия, направленные на контроль за полнотой регистрации витальных и лабораторных показателей, могут явиться резервом снижения летальности у детей, госпитализированных для оказания экстренной медицинской помощи.

Предикторы летальных исходов детей при поступлении в приемные отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии

В результате однофакторного анализа установлено, что шанс летального исхода увеличивается при госпитализации детей в медицинские организации уровня I ($ОШ = 7,2$; 95% ДИ = 2,9–17,6), госпитализации в первые сутки заболевания ($ОШ = 2,1$; ДИ = 1,1–4,1) и при самообращении ($ОШ = 3,3$; 95% ДИ = 1,1–10,4) по сравнению с направлением медицинским работником амбулаторной службы ($ОШ = 0,1$; 95% ДИ = 0,0–0,4).

В группе благоприятного исхода все пациенты поступили в тяжелом состоянии. В группе летального исхода 41 пациент (46%) госпитализирован в крайне-тяжелом состоянии согласно врачебной оценке, 12 (13%) – в среднетяжелом, остальные – в тяжелом состоянии.

Шанс летального исхода выше при уровне сознания, отличном от 15 баллов по ШКГ. Нарушения уровня сознания чаще регистрировались в группе летального исхода по сравнению с благоприятным: 3-9 баллов у 31 (34%) и 3 (5%; $ОШ = 10,0$; 95% ДИ = 2,9–35,1), 10-14 баллов – 18 (20%) и 4 (6%; $ОШ = 3,6$; 95% ДИ = 1,1–11,1) соответственно.

Предиктором летального исхода были генерализованная вирусно-бактериальная инфекция и сепсис, которые регистрировались чаще в группе

летального исхода по сравнению благоприятным – 35 (39%) и 6 (10%; ОШ = 5,8; 95% ДИ = 2,3–15,0).

При госпитализации в ОРИТ предиктором летального исхода среди функциональных показателей стало снижение ДАД не менее, чем на 20% от возрастной нормы, которое чаще регистрировалось в группе летального исхода по сравнению с благоприятным – 14 (56%) и 2 (15%; ОШ = 7,0; 95% ДИ = 1,3–38,4). Регистрация функциональных и лабораторных показателей проводилась не всем пациентам при госпитализации в приемные отделения и ОРИТ. Частота регистрации приведена по отношению ко всем пациентам, у которых зарегистрирован показатель.

Высокий шанс летального исхода в ОРИТ определялся следующими показателями, которые чаще регистрировались в группе летального исхода по сравнению с благоприятным: инфекционные заболевания – 29 (40%) по сравнению с 6 (10%; ОШ = 6,3; 95% ДИ = 2,6–15,0), церебральная дисфункция – 26 (36%) и 8 (13%; ОШ = 3,8; 95% ДИ = 1,5–9,1), шок – 27 (38%) и 10 (16%; ОШ = 3,1; 95% ДИ = 1,3–7,0).

Предикторами летального исхода явились отклонения от референсного интервала при госпитализации в ОРИТ функциональных показателей, которые регистрировались чаще в группе летального исхода по сравнению с благоприятным: САД (снижение на 20% и более) – 22 (46%) по сравнению с 6 (14%; ОШ = 5,2; 95% ДИ = 1,9–14,7), ДАД (снижение на 20% и более) – 22 (47%) по сравнению с 6 (14%; ОШ = 5,4; 95% ДИ = 1,9–15,3), ЧД (снижение на 20% и более) – 22 (32%) по сравнению с 1 (2%; ОШ = 24,2; 95% ДИ = 3,1–186,2), необходимость в вазопрессорной поддержке – 57 (79%) по сравнению с 30 (18%; ОШ = 9,1; 95% ДИ = 4,1–20,0) и аппаратной ИВЛ – 64 (89%) и 11 (18%; ОШ = 36,4; 95% ДИ = 13,6–97,2).

Увеличение шанса летального исхода в ОРИТ ассоциировано с гипергликемией и креатининемией ($\geq 20\%$ от возрастной нормы), которые чаще отмечались в группе летального исхода по сравнению с благоприятным – 41 (63%) и 24 (44%; ОШ = 2,1; 95% ДИ = 1,1–4,5); 16 (27%) и 5 (7%; ОШ = 4,3; 95% ДИ = 1,5–12,6), снижением ВЕ – ...-10 (-18; ...-7) и -5 (-12; ...-2) ммоль/л соответственно ($p = 0,011$).

Таким образом, выявляемые у экстренно госпитализированных детей в ходе общепринятого клинико-лабораторного исследования показатели, при определенных значениях могут указывать на высокий шанс летального исхода. Предикторы для стационарного и реанимационного этапов не являются сопоставимыми.

Связь особенностей инфузионной терапии и водного баланса с летальным исходом

Суточный объем жидкости обеих групп «Благоприятный исход» и «Неблагоприятный исход» в первые 5 суток пребывания в ОРИТ составил 127,2 мл/кг/сут. или 114,5% от расчетной физиологической потребности. В 1-е сутки скорость инфузии составляла 4,2 и 4,7 мл/кг/ч соответственно ($p = 0,06$). Большую часть жидкости вводили парентерально. В группе «Неблагоприятный

исход» суточный объем инфузии был выше группы «Благоприятный исход» (4,6 и 3,2 мл/кг/ч, $p = 0,01$). Энтеральный путь введения жидкости у пациентов с неблагоприятным исходом в 1-е сутки лечения не использовали.

В группе «Неблагоприятный исход» уже в 1-е сутки был положительный водный баланс: объем выделенной жидкости составил 72,7% (25,0–100,0) от введенного объема по сравнению с группой «Благоприятный исход» – 90,4% (81,5– 100,0; $p = 0,003$). В последующие сутки пребывания в группе «Неблагоприятный исход» преобладал внутривенный путь введения: на 2-е и 3-и сутки доля жидкости, введенной парентерально составила 73,1% (61,3–99,3), и 72,4% (58,7–100,0) по сравнению с 59,9% (43,0– 87,5) и 55,9% (43,3–84,4) в группе «Благоприятный исход» ($p = 0,027$ и $p = 0,045$).

У пациентов с неблагоприятным исходом выявлена устойчивая тенденция к задержке жидкости: показатель «отношение объема выделенной жидкости к объему введенной» был ниже, по сравнению с группой «Благоприятный исход»: на 3-и сутки 54,5% (21,2–68,9) и 94,6% (88,9–100,0) ($p < 0,001$); на 5-е сутки – 60,2% (50,3–75,0) и 93,6% (85,9–97,7) ($p = 0,001$), соответственно.

Темп диуреза был ниже у группы «Неблагоприятный исход», значимые различия отмечены с 1-х суток. Почасовой диурез группы «Неблагоприятный исход», начиная с 1-х суток жизни варьировал от 1,3 до 2 мл/кг/ч в отличие от группы «Благоприятный исход», где темп диуреза в 1-е-5-е сутки составил от 3,3 до 4,2 мл/кг/ч. Коридор средних показателей диуреза в группе «Неблагоприятный исход» соответствовал нижнему референсному возрастному пределу.

Доля пациентов с патологическими потерями, была больше в группе «Неблагоприятный исход» по сравнению с группой «Благоприятный исход»: в 1-е сутки – 15 (42,9%) и 15 (24,2%), 4-е – 5 (62,5%) и 13 (25,5%) и 5-е – 4 (80,0%) и 9 (19,1%) соответственно ($p < 0,05$). Доля пациентов, имевших патологические потери в группе «Неблагоприятный исход», увеличивалась с увеличением длительности госпитализации за счет детей с патологическими потерями через желудочно-кишечный тракт: 37,1% в 1-е сутки и 80% – в 5-е.

В 1-е сутки потери, составляющие менее 20% от объема введенной жидкости в группе «Неблагоприятный исход» отмечались чаще – 10 (29%) и 2 (3%) и увеличивали шанс летального исхода в 12 раз (95% ДИ = 2,5–28,7). Величина указанного показателя более 80% чаще регистрировалась в группе «Благоприятного исхода» – 47 (76%) по сравнению с 12 (34%) и значимо снижала шанс летального исхода (ОШ = 0,2; 95% ДИ = 0,1–0,4).

Выявлены показатели жидкостного баланса, ассоциированные с неблагоприятным исходом: «Суточный объем жидкости», «Объем инфузационной терапии», «Доля инфузационной терапии», «Доля потерь» и «Объем потерь». В 1-е сутки интенсивной терапии значимыми факторами, увеличивающими вероятность неблагоприятного исхода, явились показатели, связанные с объемом вводимой жидкости – «Объем инфузационной терапии», «Объем жидкости» и «Доля инфузационной терапии».

Во 2-е-5-е сутки значимыми были показатели выделения жидкости: «Объем потерь» и «Доля потерь». Увеличение величины показателей уменьшало шанс неблагоприятного исхода.

Из всех конфаундеров шанс неблагоприятного исхода повышали: ведущий синдром, уровень медицинской организации и уровень сознания (Рисунок 1).

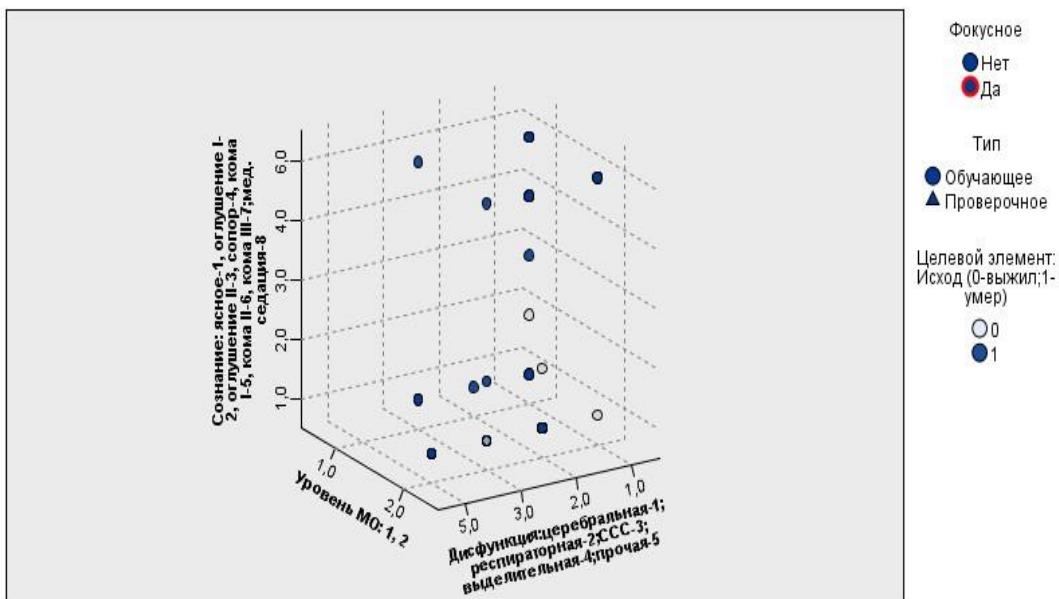


Рисунок 1 – Пространственная модель значимых вмешивающихся факторов, влияющих на шанс неблагоприятного исхода госпитализации

П р и м е ч а н и е. Диаграмма является малоразмерностной проекцией пространств предикторов, которая содержит 6 предикторов.

В отличие от этого, значимые вмешивающиеся факторы привели к увеличению отношения шансов летального исхода при перегрузке жидкостью на 3-и сутки лечения до 39,47 (1,24–1253,27).

Расчеты связи перегрузки жидкостью с неблагоприятным исходом, выполненные без учета конфаундеров показали, что суммарная перегрузка жидкостью в 1-е пять суток и в 1-е сутки лечения увеличивала шанс летального исхода: 2,84 (1,07–7,54) и 3,38 (1,42–8,04), соответственно.

Изложенное свидетельствует о фазовом характере влияния показателей объема введенной и выведенной жидкости на шанс неблагоприятного исхода госпитализации у детей, нуждающихся в интенсивной терапии: в 1-е сутки – показателей, связанных с объемом вводимой жидкости, во 2-е-5-е сутки – показателей, связанных с задержкой жидкости (уменьшением ее выведения).

Модель реанимационно-консультативной помощи детям на региональном уровне

На основании полученных результатов разработана модель реанимационно-консультативной помощи детям на региональном уровне (Рисунок 2).

Ключевой фактор принятия тактических решений – выявление и оценка предикторов летального исхода с учетом кадрового, материально-технического обеспечения и опыта консультируемой больницы по оказанию медицинской помощи детям с рассматриваемой патологией.

Оценка эффективности предложенной модели реанимационно-консультативной помощи детям на региональном уровне

Разработанная модель реанимационно-консультативной помощи детям на региональном уровне легла в основу модернизации системы реанимационно-консультативного обеспечения пациентов детского возраста на территории Ростовской области, которая заключалась в стратификации больниц по профилю оказания и уровням медицинской помощи, мощности, наличию ОРИТ, квалификации врачей, материально-техническому обеспечению. Внедрен регламент реанимационно-консультативной помощи (обращение в РКЦ ОДКБ в течение 1 часа от госпитализации и после выполнения минимального диагностического протокола). Директивно определены маршрутизация пациентов в критическом состоянии в медицинские организации уровней II и III, проведение регулярных тренингов врачей анестезиологов-реаниматологов, педиатров и детских медицинских сестер по оказанию медицинской помощи при критических состояниях (1 раз в 6 месяцев). Назначены кураторы больниц уровней I и II для методического сопровождения и формирования единых подходов по оказанию экстренной медицинской помощи детям.

Указанные изменения были директивно закреплены приказом министерства здравоохранения Ростовской области от 16.01.2015 № 29.

При оценке эффективности модернизации выявлено, что общее количество дистанционных (телефонных) консультаций увеличилось на 119,6% с 850 до 1867 по сравнению с 2014 г., в медицинских организациях уровня I – на 138% с 572 до 1363, уровня II – на 81,3% с 278 до 504. Преобладали первичные консультации, доля которых после модернизации увеличилась с 47% до 54% ($p < 0,001$) за счет больниц I уровня – 55,5% по сравнению с 47,5% в больницах уровня II ($p < 0,001$).

Снизилась доля консультаций одному пациенту 3 и более раз с 29,9% до 23,7% ($p < 0,001$), в том числе в больницах уровня I с 29,2% до 23,5% ($p < 0,001$), уровня II – с 31,9% до 24,5% ($p < 0,001$).

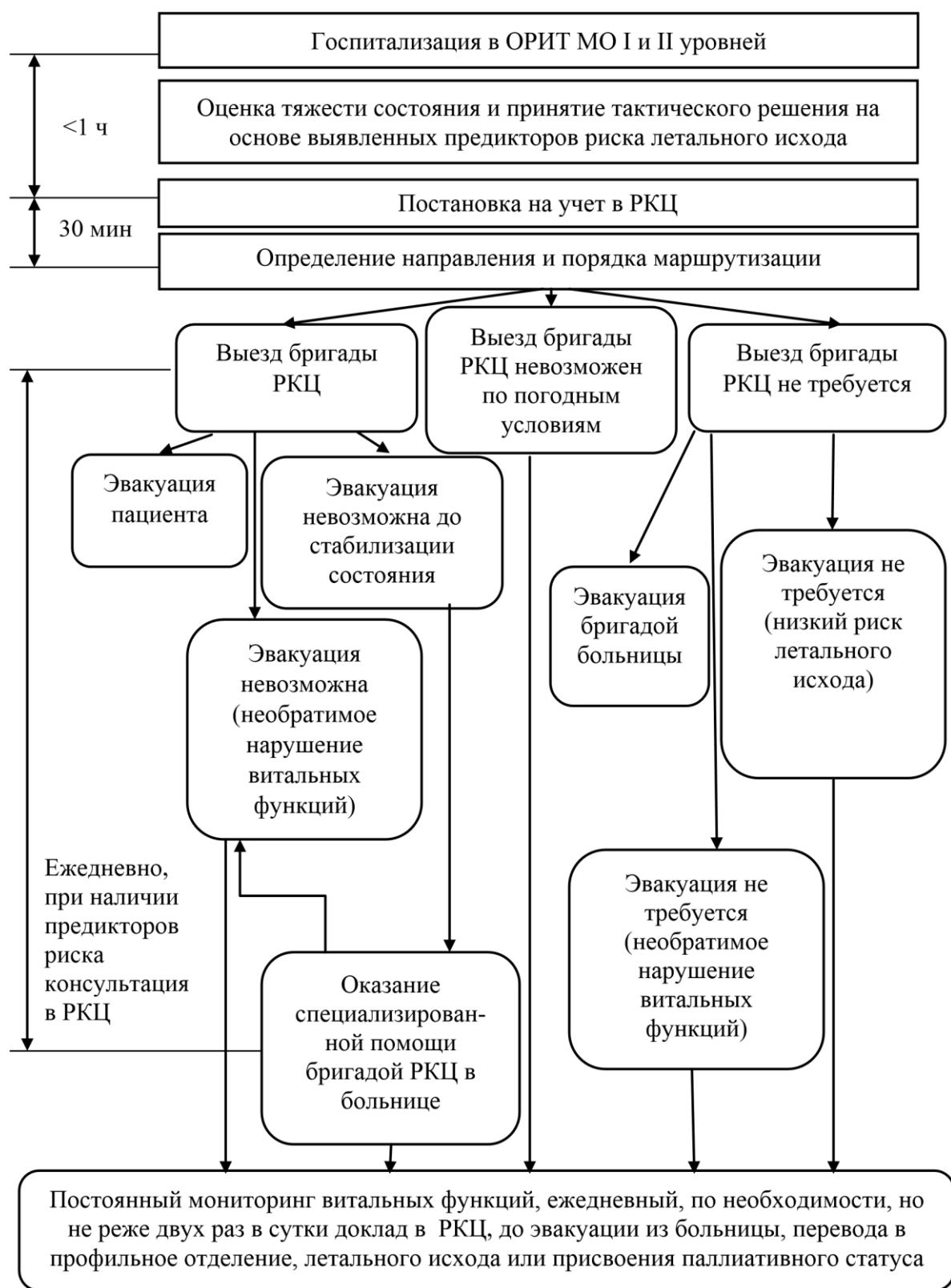


Рисунок 2 – Модель реанимационной помощи детям реанимационно-консультативным центром субъекта Российской Федерации

П р и м е ч а н и е. РКЦ – реанимационно-консультативный центр для детей субъекта Российской Федерации. МО – медицинская организация

Среди пациентов РКЦ преобладали дети до 3 лет – 58,1% до модернизации и 57,7% после модернизации ($p = 0,775$). Увеличилась доля детей 1–3 лет с 25,1% до 38,7% ($p = 0,000$) и 4–6 лет с 10,7% до 12,7% ($p = 0,031$), а также снизилась доля пациентов 0–12 месяцев с 33% до 19% ($p < 0,001$).

Структура ведущих причин обращения в РКЦ не изменилась: травмы, отравления и другие последствия внешних причин – 29,2% (698 из 2393) и 26,5% (703 из 2651); болезни органов дыхания – 29,0% (695) и 26,4% (701); болезни нервной системы (преимущественно инфекционного характера) – 9,9% (236) и 11,2% (296) до и после модернизации соответственно.

После модернизации увеличилось количество очных консультаций бригады РКЦ в стационарах I и II уровней на 37,6%, в том числе в больницах уровня I на 42%, II уровня – на 36%. Показатель «количество выездов эвакуаций к выездам-консультациям» увеличился после модернизации с 1,2 до 1,8.

В ОРИТ ОДКБ, на базе которого размещен РКЦ для детей, эвакуировано не менее 97% пациентов РКЦ, что в 2015 г. по сравнению с 2014 г., что привело к увеличению числа пролеченных больных на 22,7% – с 643 до 789. Летальность при этом снизилась с 5,1% – в 2012 г. до 4,2% в 2015 г. и 3% в I полугодии 2016 г. ($p = 0,029$).

Выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между показателем летальности и отношениями количества выездов-эвакуаций к выездам консультациям ($k = \dots -0,917$; $p = 0,028$) и первичных дистанционных консультаций к повторным ($k = \dots -0,921$; $p = 0,026$).

Изложенное свидетельствует, что модернизация реанимационно-консультативного обеспечения детей позволила снизить летальность пациентов РКЦ при увеличении числа эвакуированных.

Предикторы летальных исходов у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции

При COVID19 ($n = 230$) респираторный синдром наблюдался у большинства пациентов, однако достоверно чаще встречался в группе тяжелого течения заболевания. У каждого восьмого пациента группы тяжелого течения заболевания болезнь начиналась с признаков поражения центральной нервной системы. Отсутствие клинических проявлений в начале заболевания снижало вероятность тяжелого течения COVID19 почти в 20 раз (ОШ = 0,04; 95% ДИ = 0,01–0,13). У 68 пациентов (72,3%) группы тяжелого течения заболевания при госпитализации состояние оценивалось как крайне тяжелое.

Пациенты группы тяжелого течения заболевания характеризовались коморбидной патологией, значимо ухудшающей течение COVID19.

Отсутствие хронического сопутствующего заболевания снижало шанс тяжелого течения новой коронавирусной инфекции почти в 2 раза: ОШ = 0,63 (95% ДИ = 0,42–0,97). Из сопутствующей патологии наиболее часто отмечалось органическое поражение ЦНС – 22,3%, повышавшее шанс тяжелого течения COVID19 (ОШ = 2,76; 95% ДИ = 1,27–6,00).

В группе тяжелого течения заболевания органная дисфункция отмечалась у всех пациентов. У 79 (84,0%) наблюдалась недостаточность не менее 2-х функциональных систем: у 40 (42,6%) пациентов – 2-х, у 33 (35,1%) – 3-х систем.

Среди органной дисфункции у большинства – 93 пациента (98,9%) отмечен ОРДС, у 67 (71,3%) – гематологическая дисфункция, у 39 (41,5%) – энцефалопатия, у 19 (20,3%) – шок.

У пациентов группы тяжелого течения заболевания имелся повышенный риск летального исхода, о чем свидетельствовала медианная оценка по шкале pSOFA – 4 балла. Всем больным требовалась респираторная поддержка, включая высокопоточную назальную оксигенотерапию 8-ми детям (8,5%). В вазоактивных препаратах нуждались 66 (70,2%) пациентов, заместительной почечной терапии – 4 (4,3%).

Для детей с новой коронавирусной инфекцией характерны симптомы воспаления и нарушений гемостаза: повышение уровня С-реактивного белка в крови до $81,2 \pm 1,7$ мг/л, прокальцитонина – $1,47 \pm 0,1$ нг/мл, D-димера – 781 ± 19 нг/мл, ферритина – $416,3 \pm 21$ нг/мл и фибриногена – 477 ± 18 г/л.

Однофакторный анализ у пациентов группы тяжелого течения заболевания показал, что шанс летального исхода статистически значимо снижался при отсутствии сопутствующих заболеваний. Поражение 2-х органов и систем также снижало шанс летального исхода в то время, как дисфункция 3-х органов и систем увеличивала шанс летального исхода почти в 3, а почечная дисфункция – в 4 раза. Отсутствие необходимости в проведении вазопрессорной терапии достоверно повышало шанс пациента на выживание – ОШ = 0,1; 95% ДИ = 0,01–0,79.

Комплексная оценка всех переменных может быть достоверно осуществлена путем использования оценочной системы pSOFA. Результаты ROC анализа дискриминационной способности шкалы pSOFA у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекцией показали, что AUC (95% ДИ) составила 0,76 (0,58–0,89) при чувствительности в 83% и специфичности в 61%, точка отсечения 5,6 балла (Рисунок 3), что свидетельствует о хорошей информационной значимости шкалы. Невысокие значения чувствительности и специфичности предполагают необходимость ее дальнейшей валидизации на более значимой популяции больных.

Полученные данные свидетельствуют, что факторами, повышающими шанс тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у детей, являются наличие сопутствующей патологии – органического поражения ЦНС и отсутствие клинических проявлений в начале заболевания. Шанс летального исхода при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции у детей повышается при недостаточности 2-х и более органов и систем, остром почечном повреждении и оценке по шкале pSOFA более 5 баллов. Сопутствующие заболевания и органная дисфункция нескольких систем определены нами как предикторы летального исхода ранее, что свидетельствует об универсальности влияния патологических механизмов на тяжесть заболевания и развитие

летального исхода вне зависимости от нозологии, которая явилась причиной тяжелого течения болезни.

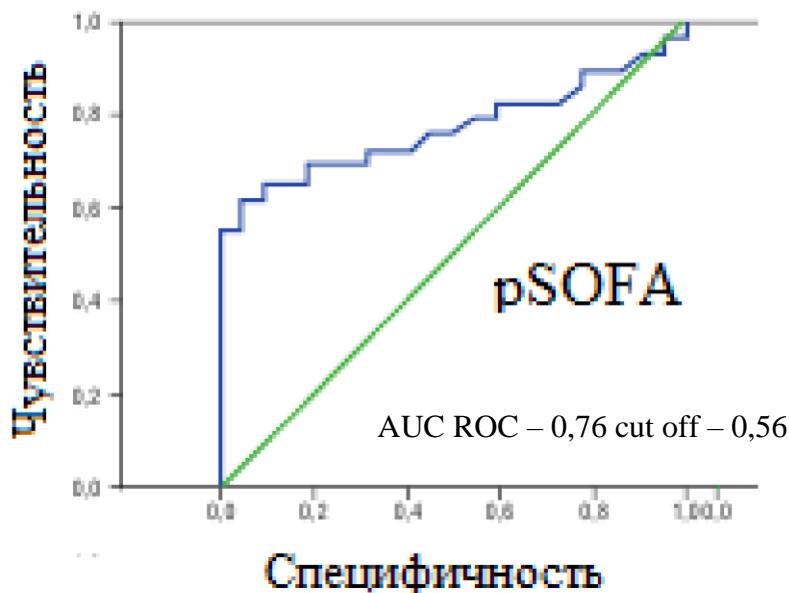


Рисунок 3 – Оценка дискриминационной способности шкалы pSOFA у детей с тяжелой новой коронавирусной инфекцией

Связь соблюдения клинических рекомендаций по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции у детей с исходом лечения

В 1-е сутки госпитализации практически все получали антибактериальную, инфузционную терапию и респираторную поддержку, а также энтеральное питание. По показаниям осуществлялось назначение вазопрессорной поддержки. Относительно редко назначались противовирусные препараты (44 из 94 детей, 46,8%) и тоцилизумаб (12 из 94 детей, 12,8%).

Глюкокортикоидную терапию несмотря на то, что Временными рекомендациями она прописана как облигатный компонент интенсивной терапии, получали только 58,5% (55) пациентов ($\chi^2 = 5,254$, $p = 0,022$, критерий сопряженности Пирсона = 0,130 (слабая связь)) и в 60% (33 из 55) она проводилась не регламентируемыми препаратами (преднизолон) ($\chi^2 = 27,98$, $p < 0,001$, критерий сопряженности Пирсона = 0,296 (средняя сила связи)). Данные значений критерия сопряженности Пирсона указывают на невысокую сопряженность каждого из этих событий с исходом заболевания.

Обоснованное назначение стартовой антибактериальной терапии выявлено в большинстве случаев: 73,4% (69 из 91 пациента, получавшего антибиотики, $\chi^2 = 1,352$, $p = 0,245$). Корректный выбор препаратов отмечен только в 17% случаев (16 из 91, $\chi^2 = 34,01$, $p < 0,001$, критерий сопряженности Пирсона = 0,331 (средняя сила связи)). Значимость данного факта для прогноза исхода неопределенная.

Назначение инфузионной терапии обосновано только у 64,2% пациентов (52 из 81 пациента, которому указанная терапия была назначена $\chi^2 = 3,31$, $p < 0,001$). Однако, это статистически незначимое отклонение от протокола лечения заболевания.

Всем детям потребовалась респираторная поддержка. Своевременное ее начало отмечено у большинства пациентов – 93,6% (88) детей. Корректно выбраны параметры оксигенации (FiO_2 при ИВЛ и поток кислорода при оксигенотерапии) у абсолютного большинства – 83,0% (78). Практически всем (89 или 94,7%) осуществлялась своевременная (83; 88,4%) энтеральная поддержка, 38-ми (40,4%) назначены вазоактивные препараты, 32-м (84,2%) из них своевременно. Заместительная почечная терапия (гемодиафильтрация) проведена 4 детям, все они умерли.

Выявлена высокая частота полипрагмазии (86; 91,5%). Ее вероятная сила воздействия была явной, но незначительной ($\chi^2 = 5,07$, $p = 0,025$, критерий сопряженности Пирсона = 0,130 (слабая сила связи)). Более чем половине пациентов назначались препараты с недоказанной или сомнительной эффективностью. У большинства пациентов количество избыточных препаратов с сомнительной эффективностью было не менее 3-х.

Частота использования оцениваемых терапевтических опций среди выживших и умерших значимо практически не различалась. Также сопоставимой была тактика противовирусной, антибактериальной, респираторной, глюкокортикоидной терапии и энтеральной поддержки. Вазопрессорная и кардиотоническая поддержка существенно чаще назначалась умершим. У всех умерших детей отмечался неадекватный объем инфузионной терапии. Хотя, нарушения в выборе объема инфузионной терапии имели слабое воздействие на исход заболевания (критерий сопряженности Пирсона = 0,253 (слабая сила связи)).

Полученные результаты свидетельствуют, что целесообразно придерживаться тактики интенсивной терапии на основе актуальных Временных клинических рекомендаций по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 2 от 2020 г.).

Оценка предсказательной способности функциональных показателей системы раннего предупреждения PEWS по сравнению со шкалой PIM3 у детей в первые дни госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций III уровня оказания медицинской помощи

Частота отклонений витальных показателей, включенных в шкалу PEWS от референсных значений при госпитализации в ОРИТ у пациентов высокого и низкого риска летального исхода не различалась. Повышение температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$ отмечено только в группе низкого риска летального исхода.

В первые сутки госпитализации в ОРИТ у пациентов с низким риском летального исхода чаще отмечалось повышение ЧСС – 49 (88%) по сравнению с 5 (50%; $p = 0,013$). ЧСС ниже референсного интервала чаще регистрировалась в

5-е сутки госпитализации у пациентов высокого риска – 17 (17; 17) по сравнению с 0 (0; 0; $p = 0,001$). В 1-е сутки средняя частота регистрации SpO_2 ниже референсного предела была выше у пациентов высокого риска – 100% (100; 100) по сравнению с 29% (20; 63; $p = 0,001$).

Таким образом, не было установлено ценности изученных функциональных показателей, включенных в PEWS для прогнозирования летального исхода. Частота проведении ИВЛ детям с низким риском летального исхода была небольшой – 11% (6 из 56), при высоком риске – 70% (7 из 10, $Se = 0,70$, $Sp = 0,89$). В то же время, отдельные исследования свидетельствуют как об эффективности системы PEWS в целом, так и функциональных показателей в частности. При этом конкретные функциональные показатели имеют разную предсказательную ценность. Изложенное свидетельствует о необходимости комплексной динамической оценки общего состояния пациента с использованием как функциональных показателей, так и параклинических данных.

Модель реанимационно-консультативной помощи детям на федеральном уровне

Нами разработана модель реанимационно-консультативной помощи детям на федеральном уровне (Рисунок 4), которая осуществляется ФДРКЦ. Разработана модель взаимодействия РКЦ и ФДРКЦ (Рисунок 5).

Ассоциация выполнения рекомендаций специалистов федерального дистанционного реанимационно-консультативного центра с исходом лечения детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции

Предиктором летального исхода у детей с новой коронавирусной инфекцией является оценка риска смерти по шкале pSOFA. Указанная ассоциация имела место, как при госпитализации, так и при первичном обращении в ФДРКЦ. Оценка при госпитализации 2 (1; 5) балла увеличивала шанс неблагоприятного исхода в 19,5 раз (!) по сравнению с оценкой 1 (0; 2) балл, которая наблюдалась в группе выписанных: ОШ = 19,5 (95% ДИ = 2,3–165,7). Шанс летального исхода увеличивался за счет более высокой оценки по критерию «респираторный дистресс» (Rr). Повышение оценки до 1 (1; 4) балла по сравнению с 0 (0; 1) баллов повышало шанс летального исхода в 6 раз (95% ДИ = 1,7–21,4).

Шанс летального исхода увеличивался к моменту обращения за консультативной помощью в ФДРКЦ в случае оценки по шкале pSOFA 4,5 (3; 6) баллов по сравнению с 2 (0; 4) баллами в группе выписанных (ОШ = 36,4; (95% ДИ = 4,0–327,9). Увеличение оценки по критерию «респираторный дистресс» (Rr) с 1 (0; 3) до 4 (1; 4) баллов повышало шанс летального исхода в 10,8 раза (95% ДИ = 2,9–40,2).

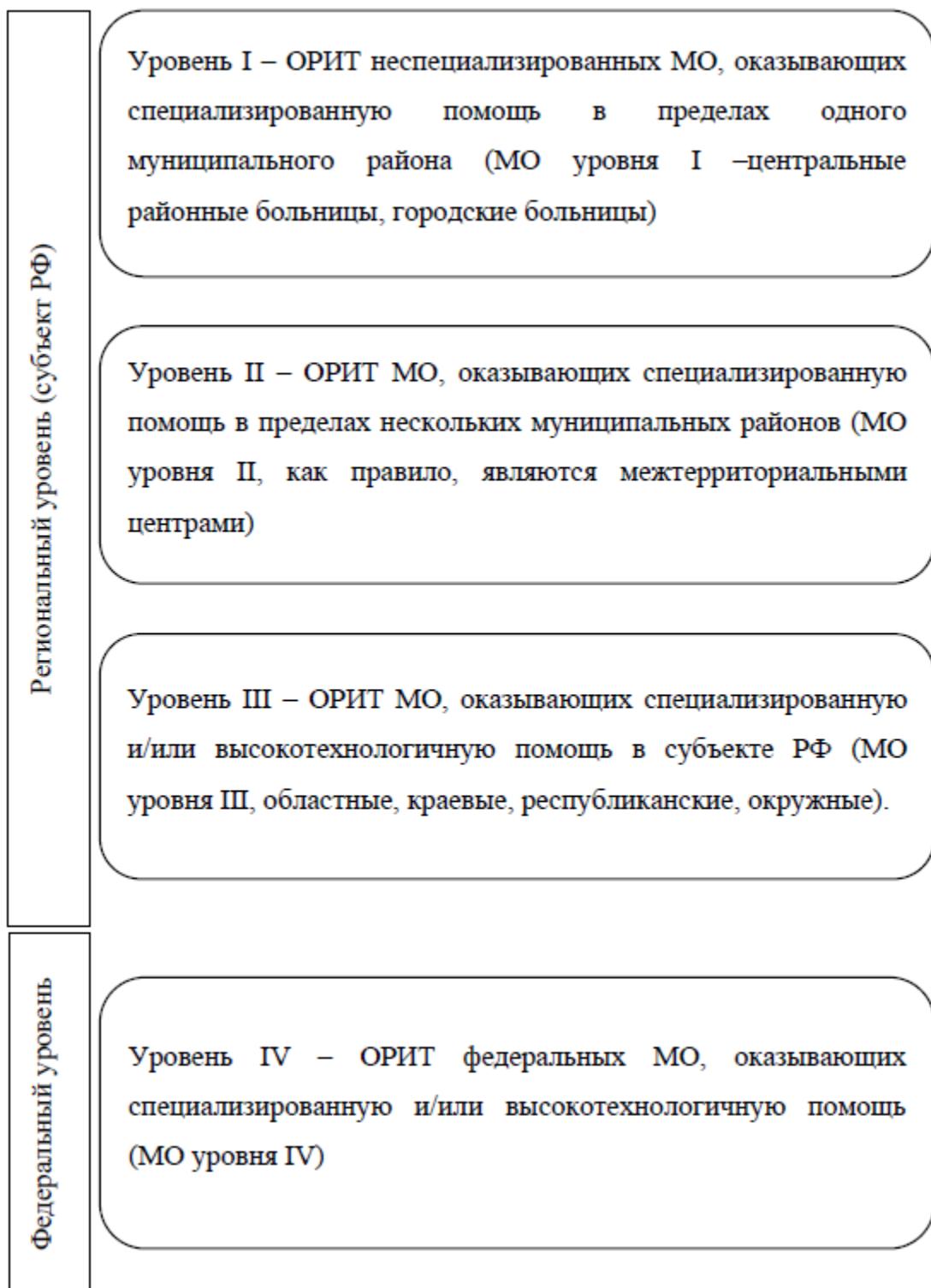




Рисунок 5 – Модель взаимодействия регионального реанимационно-консультативного центра с федеральным реанимационно-консультативным центром для детей

П р и м е ч а н и е. МО – медицинская организация. РКЦ – региональный реанимационно-консультативный центр для детей, ФДРКЦ – федеральный дистанционный реанимационно-консультативный центр для детей, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

К моменту обращения в ФДРКЦ риск летального исхода по шкале pSOFA увеличивался как в группе выписанных, так и в группе летальных: с 1 (0; 2) до 2 (0; 4) баллов среди выписанных ($p = 0,000$) и с 2 (1; 5) баллов до 4,5 (3; 6) баллов среди летальных ($p = 0,006$). Увеличивался риск смерти по критерию «респираторный дисстресс» (Rr): с 0 (0; 1) баллов до 1 (0; 3) балла ($p = 0,000$) и с 1 (1; 4) балла до 4 (1; 4) баллов ($p = 0,006$) в группах выписанных и летальных, соответственно. Средняя продолжительность от госпитализации до первичного обращения в ФДРКЦ среди выписанных и летальных не различалась – 4 (2; 7) и 2 (2; 9) суток ($p = 0,347$).

Наличие сопутствующих заболеваний повышало шанс смерти в 13,2 раза (95% ДИ = 14,0–127,2).

Количество выполнения отдельных методов лабораторной диагностики у детей с новой коронавирусной инфекцией не влияло на шанс летального исхода. Относительно редко выполнялось исследование уровней ферритина, Д-димера и лактатдегидрогеназы: 33 (37,9%) и 7 (29,2%), 37 (42,5%) и 10 (41,7%), 42 (48,3%) и 9 (37,5%) в группах выписанных и летальных, соответственно, что можно объяснить ограниченной доступностью указанных исследований в больницах.

Многофакторный анализ выявил влияние на шанс летального исхода как значимых конфаундеров (терапия глюкокортикоидами, вазопрессорная/кардиотоническая терапия, экстракорпоральная гемокоррекция; $p < 0,000$ ($\chi^2 = 18,202$; $df = 3$), так и незначимых (антибактериальная, инфузионная, респираторная, антикоагулянтная терапия и энтеральное питание; $p = 0,008$, $\chi^2 = 15,521$; $df = 5$).

Однофакторный анализ показал, что с уменьшением числа выполненных рекомендаций ФДРКЦ по коррекции антибактериальной и глюкокортикоидной терапии шанс летального исхода увеличивался (ОШ = 5,2; 95% ДИ = 1,4–18,9) и (ОШ = 3,4; 95% ДИ = 1,1–10,8), а с увеличением числа выполненных рекомендаций по коррекции вазопрессорной/кардиотонической терапии – снижался (ОШ = 0,2; 95% ДИ = 0,1–0,6).

Многофакторный анализ показал, что увеличение частоты невыполнения рекомендаций по коррекции значимых вмешивающихся факторов (антибактериальная, глюкокортикоидная терапия) влияет на летальный исход ($\chi^2 = 13,263$; $df = 2$; $p = 0,001$), в то время как ассоциации незначимых вмешивающихся факторов с летальным исходом не выявлено ($\chi^2 = 4,404$; $df = 6$; $p = 0,622$). Чаще всего отсутствовала приверженность методу инфузионной терапии, реже всего – энтеральному питанию. С уменьшением числа пациентов, у которых не соблюдалась приверженность инфузионной и вазопрессорной терапии, уменьшался шанс высокого летального риска по pSOFA.

Таким образом, выполнение рекомендаций специалистов ФДРКЦ, основанных на отечественных протоколах лечения COVID19, улучшает исходы интенсивной терапии детей с тяжелой новой коронавирусной инфекцией.

Эффективность реанимационно-консультативной помощи, оказываемой на федеральном уровне детям с новой коронавирусной инфекцией

Из 792 пациентов ФДРКЦ консультировано 47% (372 из 792), по поводу остальных пациентов ($n = 420$) стационары за консультативной помощью не обращались.

Летальность в группе консультированных была статистически значимо ниже, чем в группе неконсультированных: 15,9% (59) и 29,5% (124, $p < 0,001$). Неконсультированные пациенты характеризовались более тяжёлым состоянием: тяжёлое и крайне-тяжёлое состояние отмечено у 89,5% (333) и 76% (319, $p < 0,001$), а доля пациентов на ИВЛ – 57,5% (214) и 37,9% (159, $p < 0,001$) соответственно. В структуре основного заболевания большинство приходилось на новую коронавирусную инфекцию и пневмонию: суммарно 94,9% (353) в группе консультированных и 91,9% (386, $p = 0,124$) в группе неконсультированных. В группе консультированных преобладала новая коронавирусная инфекция – 72,6% (270) по сравнению с 39% (164), в то время как в группе неконсультированных – пневмония: 52,9% (222) по сравнению с 22,3% (83). В группе консультированных также была статистически значимо выше доля коморбидной патологии – 35,2% (131) по сравнению с 14% (59; $p < 0,001$), среди которой более высокая доля в группе консультированных приходилась на заболевания нервной системы – 12,4% (46) по сравнению с 4% (17; $p < 0,001$) и болезни эндокринной системы и обмена веществ – 3,2% (12) по сравнению с 0,2% (1; $p = 0,003$).

Таким образом, при более тяжёлом течении заболевания (более тяжёлое состояние и оценка органной дисфункции по шкале pSOFA) пациентов и более высокой доле коморбидной патологии, консультативная работа ФДРКЦ обеспечила снижение летальности пациентов в группе консультированных в 1,9 раза (29,5% к 15,9%).

ВЫВОДЫ

1. Установлена связь между летальным исходом и отсутствием выполнения исследования следующих клинико-лабораторных показателей: в приемном отделении – ВЕ (ОШ = 3,25; 95% ДИ = 1,25–8,46), уровней общего белка (ОШ = 0,19; 95% ДИ = 0,05–0,79), мочевины (ОШ = 0,24; 95% ДИ = 0,06–0,87), креатинина (ОШ = 0,23; 95% ДИ = 0,08–0,67), в отделении реанимации и интенсивной терапии – систолического (ОШ = 0,36; 95% ДИ = 0,14–0,94), диастолического артериального давления (ОШ = 0,30; 95% ДИ = 0,12–0,80), SpO_2 (ОШ = 0,38; 95% ДИ = 0,15–0,93) и температуры тела (ОШ = 0,32; 95% ДИ = 0,11–0,90).

2. Предикторами летального исхода у детей в медицинских организациях уровней I и II являются: при госпитализации в приемные отделения – длительность заболевания менее 1 суток, самостоятельное обращение, среднетьжелое состояние на момент обращения, снижение диастолического артериального давления более, чем на 20% от возрастных показателей, уровень

сознания 14 и менее баллов по шкале комы Глазго; при поступлении в отделения реанимации и интенсивной терапии – снижение частоты дыхания, сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления более, чем на 20% от возрастных показателей, повышение показателей глюкозы и креатинина более, чем на 20% от возрастных показателей; при лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии – положительный водный баланс (выделение менее 20% от введенного объема жидкости, увеличивает шанс летального исхода в 12 раз (ОШ = 12; 95% ДИ = 2,5-28,7); выделение жидкости не менее 80% от введенного объема, уменьшает шанс летального исхода в 5 раз (ОШ = 0,2; 95% ДИ = 0,1-0,4)).

3. Модернизация региональной системы реанимационно-консультативной помощи детям, основанная на принятии тактических решений в зависимости от тяжести состояния и предикторов летального исхода при госпитализации в приемные отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций уровней I и II медицинской помощи, является эффективной, о чём свидетельствует снижение числа летальных исходов у пациентов реанимационно-консультативного центра отделения реанимации и интенсивной терапии III уровня оказания медицинской помощи с 5,1% до 3% ($p = 0,029$).

4. Изолированная регистрация отклонений функциональных показателей шкалы PEWS не позволяет прогнозировать летальный исход у детей с высоким риском по шкале PIM3 в первые 5 суток лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии медицинской организации III уровня (для показателей частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, систолического и диастолического артериального давления ЧСС, ЧД, САД, ДАД величина AUC не превышала 0,56; Se $\leq 0,5$; Sp $\leq 0,8$).

5. Предикторами тяжёлого течения и летального исхода новой коронавирусной инфекции у пациентов ОРИТ медицинских организаций III уровня оказания медицинской помощи являются: сопутствующая патология центральной нервной системы, почечная дисфункция, дисфункция одновременно трех систем органов. Оценка по шкале pSOFA не менее 5,6 баллов обладает высокой дискриминационной способностью – чувствительностью (83%) и специфичностью (61%) у детей с тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции.

6. Соблюдение клинических рекомендаций по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции у детей улучшает исходы лечения при своевременном и рациональном назначении катехоламиновой поддержки, антибактериальных препаратов и кортикоステроидов ($p = 0,000$ [$\chi^2 = 18,202$; df = 3]). Выполнение рекомендаций ФДРКЦ по коррекции вазопрессорной и инотропной терапии, сопровождалось снижением шанса летального исхода в 5 раз (ОШ = 0,2; 95% ДИ = 0,1-0,6), рекомендаций по коррекции антибактериальной терапии – в 5,2 раза (ОШ = 5,2; 95% ДИ = 1,4-18,9) и кортикостероидной терапии – 3,4 раза (ОШ = 3,4; 95% ДИ = 1,1-10,8).

7. Эффективность четырехуровневой системы оказания реанимационно-консультативной помощи детям, основанной на следовании утвержденным клиническим рекомендациям, обращении в ФДРКЦ при выявлении предикторов тяжелого течения заболевания, выполнении рекомендаций консультантов ФДРКЦ подтверждается значимым снижением летальности у детей с новой коронавирусной инфекцией на 29,5%.

Практические рекомендации

1. При обращении детей в приемное отделение для оказания экстренной медицинской помощи и при госпитализации в ОРИТ медицинской организации в обязательном порядке необходимо оценивать функциональные (ЧСС, ЧД, САД, ДАД, SpO_2 , t) и лабораторные (число форменных элементов крови; уровни гемоглобина, гематокрита, общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, рН, pCO_2 , pO_2 , ВЕ, натрия и калия крови) показатели. На основании полученных результатов выделять пациентов высокого риска.

2. В случае выявления предикторов летального исхода у детей при госпитализации в стационар (продолжительность заболевания не более 24 ч, госпитализация путем самостоятельного обращения, средне- и крайнетяжелое состояние при обращении, наличие сепсиса/генерализованной инфекции, снижение диастолического артериального давления на более, чем 20% от референсного значения, оценку уровня бодрствования менее 14 баллов по шкале ком Глазго) и ОРИТ (церебральная дисфункция, шоковое состояние, снижение частоты дыхания, сердечных сокращений систолического и диастолического артериального давления $>20\%$ от референсного значения, повышение более, чем на 20% от референсного значения уровней глюкозы и креатинина крови) следует поставить пациентов на учет в региональный РКЦ.

3. Составляя программы инфузционной терапии детям необходимо избегать перегрузки жидкостью: в первые сутки госпитализации в ОРИТ – избыточного введения жидкости, во вторые – пятые сутки – недостаточного выведения (менее 80% от введенного объема).

4. При проведении интенсивной терапии новой коронавирусной инфекции особое внимание следует уделять детям из групп высокого риска летального исхода, имеющих органную дисфункцию с недостаточностью двух и более органов и систем, острое почечное повреждение, суммарную оценку по шкале $\text{pSOFA} \geq 5,6$ баллов, а также сопутствующие заболевания.

5. У детей с тяжелой вирусной пневмонией с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции целесообразно раннее назначение дексаметазона вместо преднизолона и контроль перегрузки жидкостью при проведении инфузционной терапии.

6. Для прогнозирования неблагоприятного исхода в ОРИТ у детей рекомендуется в медицинских организациях уровней I и II использовать измерение и оценку клинико-лабораторных показателей (ЧСС, ЧД, САД, ДАД, SpO_2 , t , число форменных элементов крови; уровни гемоглобина, гематокрита,

общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, рН, рСО₂, рО₂, ВЕ, натрия и калия крови), уровня III – оценку по шкалам РIM3, рSOFA.

7. При лечении детей в ОРИТ рекомендуется руководствоваться утвержденными клиническими рекомендациями и протоколами лечения и следовать заключениям консультантов ФДРКЦ.

8. Принимая решение по маршрутизации пациента на региональном и федеральном уровнях реанимационно-консультативной помощи следует оценивать риск летального исхода, диагностические и лечебные возможности медицинских организаций.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Изучение влияния сроков, формы и времени проведения консультации и эвакуации на исходы заболеваний. Интеграция региональных медицинских информационных систем в федеральные. Исследование эффективности внедрения в практику вертикально-интегрированной медицинской информационной системы по профилю «анестезиология и реаниматология (для детей)». Разработка предсказательной системы, основанной на применении искусственного интеллекта.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шаршов, Ф.Г. Эффективность системы консультативного обеспечения стационаров квалифицированного этапа оказания экстренной медицинской помощи по направлению тяжелой педиатрической травмы / Ф.Г. Шаршов, В.Л. Павленко, Е.А. Спириdonova, С.А. Румянцев, Д.В. Прометной, А.В. Чернозубенко // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** — 2011. — № 1. — С. 58-61. (ВАК)
2. Шаршов, Ф.Г. Анализ направлений госпитализации детей с травматическими повреждениями на территории Ростовской области / Ф.Г. Шаршов, В.Л. Павленко, Е.А. Спиридонова, С.А. Румянцев, Д.В. Прометной, А.В. Чернозубенко // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** — 2011. — № 2. — С. 75-78. (ВАК)
3. Шаршов, Ф.Г. Формализация медицинской документации и стандартизация действий при оказании экстренной помощи детям с тяжелой травмой на этапе межгоспитальной транспортировки / Ф.Г. Шаршов, Е.А. Спиридонова, С.А. Румянцев, К.Н. Чардаров, А.В. Чернозубенко, Д.В. Прометной // **Скорая медицинская помощь.** — 2011. — № 2. — С. 26-30. (ВАК)
4. Шаршов, Ф.Г. Оказание реанимационно-консультативной помощи детям на территории Ростовской области / Ф.Г. Шаршов, Е.А. Спиридонова, С.А. Румянцев, Д.В. Прометной, А.В. Чернозубенко // **Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.** — 2011. — № 3. — С. 19-26.
5. Румянцев, С.А. Особенности догоспитального этапа оказания медицинской помощи детям с тяжелыми травмами / С.А. Румянцев, Е.А. Спиридонова, Ф.Г. Шаршов, Д.В. Прометной, А.В. Чернозубенко //

Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — Т. 56, № 2. — С. 99-105. (ВАК)

6. Шаршов, Ф.Г. Анализ уровня владения медицинским персоналом выездных бригад скорой медицинской помощи практическими навыками организации и оказания помощи детям с травмами на примере Ростовской области / Ф.Г. Шаршов, Е.А. Спириdonova, А.В. Акиньшин, С.А. Румянцев, **Д.В. Прометной**, А.В. Чернозубенко // **Медицина катастроф.** — 2012. — № 2. — С. 39-42. (ВАК)
7. Чернозубенко, А.В. Анализ функционирования реанимационно-консультативного центра Областной детской больницы Ростовской области в 2004-2010 гг. / А.В. Чернозубенко, Е.А. Спиридонова, Ф.Г. Шаршов, С.А. Румянцев, **Д.В. Прометной**, К.А. Василенко // **Детская больница.** — 2012. — № 3. — С. 3-8. (ВАК)
8. The reaction of blood circulation system on severe mechanical injuries in childhood / Spiridonova E., Roumiantsev S., Sharshov F., **Prometnoy D.**, Chernozubenko A. // **Shock.** — 2013. — Vol. 40, Suppl. 1. — P. 30. (Scopus)
9. **Прометной**, Д.В. Причины смертности детского населения (Обзор литературы) / **Д.В. Прометной**, Е.А. Спиридонова, С.А. Румянцев, Ф.Г. Шаршов // **Медицинский вестник Юга России.** — 2013. — № 2. — С. 13-19. (ВАК)
10. **Прометной**, Д.В. Особенности смертности мужского населения (0-19 лет) в Ростовской области / **Д.В. Прометной**, Е.А. Спиридонова, С.А. Румянцев, Ф.Г. Шаршов, А.А. Михайлов, Г.А. Прометная // **Военно-медицинский журнал.** — 2013. — № 11. — С. 70-71. (ВАК)
11. **Прометной**, Д.В. Смертность детского населения в Ростовской области / **Д.В. Прометной**, Е.А. Спиридонова, С.А. Румянцев, Ф.Г. Шаршов, М.К. Каадзе, В.Е. Михайлова, В.В. Бояринцев // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 6. — С. 63-68.
12. Чернозубенко, А.В. Межгоспитальная транспортировка детей с тяжелыми травматическими повреждениями (критерии транспортабельности) / А.В. Чернозубенко, Е.А. Спиридонова, С.А. Румянцев, Ф.Г. Шаршов, **Д.В. Прометной** // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** — 2014. — № 3. — С. 90-93. (ВАК)
13. **Прометной**, Д.В. Смертность детского населения Ростовской области от заболеваний органов дыхания / **Д.В. Прометной**, С.Г. Пискунова, Ф.Г. Шаршов, И.В. Морскова // **Медицинский вестник Юга России.** — 2015. — №4. — С. 75-78. (ВАК)
14. Чернозубенко, А.В. Качество экстренной стационарной медицинской помощи детям с тяжелой механической травмой в стационарах педиатрического и непедиатрического профиля: результаты ретроспективного когортного исследования / А.В. Чернозубенко, **Д.В. Прометной**, Ф.Г. Шаршов, Г.А. Прометная // **Вопросы современной педиатрии.** — 2016. — №4. — С. 379-384. (ВАК)

15. Пискунова, С.Г. Анализ эффективности оптимизированной системы реанимационно-консультативного обеспечения оказания экстренной медицинской помощи детям на территории Ростовской области / С.Г. Пискунова, Ф.Г. Шаршов, **Д.В. Прометной**, Г.А. Прометная, В.П. Еременко // **Педиатр.** — 2017. — Т. 8, вып. 1. — С. 74-81. (ВАК)
16. Иванов, Д.О. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику / Д.О. Иванов, В.И. Орёл, Ю.С. Александрович, **Д.В. Прометной** // **Педиатр.** — 2017. — Т. 8, вып. 3. — С. 5-4. (ВАК)
17. **Прометной, Д.В.** Предикторы летального исхода у госпитализированных в экстренном порядке детей: результаты ретроспективного когортного исследования / **Д.В. Прометной**, Ю.С. Александрович, А.Н. Шмаков // **Вопросы современной педиатрии.** — 2017. — Т. 16, № 5. — С. 424–430. (ВАК, Scopus)
18. Мухортова, С.А. Поддерживающий мониторинг больниц как технология повышения качества стационарной медицинской помощи / С.А. Мухортова, Т.В. Куличенко, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Пискунова, Е.А. Беседина, **Д.В. Прометной** // **Педиатрическая фармакология.** — 2017. — Т. 14, № 3. — С. 192-197. (ВАК)
19. Куличенко, Т.В. Влияние аудита и поддерживающего мониторинга на качество медицинской помощи в детских стационарах муниципального уровня здравоохранения (на примере Ростовской области) / Т.В. Куличенко, А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, С.А. Мухортова, С.Г. Пискунова, Е.А. Беседина, **Д.В. Прометной** // **Педиатрическая фармакология.** — 2017. — Т. 14. — № 4. — С. 229-241. (ВАК)
20. Мухортова, С.А. Аудит качества медицинской помощи как способ повышения эффективности работы медицинских организаций / С.А. Мухортова, Т.В. Куличенко, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Пискунова, Е.А. Беседина, **Д.В. Прометной** // **Педиатрическая фармакология.** — 2017. — Т. 14, № 4. — С. 242-247. (ВАК)
21. Пискунова, С.Г. Региональная модель организации реанимационно-консультативной помощи детям на примере Ростовской области / С.Г. Пискунова, Ф.Г. Шаршов, **Д.В. Прометной**, Ю.И. Вовк, С.Д. Крымшамхалова // **Медицина катастроф.** — 2018. — № 3. — С. 33-37. (ВАК)
22. Александрович, Ю.С. Системы предотвращения осложнений у пациентов высокого риска / Ю.С. Александрович, **Д.В. Прометной**, К.В. Пшениснов, Д.Д. Купатадзе, Г.Э. Ульрих, С.Н. Незабудкин, А.В. Подкамнев // **Педиатр.** — 2018. — Т. 9, № 5. — С. 94-102. (ВАК)
23. **Прометной, Д.В.** Регистрация витальных и лабораторных показателей и риск летального исхода у детей, госпитализированных для оказания экстренной медицинской помощи в стационары 1-го и 2-го уровней: исследование «случай-контроль» / **Д.В. Прометной**, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, Е.Д. Теплякова, С.А. Разумов //

Вопросы современной педиатрии. — 2018. — Т. 17, № 6. — С. 465-472. (BAK, Scopus)

24. **Прометной, Д.В.** Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии / **Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов** // **Общая реаниматология.** — 2019. — Т. 15, № 1. — С. 12-26. (Scopus)

25. **Прометной, Д.В.** Отклонения витальных показателей у пациентов отделения анестезиологии и реанимации с низким и высоким риском летального исхода (по шкале PIM3): ретроспективное когортное исследование / **Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов** // **Вопросы современной педиатрии.** — 2019. — Т. 18, № 6. — С. 442-451. (BAK, Scopus)

26. Пискунова, С.Г. Совершенствование практических навыков медицинского персонала по оказанию неотложной стационарной медицинской помощи детям / С.Г. Пискунова, **Д.В. Прометной, Е.А. Беседина, Н.Н. Приходько** // Педиатр. — 2019. — Т. 10, № 1. — С. 71-78.

27. Александрович, Ю.С. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / Ю.С. Александрович, **Д.В. Прометной, П.И. Миронов, К.В. Пшениснов, П.Е. Анчутин, Е.Д. Теплякова** // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** — 2021. — Т. 18, № 4. — С. 29-36. (BAK, Scopus)

28. Александрович, Ю.С. Оценка мероприятий интенсивной терапии у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / Ю.С. Александрович, **Д.В. Прометной, П.И. Миронов, К.В. Пшениснов, П.Е. Анчутин, А.В. Василенок, С.Н. Незабудкин** // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** — 2021. — Т. 18, № 6. — С. 7-14. (BAK, Scopus)

29. **Прометной, Д.В.** Оценка эффективности применения клинических рекомендаций при лечении тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у детей / **Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, П.И. Миронов, К.В. Пшениснов, П.Е. Анчутин, А.А. Иванилова** // **Анестезиология и реаниматология.** — 2022. — № 4. — С. 78-84. (BAK, Scopus)

30. **Прометной, Д.В.** Реанимационно-консультативное обеспечение и применение телемедицинских технологий при оказании стационарной медицинской помощи детям / **Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, П.Е. Анчутин** // **Анестезиология и реаниматология.** — 2023. — № 1. — С. 75-80. (BAK, Scopus)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДИ	— доверительный интервал
ЕГИСЗ-COVID19	— федеральный регистр пациентов с COVID19 и пневмонией, размещённый в Единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения

ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
МО	– медицинская организация
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ОДКБ	– областная детская клиническая больница
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	– отношение шансов
РКЦ	– реанимационно-консультативный центр
САД	– систолическое артериальное давление
ТМК	– телемедицинское консультирование
ФДРКЦ	– федеральный дистанционный реанимационно-консультативный центр для детей
ЧД	– частота дыхания
ЧСС	– частота сердечных сокращений
AUC	– Area Under Curve, площадь под кривой
BE	– избыток оснований
FiO ₂	– фракция кислорода во вдыхаемой смеси
PEWS	– Pediatric Early Warning Score, педиатрическая шкала раннего предупреждения критического инцидента
pSOFA	– pediatric Sequential Organ Failure Assessment, педиатрическая шкала оценки органной дисфункции
ROC	– Receiver Operating Characteristic, рабочая характеристика приемника
SpO ₂	– насыщение кислородом пульсирующей артериальной крови