

На правах рукописи



**Ермоленко
Ксения Юрьевна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ**

3.1.12 Анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2023

Работа выполнена на кафедре 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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент **Пшениснoв Константин Викторович**

Официальные оппоненты:

Ляхин Роман Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра военной анестезиологии и реаниматологии им. Б.С. Уварова, профессор

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «04» декабря 2023 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 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 <https://gpmu.org/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснoв К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется от 30 до 50 млн. случаев инфекционных заболеваний, при этом экономический ущерб от них достигает 20 млрд. рублей. В структуре всей заболеваемости детей частота инфекционных болезней превышает 90%, при этом до 3-5% приходится на инфекции нервной системы, которые нередко становятся причиной развития жизнеугрожающих и критических состояний, требующих проведения мероприятий интенсивной терапии [Александрович Ю.С. и др., 2014, Скрипченко Н.В. и др., 2014, Березовская, Т.С. и др., 2018, Венгеров Ю.Я. и др., 2018].

Инфекционные заболевания остаются ведущей причиной детской заболеваемости и смертности во всем мире, при этом смертность от сепсиса достигает 20%, что обусловлено трудностями раннего распознавания и своевременной терапии [S. Eun et al., 2021].

Основной путь снижения частоты необратимого поражения ЦНС и летальности – это предупреждение и обоснованное целенаправленное лечение полиорганной дисфункции на основании выявления факторов риска её развития и предикторов исхода заболевания.

Имеющиеся в настоящее время методы оценки тяжести состояния позволяют выявить уже развившихся нарушения, однако их нельзя использовать для анализа рисков возникновения полиорганной недостаточности, что делает крайне востребованным разработку унифицированных методов оценки тяжести состояния, диагностики и терапии синдрома полиорганной дисфункции у пациентов с тяжёлым течением нейроинфекций, что особенно актуально для педиатрической практики, поскольку дети имеют ряд существенных анатомо-физиологических особенностей, которые следует учитывать при диагностике и лечении СПОД. Поиск универсального предиктора исхода критического состояния у детей с тяжёлыми нейроинфекциями, нуждающихся в лечении в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, является крайне сложной проблемой, требующей максимально быстрого решения, что и послужило предпосылкой для выполнения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В реферативных базах данных имеются лишь единичные работы, посвящённые анализу эффективности мероприятий интенсивной терапии тяжёлых нейроинфекций у детей, поэтому остаются недостаточно изученными аспекты оценки степени тяжести данной категории пациентов, диагностики степени выраженности внутричерепной гипертензии и выявления предикторов тяжёлого течения, ранняя диагностика которого позволила бы предупредить развитие неблагоприятных исходов.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что факторами риска тяжёлого течения и неблагоприятного исхода гнойных менингитов у детей являются ранний возраст, наличие судорог в течение длительного времени и пневмококковая

этиология заболевания. Среди лабораторных показателей особое внимание уделяется оценке цереброспинальной жидкости (гипогликорахии, гипонатрийрахии, увеличению концентрации белка, лактата, ИЛ-6, ММР, TNF и др.), однако возможность исследования ликвора у детей с тяжёлыми нейроинфекциями, находящихся в критическом состоянии, практически отсутствует в связи с высоким риском дислокации срединных структур головного мозга при проведении люмбальной пункции на фоне имеющейся внутричерепной гипертензии. Практически отсутствуют исследования, направленные на поиск универсальных маркеров тяжести внутричерепной гипертензии и кардиоваскулярной недостаточности у данной категории пациентов, которые позволили бы проводить обоснованную цель-ориентированную терапию синдрома полиорганной недостаточности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты интенсивной терапии острой церебральной недостаточности инфекционного генеза у детей путём выявления факторов риска и разработки прогностической модели исхода заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность применения прогностических шкал у детей с тяжёлым течением инфекций ЦНС, нуждающихся в интенсивной терапии.
2. Оценить клиническую и прогностическую значимость компонентов органной дисфункции для прогнозирования тяжёлых инфекций ЦНС у детей.
3. Изучить показатели гемодинамики у пациентов с тяжёлыми нейроинфекциями и оценить их влияние на церебральное перфузионное давление
4. Выявить факторы неблагоприятного исхода у детей с инфекциями ЦНС
5. Создать модель прогнозирования исходов у детей с тяжёлым инфекционным поражением ЦНС и оценить её эффективность.

Научная новизна

Впервые проведён комплексный анализ прогностической способности различных оценочных систем степени выраженности синдрома полиорганной дисфункции и недостаточности у детей. Установлено, что шкала оценки органной дисфункции pSOFA является высокочувствительной и специфичной для прогнозирования риска летального исхода у детей с инфекционными заболеваниями центральной нервной системы, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии, которая может использоваться в рутинной практике. Впервые продемонстрированы особенности течения синдрома полиорганной дисфункции при острой церебральной недостаточности инфекционного генеза у детей, установлена ведущая роль кардиоваскулярной дисфункции в исходе заболевания. Доказано, что факторами риска неблагоприятного исхода тяжёлых инфекций центральной нервной системы у детей являются низкая оценка по шкале комы Глазго, низкий индекс Горовица, показатели среднего АД, выходящие за пределы диапазона 55-77 мм рт. ст., тромбоцитопения и низкий уровень фракции выброса. Впервые выявлено, что индекс резистентности церебральных сосудов является информативным показателем,

отражающим эффективность гемодинамической поддержки и церебрального кровотока у детей с тяжёлым течением инфекций центральной нервной системы. Разработана высокочувствительная математическая модель, позволяющая прогнозировать исход тяжёлых инфекций центральной нервной системы у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены клиничко-лабораторные и инструментальные признаки, свидетельствующие о высокой вероятности неблагоприятного исхода тяжёлых инфекций центральной нервной системы у детей, что позволяет выделить пациентов высокого риска и оптимизировать мероприятия интенсивной терапии, направленные на устранение синдрома полиорганной дисфункции, непосредственно угрожающего жизни больного.

На основании анализа показателей церебрального и системного кровотока установлены целевые показатели среднего артериального давления для поддержания оптимальной церебральной перфузии.

Продemonстрировано, что максимально информативными показателями, отражающими эффективность системной и церебральной перфузии на фоне гемодинамической поддержки, являются фракция выброса левого желудочка по Тейхольцу и индекс резистентности церебральных сосудов, которые могут оцениваться непосредственно у постели пациента в режиме реального времени.

Методология и методы исследования

В работе использованы общие и частные принципы научного познания – теоретические (абстрагирование, формализация, синтез, индукция, дедукция, аксиоматика, обобщение), так и эмпирические (наблюдение, сравнение, счёт, измерение) с детальным системным анализом исследуемой проблемы – факторов риска неблагоприятного исхода и особенностей интенсивной терапии критических состояний у детей.

Внедрение работы в практику

Рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в практику работы педиатрических отделений анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии Клиники ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ СПб «Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова», ФГБУ «Детский научный клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России, ГБУЗ Нижегородской области «Инфекционная клиническая больница №23 г. Нижнего Новгорода».

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева и анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации при

проведении циклов усовершенствования и постдипломной переподготовки кадров из различных регионов Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту

1. Шкала pSOFA является высокочувствительной и специфичной для оценки степени выраженности синдрома полиорганной дисфункции и прогнозирования риска летального исхода у детей с инфекционными заболеваниями центральной нервной системы, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии.
2. Предикторами неблагоприятного исхода тяжёлых нейроинфекций у детей являются низкая оценка по шкале комы Глазго, низкий индекс Горовица, показатели среднего АД, выходящие за рамки 55 – 77 мм рт. ст., тромбоцитопения и низкий уровень фракции выброса.
3. Целевые показатели среднего артериального давления у детей с тяжёлым течением инфекций центральной нервной системы, сопровождающихся внутричерепной гипертензией, находятся в диапазоне 55 – 77 мм рт. ст., что позволяет обеспечить адекватный церебральный кровоток.

Личный вклад автора

Автором выполнено планирование исследования, разработана его методика и дизайн, собран и обработан материал исследования. Вклад автора в сбор материала и его обработку составил 100%. Полученные данные полностью проанализированы и обобщены лично автором.

Степень достоверности и апробация основных положений исследования

Основные научные положения, выводы и рекомендации, полученные в результате проведённого исследования, соответствуют поставленным задачам и обладают высокой степенью достоверности, которая обусловлена репрезентативностью групп пациентов, включённых в исследование, применением современных методологических подходов и корректных высокоточных методик статистического анализа, соответствующих мировым требованиям с последующей интерпретацией полученных результатов и их сопоставлением с данными научной литературы.

Материалы и результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались на федеральных и региональных конференциях с международным участием: Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2020); VIII Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2020); IV Съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-запада (Санкт-Петербург, 2021); Северо-западный форум детских анестезиологов-реаниматологов «Турнеровские чтения. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста» (Санкт-Петербург, 2022); Научно-образовательная конференция «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2022, 2023); I Российский

терапевтический саммит «Терапия в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2022); VI Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2022, 2023); 634 заседания научно-практического общества анестезиологов-реаниматологов Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, 2022); Всероссийская научно-практическая конференция посвящённая юбилею кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В.И. Гордеева ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, 2022); V Съезд анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер-анестезистов (Санкт-Петербург, 2022); III Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов VIII Михельсоновские чтения. (Москва, 2023); V Всероссийский Конгресс с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2023); XI Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии», (Светлогорск, 2023).

По теме диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, из них 4 представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, все 4 публикации в журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 111 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 144 источника, в том числе 80 – иностранных. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 17 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

Работа выполнена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Детский научный клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России в период с 2022 по 2023 г.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 19/01 от 17.12.22).

Дизайн исследования: одноцентровое, наблюдательное, ретроспективное.
Всего обследовано 98 детей.

Критерии включения:

1. Возраст от 28 дней жизни до 18 лет.
2. Наличие инфекции ЦНС;
3. Необходимость в проведении инвазивной искусственной вентиляции лёгких;

4. Наличие двух и более признаков синдрома системного воспалительного ответа.

Критерии исключения:

1. Пациенты с органическими заболеваниями ЦНС
2. Дети с врождёнными и генетическими заболеваниями.

На первом этапе исследования была проанализирована медицинская документация 1041 ребенка, находившегося в ОРИТ ФГБУ «ДНКЦИБ» ФМБА России, на основании чего отобрано 98 случаев, которые полностью соответствовали критериям включения.

Большую часть пациентов (44,9%) составили дети в возрасте от 1 года до 3 лет. При этом мальчиков было значительно больше, чем девочек (27,6% vs 17,3%). Все пациенты были сразу доставлены в ОРИТ, где была проведена первичная стабилизация состояния. Тридцать три пациента были переведены из других медицинских организаций на 1-3^{-и} сутки от момента манифестации заболевания.

Чаще всего у детей с нейроинфекциями диагностировали бактериальный гнойный менингит (65%). Наиболее частыми возбудителями были менингококк (40,8%), пневмококк (8,2%) и гемофильная палочка (8,2%). Энцефалит имел место у 25% пациентов. Менингоэнцефалит неуточнённой бактериальной и вирусной этиологии был установлен в 10% случаев.

Летальность оказалась выше среди пациентов с менингитами менингококковой этиологией (6,1%), но если рассматривать летальность в данной конкретной нозологической группе, то на первое место выходят пациенты с пневмококковой этиологией, у которых летальный исход имел место в 37,5% случаев. У детей с энцефалитами летальные исходы отсутствовали.

С целью оценки особенностей гемодинамического профиля в зависимости от оценки по шкале pSOFA пациенты были разделены на III группы:

I группа – оценка по шкале pSOFA < 8 баллов (n = 43);

II группа – оценка по шкале pSOFA 8-10 баллов (n=33);

III группа – оценка по шкале pSOFA > 10 баллов (n= 22).

Для выявления целевых показателей среднего артериального давления все пациенты, нуждавшиеся в гемодинамической поддержке, были разделены на две группы. В I группу вошли дети с увеличением оксигенации паренхимы головного мозга менее 10% за двое суток, а во II – более 10%, что свидетельствовало об эффективности мероприятий интенсивной терапии.

Методы исследования

Всем детям проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее в себя кардиореспираторный мониторинг, термометрию, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, анализ газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эхокардиографию, церебральную оксиметрию, идентификацию возбудителя нейроинфекции, нейросонографию с дуплексным сканированием сосудов головного мозга, оценку состояния диска зрительного нерва.

Кардиореспираторный мониторинг, включавший в себя оценку ЧСС, АД, ЧД, SpO₂ и ЭКГ проводили с помощью монитора Philips IntelliVue MP5 (Philips Healthcare).

Уточнение этиологии инфекций осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией.

Исследование проводилось в лаборатории отдела молекулярной эпидемиологии и микробиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Анализ газового состава и кислотно-основного состояния крови выполняли на портативном экспресс-анализаторе «i-STAT ® System» производства фирмы Abbott.

Все ультразвуковые исследования выполняли с помощью ультразвукового сканера Mindray M7 (Mindray Medical).

При наличии гемодинамических нарушений и подозрении на поражение сердца выполняли эхокардиографию с оценкой фракции выброса по Тейхольцу.

Напряжение кислорода в паренхиме головного мозга (PbrO₂) оценивали с помощью церебрального оксиметра «INVOS™ 5100C Cerebral / Somatic Oximeter» (Medtronic).

Для оценки тяжести состояния пациентов и степени выраженности полиорганной дисфункции использовали оценочные системы PELOD, PELOD-2, pSOFA, PRISM-3.

Всем пациентам проводилась интенсивная терапия острой церебральной недостаточности, направленная на профилактику и устранение внутричерепной гипертензии.

Для решения поставленных в работе задач была разработана формализованная карта обследования пациентов, которая в последующем была трансформирована в электронную базу данных в среде программных средств пакета MicrosoftOffice (Excel 2003).

Формализованная карта состояла из семи блоков, в которых содержалось 104 характеристики, отражающих паспортные данные ребенка, анамнез и особенности течения заболевания, данные физикального и лабораторного обследования, мероприятия интенсивной терапии в первые, третьи и пятые сутки лечения в ОРИТ.

Статистический анализ первичных данных

Статистическую обработку материала производили с использованием программных средств пакетов Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США). После подготовки файла с данными, которая заключалась в поиске и исправлении ошибок, массив в виде *.xls – файла импортировали в пакет STATISTICA с конвертированием в STA-файл и далее обрабатывали в соответствии с поставленной задачей.

При соответствии данных закону о нормальном распределении проверку гипотезы о статистической однородности двух выборок производили с помощью критериев Стьюдента и Пирсона χ^2 , при отличном от нормального – при помощи критерия Вилкоксона. Для оценки дискриминационной значимости шкал использовали ROC-анализ. Разработку моделей прогнозирования исхода осуществляли с помощью дискриминантного анализа на основании выявления признаков, значимо

влияющих на исход. Графики и диаграммы построены в программах Statistica for Windows, Excel, GraphPadPrism.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности прогностических шкал у детей с инфекциями центральной нервной системы, нуждающихся в интенсивной терапии

При сопоставлении клинико-лабораторных показателей у пациентов с нейроинфекциями в зависимости от исхода статистически значимые отличия были выявлены только по двум параметрам (таблица 1). Уменьшение количества тромбоцитов, свидетельствующее о тяжёлом, септическом течении нейроинфекции, чаще встречалось у пациентов с летальным исходом. Соотношение SpO_2/FiO_2 , как и уровень pH крови, также были значительно ниже у пациентов с летальным исходом.

Таблица 1 – Показатели клинико-лабораторного статуса при поступлении в ОРИТ в зависимости от исхода

Показатель	Выжившие паци- енты (n = 89)	Умершие паци- енты (n = 9)	P
Оценка по шкале ком Глазго, баллы	$8,8 \pm 1,7$	$8,4 \pm 2,8$	0,73
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	69 ± 12	$81,8 \pm 19,2$	0,20
Креатинин, мкмоль/л	$50,4 \pm 17,1$	$84,2 \pm 48$	0,13
SpO_2/FiO_2	$241 \pm 21,8$	$181 \pm 6,8$	0,02
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$13,1 \pm 6,5$	$10 \pm 5,7$	0,30
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	225 ± 105	117 ± 91	0,01
Температура, $^{\circ}C$	$37,6 \pm 0,84$	$37 \pm 1,1$	0,32
pH	$7,3 \pm 0,1$	$7,0 \pm 0,2$	0,07
Глюкоза, ммоль/л	$6,6 \pm 1,9$	$8,9 \pm 4,2$	0,25
Натрий, ммоль/л	$139,8 \pm 5,4$	$151,2 \pm 14,1$	0,07

При распределении пациентов в зависимости от оценки по прогностическим шкалам и исхода болезни установлено, что при использовании шкалы PELOD 56% детей имели минимальные значения с оценкой, равной двум баллам. Средняя оценка у выживших пациентов составила 5, а у погибших детей – 16 баллов, при этом обращает на себя внимание широкий диапазон оценок у пациентов с фатальным исходом заболевания, двое из которых имели 2 балла при оценке по данной шкале. Средняя оценка по шкале PELOD-2 у выживших детей составила 7 баллов, которая имела место у 70% детей. При этом у одного умершего пациента оценка тяжести состояния составляла 4 балла. При использовании шкалы PRISM-3 минимальное количество баллов (0–2) имели 51% пациентов, при этом летальный исход имел место только у двух детей. При оценке по шкале pSOFA 10 из 11 погибших детей имели оценку не менее 8 баллов (таблица 2).

При прогнозировании летальных исходов с помощью шкалы PELOD-2 оценка, равная 11 баллам, продемонстрировала лучшую прогностическую значимость у пациентов более высокой вероятности летального исхода (8%). У пациентов, которые имели оценку по шкале PRISM-3 >13 баллов, летальность составила

7% по сравнению с 4%; $p < 0,001$). 27% пациентов имели адаптированный к возрасту показатель pSOFA – 9 баллов, что явилось статистически значимым ($p < 0,005$).

Таблица 2 – Показатели степени тяжести в зависимости от исхода

Шкалы	Средние значения по шкалам, баллы	
	Выжившие пациенты	Умершие пациенты
PELOD	5 ± 6	16 ± 15
PELOD2	7 ± 2	9 ± 4
PRISM3	4 ± 5	12 ± 9
pSOFA	8 ± 3	12 ± 3

По результатам анализа чувствительности и специфичности указанных прогностических шкал можно увидеть значительные различия в грубом и скорректированном анализе ROC-кривых (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты ROC-анализа

Шкалы	AUC	Стандартная ошибка	Чувствительность	Специфичность	Cut-off	Интервал с достоверностью 95%	
						Нижняя граница	Верхняя граница
PELOD2	0,729	,095	72%	75%	>7	,544	,915
PELOD	0,754	,088	63%	83%	>11	,582	,927
PRISM3	0,791	,085	63%	88%	>9	,628	,953
Psofa	0,838	,063	72%	79%	>9	,717	,958

Самая высокая дискриминационная способность была характерна для шкалы pSOFA (AUROC = 0,838), показатель площади под кривой был значительно выше, чем PELOD2 (AUROC = 0,729, $p < 0,001$), PELOD (AUROC = 0,754, $p < 0,001$) и PRISM3 (AUROC = 0,791, $p = 0,001$).

Степень выраженности органной дисфункции при тяжёлых инфекциях ЦНС у детей

С целью оценки частоты поражения органов и систем детей с тяжёлыми нейроинфекциями, был проведён анализ, результаты которого свидетельствуют о высокой вероятности развития полиорганной недостаточности у данной категории пациентов. Установлено, что чаще всего у детей имели место острая дыхательная (96%) и церебральная недостаточности (91%), что в 92% случаев сопровождалось развитием синдрома системного воспалительного ответа с наличием двух и более критериев. С помощью шкалы pSOFA, которая является наиболее чувствительной и специфичной у пациентов с тяжёлыми нейроинфекциями, установлена значимость отдельных компонентов органной дисфункции. Основными элементами синдрома ПОН, определяющими тяжесть критического состояния и исход, были наличие дисфункции ЦНС и сердечно-сосудистой систем, что явилось статистически значимым. У пациентов с летальным исходом преобладало поражение сердечно-сосудистой системы с развитием кардиоваскулярной дисфункции, которая имела место в 41% случаев, в то время как дисфункция нервной системы была выявлена

лишь в 27% случаев. При поступлении в структуре полиорганной дисфункции преобладало поражение центральной нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, на третьи сутки на первое место выходят кардиоваскулярная, респираторная и ренальная дисфункция, а на пятые сутки тяжесть состояния в большинстве случаев определяется наличием гемодинамических нарушений и острого почечного повреждения. Таким образом, оценка степени тяжести поражения сердечно-сосудистой системы и почек на пятые сутки лечения в ОРИТ имеют решающее значение для прогнозирования исхода критического состояния при тяжёлых инфекциях ЦНС у детей. Статистически значимые различия показателей гемодинамики в зависимости от исхода тяжёлых инфекций ЦНС у детей представлены в таблице 4.

На основании полученных результатов мы считаем, что снижение фракции выброса левого желудочка по Тейхольцу и ударного объёма при поступлении в ОРИТ являются предикторами неблагоприятного исхода заболевания.

Таблица 4 – Показатели гемодинамического профиля в зависимости от исхода нейроинфекций

Показатели	Выздоровление	Летальный исход	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	95,95 ± 16,92	85,30 ± 16,92	> 0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	56,16 ± 3,27	48,60 ± 12,66	> 0,05
Среднее АД, мм рт. ст.	69,42 ± 3,13	60,83 ± 13,92	= 0,05
ЧСС, ударов в минуту	133,45 ± 7,17	158,0 ± 30,60	> 0,05
Фракция выброса по Тейхольцу, %	66,71 ± 2,00	59,0 ± 2,99	0,01
Ударный объём, мл	22,6 ± 14,2	20,8 ± 16,4	0,005

У всех пациентов, независимо от возраста, установлена отрицательная корреляционная зависимость средней силы между оценкой по шкале pSOFA и фракцией выброса по Тейхольцу, при этом особенно выраженной она была у детей 7-17 лет ($R = -0,41$; $p = 0,008$). Обращает на себя внимание наличие положительной корреляции между ЧСС и оценкой по шкале pSOFA у детей 7-17 лет ($R = 0,72$; $p = 0,009$), кроме этого, для них была характерна обратная зависимость средней силы между оценкой по шкале pSOFA и ударным объёмом ($R = -0,746$; $p = 0,008$).

Оценка церебральной перфузии и степени выраженности внутричерепной гипертензии

Единственным показателем, имеющим прогностическое значение, является индекс резистентности средней мозговой артерии, который был значительно выше у умерших пациентов, что явилось статистически значимым – $p < 0,05$ (таблица 5).

Выявлена умеренно выраженная отрицательная корреляционная зависимость между диаметром диска зрительного нерва и оценкой по шкале комы Глазго ($R = 0,52$; $p < 0,005$), хотя статистически значимые различия между группами при изолированной оценке зрительного нерва в зависимости от исхода отсутствовали.

Установлена сильная положительная корреляция между степенью тяжести кардиоваскулярной дисфункции и индексом резистентности средней мозговой артерии – $R = 0,61$; $p < 0,005$.

Таблица 5 – Показатели церебральной перфузии в зависимости от исхода заболевания

Показатель	Выздоровление	Летальный исход	p
Диаметр диска зрительного нерва, мм	$6,01 \pm 0,74$	$5,93 \pm 0,4$	$> 0,05$
Напряжение кислорода в веществе головного мозга, %	$81,6 \pm 7,59$	$82,42 \pm 3,23$	$> 0,05$
Поперечный размер полушарий, мм	$67,21 \pm 6,05$	$67,21 \pm 3,22$	$> 0,05$
Поперечный размер желудочков, мм	$15,75 \pm 2,39$	$15,84 \pm 2,45$	$> 0,05$
Скорость кровотока по средней мозговой артерии, мм/с	$147,5 \pm 36,92$	$165,9 \pm 20,92$	$= 0,05$
Индекс резистентности	$0,48 \pm 0,16$	$0,65 \pm 0,11$	$< 0,05$

Это свидетельствует о высокой диагностической ценности индекса резистентности и позволяет использовать его как косвенный признак снижения церебральной перфузии и прогрессирования внутричерепной гипертензии на фоне вазоспазма. Аналогичная зависимость была характерна и для показателей среднего артериального давления – $R = 0,81$; $p < 0,005$.

Установлено, что у группы пациентов с показателем индекса резистентности более 0,8 среднее артериальное давление составляет $77 \pm 4,65$ мм рт. ст.

С целью определения целевых показателей среднего артериального давления все пациенты, нуждавшиеся в гемодинамической поддержке, были разделены на две группы. В I группу вошли дети с увеличением оксигенации паренхимы головного мозга менее 10% за двое суток, а во II – более 10%, что свидетельствовало об эффективности мероприятий интенсивной терапии.

Установлено, что при показателях среднего артериального давления, находящихся в диапазоне 55 – 77 мм рт. ст. увеличение оксигенации паренхимы головного мозга было более выраженным, что свидетельствует о необходимости поддержания указанных целевых значений при использовании инфузии симпатомиметиков.

Клинико-лабораторные факторы неблагоприятного исхода инфекций ЦНС у детей

Для выявления наиболее значимых предикторов неблагоприятного исхода тяжёлых инфекций ЦНС у детей были сопоставлены клинико-лабораторные показатели и данные инструментального обследования в первые сутки лечения в ОРИТ (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика клинико-лабораторных признаков в зависимости от исхода

Показатель	Выздоровление	Летальный исход	p
Оценка по шкале комы Глазго, баллы	$9,25 \pm 0,53$	$7,5 \pm 1,06$	$< 0,05$
SpO_2/FiO_2	$236,27 \pm 9,75$	$150,0 \pm 32,67$	$< 0,05$
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/л$	$237,55 \pm 32,77$	$104,9 \pm 68,31$	$p = 0,01$
Фракция выброса, %	$66,71 \pm 2,00$	$59,0 \pm 2,99$	$p = 0,01$
Катехоламиновый индекс	5 (0-24)	112,5 (71,25-115)	$< 0,05$

Статистически значимые отличия были выявлены при оценке церебральной дисфункции по шкале Глазго.

При оценке кардиоваскулярной дисфункции по ЧСС, систолическому и диастолическому АД статистически значимых отличий между сравниваемыми подгруппами выявлено не было. В то время, как уровень среднего АД, находившегося в диапазоне 55-77 мм рт. ст. на момент поступления в ОРИТ, свидетельствовал о высокой вероятности благоприятного исхода у пациентов с нейроинфекциями. Так как пациенты исследуемой группы с момента поступления находились на ИВЛ, статистически значимые отличия были характерны и для индекса Горовица.

Выраженность других оцениваемых симптомов не оказывала значимого влияния на риск неблагоприятных исходов. Среди лабораторных показателей наиболее существенные различия между подгруппами наблюдались при анализе результатов гемограммы: тромбоцитопения чаще выявлялась у детей летальной группы. Наибольшую прогностическую значимость продемонстрировала фракция выброса по Тейхольцу. Был проведён анализ таблиц сопряжённости методом χ^2 Пирсона (таблица 7).

Таблица 7 – Определение достоверности предикторов методом χ^2 Пирсона

Параметр	Выздоровление (n = 89)		Летальный исход (n = 9)		P
	N	%	n	%	
Среднее артериальное давление вне диапазона 55 – 77 мм рт. ст.	62	70,5	2	20,0	0,0015
Количество тромбоцитов $<117 \times 10^9/\text{л}$	55	62,5	2	20,0	0,01
Фракция выброса менее 60%	63	71,6	2	20,0	0,002
Оценка по шкале комы Глазго < 7 баллов	35	39,8	2	20,0	0,22
$\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$	61	69,3	1	10,0	0,00027

Среди факторов, достоверно увеличивающих вероятность неблагоприятного исхода при нейроинфекциях у детей, можно выделить следующие: низкие показатели по шкале ком Глазго, низкий индекс Горовица, показатели среднего АД, выходящие за рамки 55-77 мм рт. ст., тромбоцитопения и низкий уровень фракции выброса, оценённый по методу Тейхольца.

На основании выявленных факторов, увеличивающих вероятность неблагоприятного исхода тяжёлых нейроинфекций, была разработана прогностическая модель, включающая в себя 5 признаков: низкие показатели по шкале ком Глазго, низкий индекс Горовица, показатели среднего АД, выходящие за рамки 55-77 мм рт. ст., тромбоцитопения и низкий уровень фракции выброса по Тейхольцу (таблица 8).

Все признаки разработанной модели имели достаточный уровень значимости. Для оценки вероятности неблагоприятного исхода рассчитывали показатели линейных дискриминантных функций ЛДФ₁ (выжившие пациенты) и ЛДФ₂ (умершие пациенты).

Таблица 8 – Признаки, включённые в модель прогнозирования неблагоприятного исхода тяжёлых инфекций у детей

Наименование признаков	Обозначение	Коэффициенты		Р
		ЛДФ1 (Выжившие)	ЛДФ2 (Умершие)	
Среднее артериальное давление	X1	2,5677	2,7504	0,11
Фракция выброса по Тейхольцу	X2	0,7826	0,6869	0,08
Оценка по шкале комы Глазго	X3	1,7349	1,5823	0,43
Тромбоциты	X4	0,0004	-0,0068	0,03
Индекс Горовица	X5	0,1835	0,1001	0,000
Константы		-58,0631	-36,6802	–

На основании сравнения значений ЛДФ₁ и ЛДФ₂ прогнозировали развитие неблагоприятного исхода нейроинфекций у детей, в случае, если ЛДФ₂ > ЛДФ₁.

$$\text{ЛДФ1} = -58,06 + 2,56X1 + 0,78X2 + 1,73X3 + 0,0004X4 + 0,18X5$$

$$\text{ЛДФ2} = -36,68 + 2,75X1 + 0,68X2 + 1,58X3 - 0,0068X4 + 0,1X5,$$

Модель обладает классификационной способностью $\approx 97,95$.

Среди клинических показателей, оказавших влияние на исход тяжёлых нейроинфекций, индекс Горовица показал наибольшую статистическую значимость, но с учётом критериев включения в исследование, этот показатель стоит трактовать как тяжёлые нарушения кислотно-щелочного статуса.

Для проверки прогностической значимости регрессионной модели использовали ROC-анализ, результаты которого подтвердили высокую прогностическую способность созданной модели: AUC = 0,949; SE = 0,036 95 CI = 0,87 – 1,0 (рисунок 1).

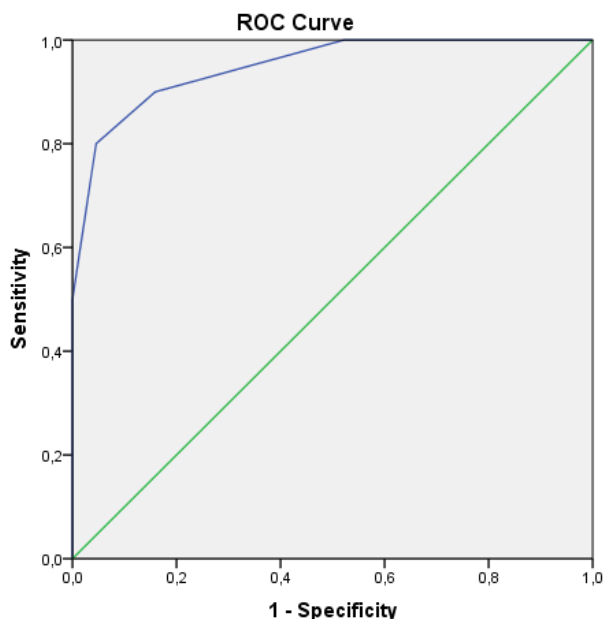


Рисунок 1 - ROC-кривая, отражающая значимость прогностической модели (AUC – 0,949).

ВЫВОДЫ

1. Шкала pSOFA является наиболее чувствительной и специфичной для прогнозирования риска летального исхода у детей с инфекционными заболеваниями центральной нервной системы ($AUC\ ROC = 0,838$; чувствительность = 0,79; специфичность = 0,72; cut-off = 9 баллов) по сравнению с оценочными системами PELOD2, PELOD и PRISM3.
2. Синдром малого сердечного выброса и системная гипоксия являются ключевыми факторами, ассоциированными с летальным исходом тяжёлых инфекций ЦНС у детей. При поступлении в ОРИТ в структуре полиорганной дисфункции преобладает поражение центральной нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, на третьи сутки доминируют кардиоваскулярная, респираторная и ренальная дисфункции, а на пятые сутки тяжесть состояния определяется наличием гемодинамических нарушений и острого почечного повреждения.
3. Наиболее информативным показателем, отражающим эффективность гемодинамической поддержки и церебрального кровотока у детей с тяжёлым течением инфекций центральной нервной системы, является индекс резистентности.
4. Факторами риска неблагоприятного исхода тяжёлых инфекций центральной нервной системы у детей являются низкая оценка по шкале комы Глазго, низкий индекс Горовица, показатели среднего АД, выходящие за пределы 55-77 мм рт. ст., тромбоцитопения и низкий уровень фракции выброса.
5. Математическая модель прогнозирования исходов тяжёлых инфекций центральной нервной системы у детей, включающая в себя пять основных факторов риска (среднее АД, фракция выброса по Тейхольцу, оценка по шкале комы Глазго, количество тромбоцитов, индекс Горовица) обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что подтверждается результатами ROC-анализа: $AUC = 0,949$; $SE = 0,036$ 95 CI = 0,87 – 1,0; классификационная способность 97,95.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью скрининговой оценки тяжести состояния и вероятности неблагоприятного исхода инфекций центральной нервной системы у детей при поступлении пациентов в ОРИТ, в рутинной клинической практике целесообразно использовать шкалу pSOFA. Оценка по шкале pSOFA более девяти баллов свидетельствует о высокой вероятности летального исхода.
2. Наличие признаков системной гипопефузии и гипоксии при поступлении в ОРИТ являются маркерами крайне тяжёлого состояния пациентов и свидетельствуют о необходимости проведения максимально ранней агрессивной терапии, направленной на улучшение церебральной перфузии.
3. У детей с тяжёлым течением инфекций центральной нервной системы, нуждающихся в гемодинамической поддержке, целевые показатели среднего артериального давления должны находиться в диапазоне 55 – 77 мм рт. ст.
4. Для оценки эффективности церебрального кровотока, гемодинамической поддержки и оптимизации дозы симпатомиметиков целесообразно оценивать фракцию выброса левого желудочка в сочетании с индексом резистентности церебральных сосудов, который не должен превышать 0,8.

5. При индексе резистентности церебральных сосудов более 0,8 и показателях среднего артериального давления, превышающих верхнюю границу возрастных референсных значений, целесообразно постепенное снижение дозы катехоламинов.
6. С целью своевременной диагностики прогрессирования внутричерепной гипертензии и обоснования решения о необходимости экстренной осмотической терапии целесообразно измерение диаметра диска зрительного нерва с помощью ультразвука в режиме реального времени.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С целью улучшения результатов интенсивной терапии острой церебральной недостаточности инфекционного генеза у детей, наиболее перспективными являются следующие направления исследований:

1. Поиск оптимального режима волемиической нагрузки в первые сутки лечения в ОРИТ у детей с гемодинамическими нарушениями в структуре нейроинфекций.
2. Изучение влияния различных схем применения симпатомиметиков и инодилаторов на церебральную перфузию и исход тяжёлых инфекций центральной нервной системы у детей.
3. Оценка динамики диаметра диска зрительного нерва как показателя степени тяжести внутричерепной гипертензии и эффективности мероприятий интенсивной терапии.
4. Оценка эффективности различных методов ультразвуковой диагностики с целью раннего выявления синдрома полиорганной дисфункции у детей с тяжёлым течением инфекций центральной нервной системы и оценки эффективности лечения.
5. Разработка математических моделей прогнозирования исхода синдрома полиорганной дисфункции при инфекционных заболеваниях с первичным поражением различных внутренних органов (дыхательная, сердечно-сосудистая, гепатобилиарная система).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ермоленко, К.Д. Предикторы тяжёлых форм ротавирусной инфекции у детей / К.Д. Ермоленко, А.И. Конев, **К.Ю. Ермоленко** [и др.] // **Журнал инфектологии.** – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 43-50. (Scopus)
2. **Ермоленко, К.Ю.** Оценка эффективности использования прогностических шкал у детей с нейроинфекциями / **К.Ю. Ермоленко**, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов [и др.] // **Инфекционные болезни.** – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 76-82. (Scopus)
3. **Ермоленко, К.Ю.** Роль ультразвуковой диагностики в интенсивной терапии септического шока у детей: обзор литературы и клинический случай / **К.Ю. Ермоленко**, К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович [и др.] // **Педиатр.** – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 5-15.
4. **Ермоленко, К.Ю.** Прогнозирование исходов тяжёлых инфекций центральной нервной системы у детей / **К.Ю. Ермоленко**, К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович // **Анестезиология и реаниматология.** – 2023. – №4. – С. 27-34. (ВАК, Scopus)

5. **Ермоленко, К.Ю.** Показатели церебральной перфузии у детей с тяжёлыми инфекциями центральной нервной системы / **К.Ю. Ермоленко, К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, Ю.П. Васильева** // **Анестезиология и реаниматология.** – 2023. – №5. – С. 32–39. (ВАК, Scopus)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС – антиоксидантная система
 ВЧГ – синдром внутричерепной гипертензии
 ВЧД – внутричерепное давление
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови
 ДЗНО – диаметр зрительного нерва с оболочками
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
 КОС – кислотно-основное состояние
 ОГМ – отёк головного мозга
 ОПН – острая почечная недостаточность
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОЦК – объем циркулирующей крови
 РН – респираторная недостаточность
 САД – систолическое артериальное давление
 СПОД – синдром полиорганной дисфункции
 СПОН – синдром полиорганной недостаточности
 ССД – сердечно-сосудистая дисфункция
 срАД – среднее артериальное давление
 ФВ – фракция выброса
 ЦНС – центральная нервная система
 ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 FAST – Focused Assessment with Sonography in Trauma – скрининговое ультразвуковое исследование при травме
 FOCUS – Focused cardiac ultrasound – скрининговое ультразвуковое исследование сердца
 pSOFA – pediatric Sequential Organ Failure Assessment – педиатрическая шкала последовательной оценки органной недостаточности