

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЕРМОЛЕНКО  
КСЕНИЯ ЮРЬЕВНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., доцент

К.В. Пшениснов

Санкт-Петербург

2023

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 Прогнозирование исходов инфекций центральной нервной системы у детей (обзор литературы) .....	12
1.1 Эпидемиология инфекций центральной нервной системы у детей .....	12
1.2 Синдром полиорганной дисфункции при нейроинфекциях у детей .....	14
1.3 Оценка степени тяжести полиорганной дисфункции при инфекциях ЦНС у детей .....	17
1.4 Интенсивная терапия нейроинфекций у детей .....	22
1.5 Прогнозирование исходов тяжёлых инфекций центральной нервной системы в педиатрической практике .....	29
1.6 Ультразвуковая визуализация как метод оценки тяжести состояния и прогнозирования исходов инфекций ЦНС у детей .....	31
1.6.1 Оценка систолической функции миокарда .....	32
1.6.2 Диагностика внутричерепной гипертензии при нейроинфекциях у детей .....	37
ГЛАВА 2 Характеристика пациентов и методов исследования .....	41
2.1 Характеристика пациентов, включённых в исследование .....	41
2.2 Методы исследования .....	44
2.2 Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования .....	45
2.3 Структура формализованной карты исследования .....	49
2.4 Статистический анализ первичных данных. ....	50
ГЛАВА 3 Результаты исследований клинико-лабораторного статуса у детей с тяжёлым течением инфекций центральной нервной системы .....	52
3.1 Оценка эффективности прогностических шкал у детей с инфекциями центральной нервной системы, нуждающихся в интенсивной терапии .....	52
3.2 Степень выраженности органной дисфункции при тяжёлых инфекциях ЦНС у детей .....	56

3.3 Показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови...	61
3.4 Оценка церебральной перфузии и степени выраженности внутричерепной гипертензии .....	62
3.5 Клинико-лабораторные факторы неблагоприятного исхода инфекций ЦНС у детей .....	67
ГЛАВА 4 Обсуждение результатов .....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	88
ВЫВОДЫ .....	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	93
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	96

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [1, 3, 9, 32].

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 [69].

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 имеющиеся нарушения, однако их нельзя использовать для оценки рисков развития 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 синдрома полиорганной дисфункции. 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 оценке 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 пациентов, 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, MMP, 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.

#### ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Выявлены клинико-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.

Продемонстрировано, 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.

## ОСНОВНЫЕ 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. 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.

3. 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.

### 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 заседании 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 опубликованы четыре печатные работы, все в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

### 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 источников, в том числе 80 – иностранных. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 17 рисунками.

## ГЛАВА 1

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ИНФЕКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

*(обзор литературы)*

## 1.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Нейроинфекции – группа инфекционных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением различных структур центральной нервной системе (ЦНС), сопровождающимся менингеальной и очаговой симптоматикой. В структуре детской заболеваемости частота инфекционных болезней превышает 90%, при этом инфекции нервной системы составляют около 3-5% [32].

В большинстве случаев для инфекций ЦНС у детей характерно тяжёлое течение с высокой вероятностью развития таких жизнеугрожающих состояний, как септический шок, внутричерепная гипертензия (ВЧГ), дислокационный синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) и полиорганной дисфункции, при прогрессировании которых существенно увеличивается риск летального исхода [9, 16, 43, 51, 94].

Частота жизнеугрожающих состояний при менингококковом менингите составляет 21%, причём первое место среди них занимают септический шок (25,8%) и синдром внутричерепной гипертензии (30%). Выраженный отёк головного мозга встречается лишь в 8% случаев, в то время как субдуральный выпот и инфаркт головного мозга имеет место в единичных случаях.

При менингите, вызванном гемофильной палочкой, критические состояния встречаются в 37% случаев, среди которых преобладают отёк головного мозга (35%) и внутричерепная гипертензия (28%), дислокационный синдром развился в 14% случаев, а септический шок – в 10,2%.

При пневмококковом менингите жизнеугрожающие осложнения возникли в 52% случаях, которые в 51% случаев были представлены отёком головного мозга,

в 45% имела внутрочерепная гипертензия, дислокационный синдром возник в 26% случаев.

Летальность при бактериальных гнойных менингитах также зависит от возбудителя: при менингококковых менингитах она составила 1,8%, при гемофильных – 3,7% и при пневмококковых – 7,8% [32].

Максимальная частота развития осложнений и летальных исходов отмечается при бактериальных нейроинфекциях, особенно при гипертоксических формах менингококковой инфекции [14, 24].

Помимо бактериальных инфекций ЦНС особую проблему в педиатрической практике представляют серозные менингоэнцефалиты вирусной этиологии, которые занимают первое место в структуре нейроинфекций. У детей старше четырёх лет на их долю приходится до 75% всех инфекционных поражений ЦНС.

Наиболее частыми возбудителями серозных менингитов являются энтеровирусы, которые верифицируются в 61% [9, 80, 89].

В исследовании Hasbun R. et al. (2019), которое представляло собой ретроспективный анализ базы данных США, было продемонстрировано, что чаще всего менингоэнцефалиты развиваются у детей первого года жизни (45,5%) и пациентов в возрасте 10-17 лет (28,2%). Большая часть пациентов были мальчиками и не имели сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми возбудителями нейроинфекций были энтеровирусы (58,4%), более чем в 23% случаев этиология патологического процесса осталась неясна. Вирус простого герпеса был верифицирован лишь в 1,5% случаев, грибы – у 0,04% пациентов. В 80% случаев диагноз был поставлен на основании клинико-лабораторного обследования и люмбальной пункции в отделении неотложной помощи, 83,1% были госпитализированы [91].

О высокой частоте встречаемости энтеровирусных менингоэнцефалитов свидетельствуют и результаты работы Toczyłowski K. et al. (2020), где они были выявлены у 60 пациентов, в то время как подтверждённая бактериальная инфекция имела место лишь в 7% случаев. Средняя продолжительность лечения энтеровирусного менингита составила 7 дней, при этом обращает внимание, что

она увеличивалась до одиннадцати дней, если были назначены антибактериальные препараты [93].

Balada-Llasat J.M. et al. (2019) продемонстрировали, что средняя стоимость лечения нейроинфекций у детей до года в стационаре составила 12 759 долларов. У пациентов старшего возраста она была несколько ниже – 11119 долларов. Общая стоимость стационарного лечения увеличивалась при отсроченном выполнении люмбальной пункции, вирусно-бактериальной этиологии инфекции и необходимости лечения в ОРИТ [84].

Следует отметить, что инфекции центральной нервной системы нередко являются триггером для запуска септического процесса.

Boeddha N.P. et al. (2018) установили, что менингит/энцефалит являются причиной сепсиса у детей в 23% случаев, при этом наиболее частым бактериальным возбудителем была *Neisseria meningitidis*. Если при сепсисе летальность составляла 6%, то при развитии септического шока она увеличивалась до десяти процентов. Одним из негативных последствий сепсиса является и то, что 31% выживших пациентов были выписаны с инвалидностью, при этом 24% из них были ранее здоровы [106].

## 1.2 СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ФАКТОР РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА НЕЙРОИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Синдром полиорганной дисфункции (СПОД) является одним из наиболее грозных осложнений критических состояний у детей, определяющим исход заболевания и качество жизни пациента в ближайшие годы жизни, что особенно значимо для педиатрической практики, поскольку все периоды детства подразумевают активный рост и развитие всех органов и систем, которое невозможно при повреждении органов и тканей [22, 116, 131].

Концепция синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) начала развиваться с 70-х годов двадцатого века, когда Е.А. Tilney (1973) впервые описал данное патологическое состояние на фоне септических осложнений после хирургических вмешательств.

Существенный вклад в учение о полиорганной недостаточности внёс А.Е. Ваце, описав ключевые диагностические критерии и методы профилактики СПОН. Он продемонстрировал, что возможности органопротекции при дисфункции только одной системы органов достаточно велики, в то время как при поражении двух и более систем возникают значительные трудности, а вероятность неблагоприятного исхода существенно увеличивается. Благоприятный исход при вовлечении в патологический процесс трех систем органов маловероятен, а при дисфункции четырёх и более систем фатальный исход неизбежен [15].

В 1985 г. отечественный профессор-анестезиолог В.А. Гологорский опубликовал первую работу в СССР, посвящённую этой проблеме: «Печеночно-почечный синдром как компонент органной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком», которая явилась предтечей термина «полиорганная недостаточность» в российской клинической практике.

В 2003 году на согласительной конференции АССР/SCCM было рекомендовано вместо термина «синдром полиорганной недостаточности» использовать термин СПОД, поскольку имеющиеся физиологические нарушения представляют совокупность потенциально обратимых расстройств, при этом патологический процесс представляет собой синдром системного воспалительного ответа. Факторы, способствующие развитию СПОД, включают в себя тяжёлые метаболические нарушения после травмы, недостаточность кровообращения и сепсис [100].

Корифей отечественной анестезиологии и реаниматологии проф. А.П. Зильбер полагает, что полиорганная недостаточность – универсальное поражение всех органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния, одной из причин которого является феномен «двойного удара», когда наряду с патологическими процессами факторами агрессии становятся и лечебные мероприятия [15].

Морфофункциональная незрелость различных органов и систем является причиной того, что при оказании помощи детям в критическом состоянии

необходимо учитывать высокую вероятность вторичного ятрогенного повреждения органов и систем на фоне агрессивных мероприятий интенсивной терапии [22, 56].

Важнейшее звено патогенеза СПОН – расстройства кровообращения и гемостаза на уровне микроциркуляторного русла, обусловленное эндотелиальной дисфункцией. Колоссальное значение в генезе расстройств микроциркуляции приобретают гуморальные факторы и поток антигенной информации, извращение клеточного и гуморального иммунитета с накоплением в крови избытка циркулирующих иммунных комплексов. Учитывая существенную роль гуморальных факторов, выделяют несколько фаз развития СПОН: индукционную, каскадную и фазу вторичной аутоагрессии [112].

На фоне указанных нарушений развивается тотальное первичное повреждение клеток и тканей органов, вовлечённых в патологический процесс, что приводит к развитию локальной, а затем и системной воспалительной реакции, которая в свою очередь сопровождается синтезом ряда биологически активных веществ и гуморальных факторов.

Основными факторами, обуславливающими как первичное, так и вторичное повреждение, являются эндотелий сосудов, оксид азота, цитокины и эйкозаноиды, поскольку именно они обеспечивают ауторегуляцию функций организма человека [57, 112].

Одну из ключевых ролей в развитии СПОН занимают цитокины – наиболее агрессивные медиаторы иммунокомпетентной системы. При любом критическом состоянии синтезируется множество цитокинов, поэтому при прогрессировании ПОН действует многоуровневый цитокиновый каскад, который приводит к срыву механизмов ауторегуляции и реализации концепции «ХАОСА» (CHAOS – Cardiovascular disorder; HOMEOSTASIS – Восстановление механизмов ауторегуляции гомеостаза; APOPTOSIS – Физиологическая смерть клетки; Organ disfunction – Полиорганная дисфункция; Supression of immune system – Иммунодефицит) [15].

Существенное влияние на эффекты цитокинового каскада оказывает исходное состояние организма пациента и наличие сопутствующих хронических заболеваний. Цитокины являются уникальными биологическими веществами, которые могут способствовать как ингибированию воспалительной реакции, так и вызывать глубокое угнетение иммунитета, приводя к иммунодепрессии на поздних стадиях сепсиса, что является причиной летального исхода [15].

Клинические проявления ПОН на начальных этапах развития определяются симптомами поражения того органа или системы органов, которые имели недостаточные резервы компенсации и пострадали в первую очередь.

При тяжёлых инфекциях ЦНС на фоне первичного поражения головного мозга и прогрессирующего интерстициального отёка развивается внутричерепная гипертензия, одни из первых клинических проявлений которой является тошнота и неукротимая рвота, не приносящие облегчения. Это, в свою очередь, приводит к дисфункции желудочно-кишечного тракта и кардиореспираторным расстройствам на фоне тяжёлой дегидратации, метаболических нарушений и расстройств водно-электролитного баланса. Значительные потери жидкости являются причиной гемоконцентрации, которая лежит в основе коагулопатии с высокой вероятностью развития ДВС-синдрома.

На фоне прогрессирующей полиорганной дисфункции и истощения функциональных резервов возникает срыв механизмов ауторегуляции гомеостаза, что приводит к манифестации синдрома полиорганной недостаточности, требующего протезирования жизненно важных функций (рисунок 1).

Одним из факторов риска развития СПОН является и трансфузия препаратов крови, которая при развитии ДВС-синдрома требуется практически всем пациентам [88].

### 1.3 ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ЦНС У ДЕТЕЙ

Одним из путей снижения частоты летальных исходов при тяжёлых инфекциях и сепсисе у детей являются своевременная адекватная оценка тяжести и точное прогнозирование течения заболевания, определяющие объем и характер

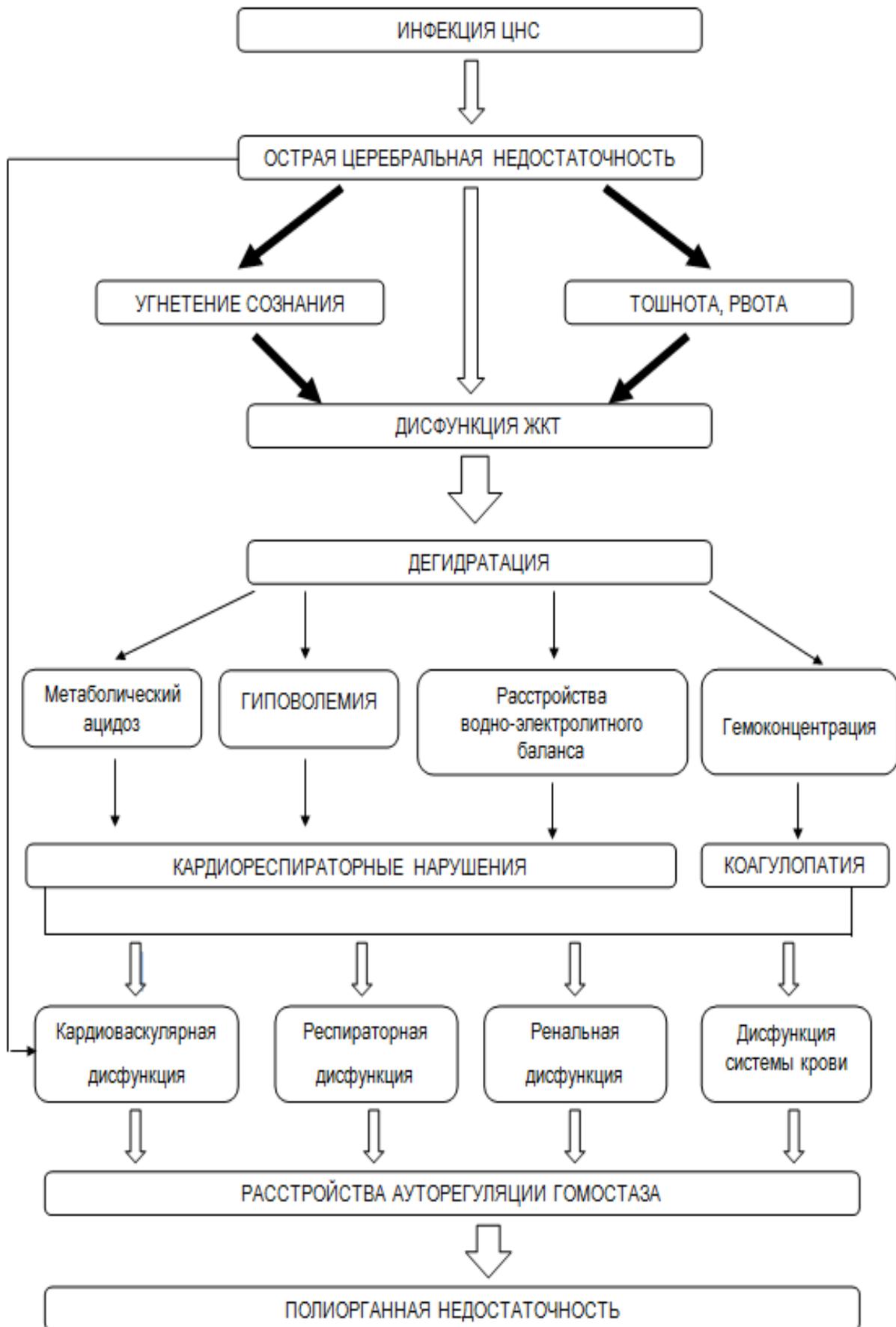


Рис. 1 - Ключевые звенья полиорганной дисфункции при нейроинфекциях у детей

мероприятий интенсивной терапии на разных стадиях патологического процесса [5].

Первая шкала для диагностики полиорганной недостаточности у взрослых была предложена Marchall J.C. et al. в 1995 году, известная как Multiple Organ Dysfunction System (MODS), которая включает в себя оценку шести основных систем организма. Первая шкала для диагностики СПОН у детей была предложена Wilkinson J.D. et al. в 1987 году.

В настоящее время в клинической практике для оценки степени тяжести состояния и выраженности синдрома полиорганной дисфункции у детей широко используются такие шкалы, как педиатрический индекс смертности (PIM3), педиатрическая (адаптированная к возрасту) шкала последовательной оценки функции органов (pSOFA), шкала логистической дисфункции органов у детей (PELOD) и многие другие [105].

В тоже время, при их использовании следует учитывать ряд особенностей. В частности, PIM3 достаточно хорошо зарекомендовала себя и дает точные результаты, однако его использование ограничено оценкой в течение первого часа после поступления в стационар. Шкала PELOD была разработана для детей с синдромом полиорганной дисфункции любого генеза, тогда как pSOFA оценивает тяжесть органной дисфункции при наличии сепсиса [113].

Шкала PRISM является ещё одной широко используемой системой для прогнозирования риска летального исхода при поступлении в ОРИТ, однако и она не лишена недостатков [126].

Некоторые авторы предоставили доказательства того, что оценка по шкале PRISM III завышает смертность, что исход при сепсисе у детей, нуждающихся в лечении в ОРИТ, зависит не только от наличия СПОН при поступлении, но и последующего течения патологического процесса, который может регрессировать. Одним из недостатков шкалы является и значительная трудоёмкость при выполнении расчётов, что затрудняет её использование в практической деятельности большинства стационаров. Аналогичные трудности возникают при использовании шкалы PELOD-2 [124].

До третьего консенсуса по сепсису у взрослых («Сепсис-3») синдром системной воспалительной реакции (ССВО) был универсальным диагностическим критерием для ранней диагностики сепсиса, как у взрослых, так и у детей, однако международным профессиональным сообществом было принято решение отказаться от ССВО, что вызвало многочисленные дебаты и разногласия [100].

Однако, в педиатрической практике ССВО, по-прежнему, используется, хотя в ряде исследований продемонстрирована низкая специфичность данного синдрома для ранней диагностики сепсиса у детей с высоким риском летального исхода.

Авторы отмечают, что критерии «Сепсис-3», адаптированные к возрасту пациента, обладают большей диагностической ценностью [116].

Согласно рекомендациям авторов концепции «Сепсис-3», универсальным инструментом для ранней диагностики сепсиса является шкала qSOFA, которая с учётом возраста пациента имеет те же преимущества, поскольку не требует лабораторных тестов и обеспечивает быструю оценку тяжести состояния пациентов. Однако, несмотря на простоту использования, данная шкала не обладает высокой чувствительностью, что не позволяет исключить пациентов, у которых риск развития сепсиса минимален.

В последние годы всё большую популярность для оценки степени тяжести полиорганной дисфункции у детей завоёвывает шкала pSOFA, которая продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность при прогнозировании исхода сепсиса у детей, превосходящие критерии ССВО [113, 126].

Отличительной особенностью шкалы является ориентированность на возраст ребёнка и минимальное количество показателей, которые можно оценивать ежедневно, что даёт возможность динамической оценки прогрессирования заболевания.

На основании шкалы pSOFA были предприняты попытки создать другие модифицированные шкалы, способные прогнозировать неблагоприятный исход. В

частности, LqSOFA, включающая в себя скорректированные по возрасту ЧСС, ЧД, время наполнения капилляров и оценку уровня сознания по шкале AVPU. Авторы отмечают высокую эффективность LqSOFA и ставим под сомнение необходимость применения qSOFA для выявления пациентов с риском развития сепсиса в педиатрическом отделении неотложной помощи [67].

Для стран с низким уровнем развития экономики, исследователи предлагают упрощённый вариант шкалы pSOFA, включающий в себя оценку по шкале комы Глазго, среднее АД и количество тромбоцитов [79].

Zhong M. et al. (2020), изучив прогностическую способность шкал PELOD-2, «quick» PELOD-2 (оценка по шкале комы Глазго < 11 баллов, тахикардия и системная гипотензия), pSOFA и P-MODS в первые сутки лечения в ОРИТ для оценки вероятности летального исхода у детей с сепсисом, пришли к выводу, что у всех пациентов с летальным исходом оценки по шкалам были значительно выше, чем у выживших детей, при этом системы PELOD-2, «quick» PELOD-2 обладают достаточно высокой сопоставимой мощностью (0,916 и 0,802), однако PELOD-2 является более чувствительной [86].

Teng Q.L. et al. (2022) с целью ранней диагностики сепсиса у детей предлагают использовать номограмму, включающую в себя уровень растворимых триггерных рецепторов, экспрессируемых на миелоидных клетках I типа, оценки по шкале qSOFA, Pediatric Critical Illness Score, концентрацию С-реактивного белка, интерлейкинов 6 и 10, которая обладает высокой дискриминационной способностью [92].

Таким образом, в настоящее время существует значительное количество шкал, отражающих тяжесть состояния и вероятность того или иного исхода сепсиса у детей, однако, отсутствуют работы, посвящённые оценке эффективности использования прогностических шкал для верификации степени тяжести синдрома ПОН и сепсиса у детей с инфекциями ЦНС, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований.

## 1.4 ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Отличительной особенностью интенсивной терапии любых критических состояний, в том числе и при инфекциях ЦНС, является то, что она подразумевает осуществление медицинской деятельности, формирующий у врача особые подходы к лечению пациента и медицинское мышление, характеризующееся недопустимостью малейшего промедления при диагностике и оказании помощи [54].

В ургентной ситуации, когда риск летального исхода крайне высок, нозологический принцип оказания медицинской помощи становится неприемлемым, на смену ему приходит выявление синдрома, который непосредственно угрожает жизни пациента и целенаправленная патогенетическая терапия, направленная на его устранение [4].

У всех детей с тяжёлыми инфекциями ЦНС возникают неспецифические синдромы, обусловленные системной и церебральной гипоксией, развившиеся на фоне респираторных, гемодинамических и гемических нарушений [23].

Одним из первых проявлений тяжёлых нейроинфекций являются дегидратация, гиповолемия, синдром малого сердечного выброса и расстройства водно-электролитного баланса, возникающие на фоне многократных рвот и отсутствия энтерального питания. Именно отсутствие адекватной системной перфузии и оксигенации тканей может привести к прогрессированию вторичной церебральной ишемии [64].

Исходя из этого, ключевыми элементами интенсивной терапии инфекций ЦНС у детей являются антибактериальная терапия, коррекция нарушений водно-электролитного баланса, поддержание нормального газообмена и устранение внутричерепной гипертензии [3].

### *Коррекция нарушений водно-электролитного баланса*

Дегидратация и гиповолемия – первые патологические процессы, которые требуют немедленного устранения у детей с нейроинфекциями, поскольку любое нарушение системной перфузии будет приводить к снижению церебрального

перфузионного давления, а соответственно и прогрессированию внутричерепной гипертензии [3, 38, 64].

Если пациент находится в шоке и отмечается выраженная артериальная гипотензия, первым элементом терапии является волевическая нагрузка в объёме 20 мл/кг, при этом указанный объём вводится максимально быстро [2, 56].

Причины шока у детей с нейроинфекциями могут быть весьма разнообразными, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики между септическим и кардиогенным шоком, гиповолемией на фоне применения маннитола и вазоплегией вследствие применения препаратов для седации (диазепам) и коррекции внутричерепной гипертензии – маннитол [128].

При наличии дегидратации средней или тяжёлой степени тяжести проводится её постепенная коррекция путём проведения заместительной инфузионной терапии, основной задачей которой является предотвращение резких колебаний осмолярности плазмы крови [2, 3].

Согласно имеющимся рекомендациям по лечению септического шока у детей, суммарный объём волевической поддержки в первый час терапии не должен превышать 60 мл/кг. При риске гиперволемии или наличии её клинических проявлений оправдано сокращение объёма инфузии и назначение петлевых диуретиков.

При отсутствии эффекта препаратами выбора для гемодинамической поддержки при септическом шоке у детей старшего возраста являются адреналин или норадреналин [56, 63].

Исторически сложилось так, что при проведении инфузионной терапии у данной категории пациентов в большинстве клиник используются рестриктивные стратегии при расчёте потребности в жидкости с целью предотвращения внутричерепной гипертензии на фоне гиперсекреции антидиуретического гормона. Однако, ни у кого уже не вызывает сомнений, что увеличение секреции АДГ у детей с нейроинфекциями обусловлено дефицитом жидкости, что свидетельствует о необходимости поддержания эуволемии и отказа от

многолетних традиций, которые в настоящее время в рутинной клинической практике недопустимы [128].

Это связано с тем, что незначительное увеличение объёма жидкости и умеренно выраженная артериальная гипертензия являются компенсаторными механизмами, направленными на поддержание оптимального церебрального перфузионного давления [39, 128].

Гипо- и гипернатриемия также нередко являются клиническими проявлениями тяжёлых инфекций ЦНС и должны быть выявлены в максимально ранние сроки. Коррекция расстройств баланса натрия проводится в течение 36-48 часов с целью предотвращения резких колебаний осмолярности плазмы крови и осмотического отёка головного мозга. Гипокалиемия может быть обусловлена потерями калия с секретами желудочно-кишечного тракта, гемодилюцией и применением диуретиков [3, 55, 64].

Исходя из этого, препаратами выбора для проведения инфузионной терапии у детей с тяжёлыми инфекциями ЦНС являются изоосмолярные иононные кристаллоидные растворы. Применение гипоосмолярных растворов категорически противопоказано за исключением стойкой гипонатриемии [3].

### *Респираторная поддержка*

Одним из обязательных условий адекватной терапии внутричерепной гипертензии и отёка головного мозга является искусственная вентиляция лёгких с целью поддержания оптимальной церебральной перфузии, оксигенации и газового состава крови.

Абсолютными показаниями для незамедлительной интубации трахеи и начала инвазивной искусственной вентиляции лёгких являются угнетение сознания до уровня комы (оценка по шкале комы Глазго менее 8 баллов); угнетение глотательного рефлекса, гиперсаливация, шок, дыхательная недостаточность, эпилептический статус и стремительное повышение внутричерепного давления. Использование анальгетиков, препаратов для седации и миорелаксантов в адекватных дозах позволяет значительно снизить

внутричерепное давление. При проведении ИВЛ гипо- и гиперкапнии следует избегать [6].

### *Коррекция внутричерепной гипертензии*

При наличии клинических признаков прогрессирующего отёка головного мозга или высоком риске его развития обязательно используются комплекс мероприятий, направленных на снижение внутричерепного давления, поскольку повышение ВЧД более 20 мм рт. ст. ассоциировано с неблагоприятным неврологическим исходом. Минимальный алгоритм действий включает в себя нейтральное положение и возвышенное положение головы, поддержание нормотермии, нормального газового состава крови, адекватной седации и анальгезии, обеспечение лечебно-охранительного режима. При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий проводится медикаментозная коррекция, с целью которой, в большинстве случаев, используют маннитол или гипертонический раствор натрия хлорида, которые лучше всего назначать под прямым контролем ВЧД [96, 97].

В настоящее время имеются лишь единичные исследования, посвящённые применению данных препаратов при нейроинфекциях, однако есть достаточно много работ, по использованию осмотических диуретиков у детей с тяжёлой черепно-мозговой травмой, результаты которых можно экстраполировать и на пациентов с тяжёлым течением инфекций центральной нервной системы.

В последние годы многие авторы для коррекции ВЧД при высоком риске вклинения срединных структур головного мозга рекомендуют болюсное введение 3% раствора натрия хлорида в дозе 2-5 мл/кг в течение 10-20 минут [96, 97].

Sabers E.J. et al., (2020) продемонстрировали, что высококонцентрированные растворы натрия хлорида при внутривенном болюсном введении способствуют значительному снижению ВЧД, уменьшают риск развития гиперволемии и отека легких, что оказывает благотворное влияние на течение патологического процесса [82].

В ряде случаев, например, при наличии стойкой гипонатриемии и внутричерепной гипертензии, оправдана постоянная инфузия 3% раствора

хлорида натрия в дозе 0,1-1,0 мл/кг/час. Целью терапии является поддержание ВЧД менее 20 мм рт. ст., при этом осмолярность плазмы крови должна быть ниже 360 мОсм/л [96, 97].

В тоже время Gonda D.D. et al., (2013) отмечают, что при концентрации натрия в плазме крови более 170 ммоль/л, сохранявшейся в течение трёх и более суток, на фоне постоянной инфузии гипертонических растворов натрия хлорида, значительно чаще развиваются анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность, нейтропения и ОРДС [81].

Rameshkumar R. et al., (2020) в исследовании, куда вошло пятьдесят семь детей 1-12 лет с ВЧГ, обусловленной инфекционным поражением ЦНС и оценкой по шкале комы Глазго менее 8 баллов установили, что внутривенное болюсное введение 3% раствора натрия хлорида в дозе 10 мл/кг с последующей инфузией со скоростью 0,5 – 1,0 мл/кг/час сопровождается более выраженным снижением внутричерепного давления в течение 72 часов по сравнению однократным назначением 20% раствора маннитола в дозе 0,5 г/кг. Увеличение церебрального перфузионного давления и оценки по ШКГ также было более выраженным при использовании гипертонического раствора натрия хлорида. Авторами также было отмечено, что введение гипертонического раствора натрия хлорида в качестве осмодиуретика сопровождается уменьшением длительности ИВЛ, лечения в ОРИТ и более благоприятным неврологическим исходом [120].

Энтеральное назначение глицерина в настоящее время в рутинной клинической практике не используется, хотя установлено, что при введении в течение первых 48 ч он может уменьшить неврологические последствия и потеря слуха у детей с бактериальным менингитом. Его терапевтический эффект обусловлен увеличением осмолярности плазмы без прироста темпа диуреза, что способствует уменьшению отёка головного мозга и улучшению церебрального кровотока [129].

#### *Купирование эпилептического статуса*

Одним из наиболее ранних предвестников неблагоприятного исхода инфекционного процесса является наличие эпилептического статуса, который

является одной из наиболее сложных проблем у данной категории пациентов, поскольку с трудом поддается лечению.

Препаратами первой линии для его купирования являются бензодиазепины (лоразепам, мидазолам), которые, в большинстве случаев, назначаются ещё на догоспитальном этапе. В дальнейшем в зарубежной практике используется фенитоин, который назначается в нагрузочной дозе. На территории Российской Федерации с этой целью чаще всего используется тиопентал-натрия. При отсутствии эффекта от применения двух противосудорожных препаратов в адекватной дозе говорят о рефрактерном эпилептическом статусе. В этой ситуации чаще всего используют препараты вальпроевой кислоты и левитирацетам с одновременным поддержанием терапевтической комы, которая достигается путём постоянной инфузии бензодиазепинов или барбитуратов.

Целью лечения эпилептического статуса является устранение судорожной активности головного мозга на электроэнцефалограмме спустя 24-48 часов после купирования клинических проявлений эпилептического статуса.

При суперрефрактерном эпилептическом статусе (сохраняющиеся судороги в течение суток на фоне медикаментозной комы) используются топирамат, лакосамид, препараты для ингаляционной (изофлуран) и внутривенной анестезии – мидазолам, пропофол, тиопентал, кетамин [130].

Одной из перспективных стратегий лечения суперрефрактерного эпилептического статуса у детей является анестезия ксеноном [20].

### *Кортикостероиды*

Чрезмерная активизация воспалительного каскада при тяжёлом течении нейроинфекций у детей приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности и может стать причиной неблагоприятного неврологического исхода, что является основанием для применения кортикостероидов с целью блокирования воспаления. В ряде работ было показано, что назначение дексаметазона одновременно с первым введением антибиотика оказывает благотворное действие у пациентов с менингитом, способствуя снижению частоты потери слуха и смертности [130].

Назначение кортикостероидов с целью уменьшения отёка головного мозга в настоящее время не рекомендуется, поскольку их назначение не связано со снижением смертности [84].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает работа Bline K.E. et al., (2020), куда вошло 102 ребёнка с септическим шоком, средний возраст которых составил 75 (6 – 160 месяцев). Авторы установили, что применение гидрокортизона у детей с септическим шоком и иммуносупрессией ассоциировано с увеличением длительности клинических проявлений синдрома полиорганной дисфункции, в то время как у пациентов без выраженного иммунодефицита его назначение не оказывало никакого влияния на течение СПОД [99].

#### *Антибактериальная и противовирусная терапия*

Антибиотикотерапия является вариантом этиотропной терапии бактериальных инфекций центральной нервной системы у детей, у детей младше года она используется практически в 100% случаев [84].

В настоящее время при бактериальных инфекциях ЦНС практически во всех странах мира широко используют цефалоспорины III поколения (цефтриаксон / цефотаксим). В странах, где имеет место резистентность пневмококков к данным препаратам, их назначают в комбинации с ванкомицином. *Listeria monocytogenes* редко является возбудителем инфекций ЦНС у детей старше трёх месяцев без иммунодефицитного состояния, поэтому рутинное назначение бензилпенициллина в качестве одного из компонентов антибактериальной терапии, не оправдано. Продолжительность антибактериальной терапии зависит от возбудителя, чаще всего она составляет 7-14 дней. При менингококковой инфекции антибиотики обычно назначаются в течение семи дней, при идентификации *S. pneumoniae*, стрептококков группы В, *L. monocytogenes* и других грамотрицательных микроорганизмов – как минимум, в течение трёх недель. Ацикловир является обязательным компонентом терапии при вирусных менингоэнцефалитах, особенно герпетической этиологии [130].

## 1.5 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ТЯЖЁЛЫХ ИНФЕКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Поиск достоверных клинико-лабораторных и инструментальных признаков, позволяющих предсказать высокий риск неблагоприятного течения заболевания и летального исхода, до сих пор остаётся одной из наиболее актуальных проблем реаниматологии и интенсивной терапии, как у взрослых, так и у детей [44].

До настоящего времени окончательно не решён вопрос о том, какие клинико-лабораторные критерии у пациентов, госпитализированных по экстренным показаниям, могут быть предикторами летального исхода [50].

По мнению Д.В. Прометного и соавт. (2017), гипергликемия является одним из наиболее прогностически значимых показателей, отражающих высокую вероятность летального исхода на фоне выраженных гемодинамических нарушений [50]. Достаточно большое число работ посвящено новорождённым детям [11, 46].

В качестве иллюстрации позволим себе привести работу коллег из Южно-Уральского государственного медицинского университета, которые продемонстрировали, что динамика количества нормобластов в периферической крови, объём эритроцитов, ударный индекс, продолжительность интервала QT и показатели доставки кислорода позволяют с высокой точностью прогнозировать вероятность летального исхода у новорождённых с СПОН. Особую роль авторы отводят применению прогностических и оценочных шкал. В частности, они отмечают, что увеличить точность прогноза летального исхода можно при одновременном использовании данных параметров и оценки по шкалы NEOMOD [46].

Нельзя обойти и работы по новой коронавирусной инфекции у детей, где также особое внимание уделяется оценке тяжести состояния с помощью шкал. Александрович Ю.С. и соавт. (2022) установили, что предикторами летального исхода при тяжёлом течении COVID-19 являются недостаточность двух и более систем органов, наличие острого почечного повреждения и оценка по шкале pSOFA более 5 баллов [45].

В работе Nandwani S. et al. (2021) при ретроспективном анализе клинико-лабораторного статуса пациентов с тяжёлыми формами лихорадки Денге, удалось установить, что выраженный лейкоцитоз и тромбоцитопения имеют корреляционные зависимости с необходимостью трансфузии компонентов крови, использованием высоких доз катехоламинов и летальными исходами [87].

В зарубежной и отечественной литературе имеются лишь единичные работы, посвящённые поиску предикторов неблагоприятных исходов нейроинфекций у детей. В частности, известно, что факторами риска осложненного течения бактериальных гнойных менингитов являются ранний возраст, пневмококковая этиология и длительно сохраняющиеся судороги [28].

Среди лабораторных показателей особое внимание уделяется исследованию ЦСЖ: гипогликорахии, гипонатрийрахии, увеличению уровней белка, лактата, ИЛ-6, ММР, TNF и др., однако, стоит отметить, что далеко не всегда существует возможность исследования у детей, находящихся в крайне тяжелом состоянии, что свидетельствует о необходимости поиска других критериев, не требующих инвазивных вмешательств [1, 25, 100].

Совсем недавно группой авторов из Санкт-Петербургского педиатрического государственного университета была опубликована статья, посвящённая прогнозированию исходов сепсиса и тяжёлых инфекций у детей. Установлено, что наиболее прогностически значимыми показателями, позволяющими оценить вероятность летального исхода у детей с тяжёлыми инфекционными заболеваниями и сепсисом при поступлении, являются концентрация лактата в плазме крови, дефицит оснований и оценка по шкалам полиорганной дисфункции (pSOFA или PEMOD). Продемонстрировано, что среднее артериальное давление ниже 60 мм рт. ст., дефицит оснований более  $> [-8,4]$  ммоль/л, концентрация лактата в плазме крови более 3,3 ммоль/л, уровень альбумина в сыворотке крови менее 30 г/л и оценка по шкале PEMOD  $> 7$  баллов являются факторами риска и свидетельствуют о высокой вероятности неблагоприятного исхода заболевания [47].

Особый интерес представляет исследование Shaikh G.N. et al. (2022), где было продемонстрировано, что значительное увеличение концентрации ферритина в течение пяти дней от момента поступления в ОРИТ, является предиктором неблагоприятного исхода сепсиса и синдрома полиорганной дисфункции, о чём свидетельствует наличие статистически значимой корреляции с такими шкалами, как PRISM III и pSOFA. Средняя концентрация ферритина в плазме крови у выживших пациентов составила 282 (129-680) нг/мл, а у умерших – 1369 (558-5607) нг/мл, что явилось статистически значимым. Наиболее выраженное увеличение концентрации ферритина имело место у пациентов с анемией, которая имела место в 77,1% случаев [127].

В последние годы достаточно большое количество работ посвящено оценке роли печёной дисфункции в развитии неблагоприятного исхода при сепсисе у детей. В одном из последних исследований авторы отмечают, что печёночная дисфункция развивается у 31,3% пациентов с сепсисом, при этом риск летального исхода в данном случае увеличивается более чем в два раза [125].

## 1.6 УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ИНФЕКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Оптимизация системной перфузии — один из ключевых компонентов интенсивной терапии критических состояний любого генеза, поскольку именно эта стратегия позволяет обеспечить физиологическую оксигенацию тканей и улучшить исход заболевания, при этом основой для выбора наиболее эффективных методов воздействия является мониторинг показателей центральной гемодинамики, волемического статуса, гемо- и гомеостаза [13, 10].

Мультипраметрический мониторинг является основой для реализации концепции целенаправленного терапевтического воздействия, которая в англоязычной литературе известна под названием Goal Direct Therapy и заключается в воздействии на физиологические процессы с целью улучшения сердечного выброса, доставки кислорода, поддержания адекватной перфузии тканей и потребления кислорода [49].

У пациентов с тяжёлыми инфекциями ЦНС и сепсисом тяжесть течения и исход заболевания в большинстве случаев определяется адекватностью системной перфузии, а следовательно, и церебральной перфузии на фоне имеющейся внутричерепной гипертензии [133, 107].

Одним из вариантов оценки эффективности проводимой терапии является ультразвуковая визуализация, которая позволяет непосредственно у постели пациента установить не только возможность сердечно-сосудистой системы обеспечить адекватный сердечный выброс, но и убедиться в необходимости проведения агрессивной осмотерапии, необоснованное применение которой может привести к тяжёлым гемодинамическим расстройствам и водно-электролитным нарушениям [119].

#### 1.6.1 ОЦЕНКА СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА

Оценка гемодинамического статуса с целью оптимизации инфузионной терапии и гемодинамической поддержки у детей в критическом состоянии, обусловленном тяжёлым течением инфекционных заболеваний, является одной из ключевых задач интенсивной терапии, от решения которой во многом зависит исход заболевания.

Традиционно на протяжении многих лет для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы в отделениях реанимации и интенсивной терапии использовались такие неспецифические показатели, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, окраска и температура кожи, перфузионный индекс и др., однако их патологические отклонения от нормы нередко встречаются и при таких состояниях, как гипоксия, выраженная боль, расстройства дыхания, гипергликемия и др. [33].

Несомненно, что патогенез гемодинамических нарушений при критически состояниях у детей весьма многообразен и включает в себя не только расстройства нервно-гуморальной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, но и метаболические нарушения, связанные с воздействием провоспалительных медиаторов, нарушением кислотно-щелочного состояния и развитием тромбгеморрагических осложнений [7, 63]. Это явилось причиной

поиска во многих исследованиях более достоверных критериев кардиальной дисфункции, с целью диагностики которой в настоящее время широко используется оценка систолической функции сердца [33].

Современные методы диагностики позволяют оценивать и сопоставлять показатели системной и церебральной перфузии, поскольку именно общее периферическое сопротивление и сердечный выброс оказывают существенное влияние на церебральное перфузионное давление, а следовательно, и на исход заболевания у детей с острой церебральной недостаточностью различного генеза [42].

В ОРИТ в настоящее время широко используются методы ультразвуковой диагностики и, в первую очередь, эхокардиография, что обусловлено доступностью, простотой выполнения и объективностью получаемой информации без проведения высоко инвазивных вмешательств, при этом вероятность погрешности при визуализации анатомических структур не превышает 4% [8, 60].

В мировой клинической практике методы ультразвуковой диагностики в ОРИТ стали применяться уже в конце 1980-х годов. В 1990 г. Американским колледжем интенсивной медицины организован первый курс по ультразвуковой диагностике, на котором были определены основные цели и задачи ультразвуковых исследований в экстренных и чрезвычайных ситуациях с целью улучшения качества оказания медицинской помощи и коррекции мероприятий интенсивной терапии, уменьшения длительности и стоимости лечения. В настоящее время ультразвуковое исследование является самым востребованным методом диагностики у врачей всех специальностей, оказывающих помощь пациентам в критическом состоянии, поскольку позволяет выявить имеющиеся патологические изменения непосредственно у постели пациента в максимально короткие сроки и принять правильное тактическое решение, зачастую определяющее исход заболевания. Ярким примером такой ситуации является остро развившаяся тампонада сердца, своевременное выявление и устранение которой позволяет спасти жизнь пациента [41].

Одной из наиболее сложных категорий пациентов ОРИТ, у которых применение методов ультразвуковой диагностики позволяет принять обоснованное решение по лечению, являются пациенты с септическим шоком, у которых практически в 100% случаев имеет место кардиальная дисфункция, что требует рационального проведения инфузионной терапии с целью предотвращения как гиповолемии, так и перегрузки объемом. В настоящее время существуют самые разные точки приложения методов ультразвуковой диагностики у пациентов в критическом состоянии. В частности, они широко используются при оказании помощи пациентам с политравмой (FAST – Focused Assessment with Sonography in Trauma), для обеспечения сосудистого доступа, что позволяет свести к минимуму вероятность потенциальных осложнений. Американское общество эхокардиографии (American Society of Echocardiography, ASE) вместе с Американской ассоциацией врачей неотложной помощи (American College of Emergency Physicians, ACEP) недавно признали эффективность специализированного ультразвукового исследования сердца – Focused cardiac ultrasound (FOCUS) в ургентных ситуациях [62].

Эхокардиография позволяет непосредственно у постели больного изучить насосную и сократительную способность сердца, оценив линейные и объёмные характеристики миокарда, фракцию выброса, ударный объем и сердечный индекс [41].

Одним из показателей, отражающем сократительную способность левого желудочка, является фракция выброса, которая в норме должна составлять более 50%. При величине от 40 до 50% говорят о «сумеречной» зоне, а показатель менее 40% свидетельствует об её очевидном снижении [27]

В тоже время, следует помнить, что фракция выброса левого желудочка напрямую зависит от его объема, преднагрузки, постнагрузки, ЧСС и состояния клапанов и не должна рассматриваться как синоним индекса сократимости, поскольку нормальный ударный объем может сохраняться даже при уменьшении фракции выброса при увеличении объема левого желудочка [8].

Несомненно, что на момент поступления пациента в ОРИТ, на основании лишь клинических признаков невозможно адекватно оценить тяжесть состояния пациента и выявить кардиоваскулярную дисфункцию с оценкой систолической функции сердца. Оценка по шкале pSOFA является одним из надёжных инструментов для оценки тяжести и прогнозирования исхода септического шока у детей, но она также не позволяет выявить ключевое звено патогенеза шока, на которое должно быть направлено лечение [37].

В то же время применение методик ультразвуковой диагностики непосредственно у постели больного, как с целью первичной диагностики, так и оценки эффективности проводимых терапевтических мероприятий, позволяет получить эту информацию.

При отсутствии врождённых пороков сердца, нарушений локальной сократимости и правильной геометрии левого желудочка скрининговую оценку фракции выброса у детей в критическом состоянии можно проводить по методу Тейхольца, хотя большинство авторов полагают, что метод Симпсона является более информативным, как при измерении объёмных показателей, так и фракции выброса [119, 123].

Однако, следует отметить, что методика Тейхольца отличается хорошей воспроизводимостью и не требует значительного времени для проведения исследования, что является веским основанием для её применения в рутинной практике [8].

Она особенно удобна с практической точки зрения, поскольку сократимость левого желудочка оценивается на уровне одного циркулярного ультразвукового среза», при этом необходимо оценить лишь два размера: конечный диастолический и конечный систолический. После измерений ультразвуковой сканер сам рассчитает фракцию выброса.

Выполненная клиницистом эхокардиография у пациента в критическом состоянии позволяет провести скрининговую оценку фракции выброса и выявить систолическую дисфункцию левого желудочка для проведения обоснованного

лечения, направленного на выявленный патофизиологический механизм прогрессирования шока и/или недостаточности кровообращения.

Все вышеизложенное подтверждается Европейскими рекомендациями по мониторингу гемодинамики у детей в критическом состоянии. В частности, в них указано, что проведение ультразвукового исследования рекомендуется с целью получения дополнительной информации и принятия более точного клинического решения, что особенно справедливо при выборе тактики инфузионной терапии [122].

Эксперты отмечают, что измерение интеграла времени скорости потока (VTI) на аортальном клапане является наиболее чувствительным исследованием для оценки ответа пациента на волевическая нагрузка, в то время как коллабирование нижней полой вены не является столь надёжным критерием у детей, нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке. Они также призывают проводить исследования в динамике с целью оценки эффективности лечения [121].

#### 1.6.2 ДИАГНОСТИКА ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Как и при любом патологическом процессе или критическом состоянии, первичная диагностика внутричерепной гипертензии основана на клинических данных, которые и являются основанием для проведения инструментальных исследований, однако, в большинстве случаев, это является причиной позднего выявления патологического процесса и отсроченных мероприятий интенсивной терапии [36].

В последние годы широкое распространение во многих странах мира получила ультразвуковая диагностика внутричерепной гипертензии путём измерения диаметра диска зрительного нерва, которая широко используется и в педиатрической практике [110].

Эффективность данной методики обусловлена тем, что зрительный нерв является периферической структурой ЦНС, в полной мере отражает

ликвородинамику головного мозга и максимально быстро реагирует на любые изменения ВЧД [112, 115].

Увеличение диаметра диска зрительного нерва является абсолютным признаком внутричерепной гипертензии, в то время как его уменьшение является критерием эффективности церебропротективной терапии [112].

Максимальный диаметр диска зрительного нерва в норме у взрослых составляет от 5 до 5,5 мм [112].

Увеличение диаметра диска зрительного нерва более 5 мм является высокочувствительным маркером внутричерепной гипертензии: специфичность 93%, чувствительность – 88% [83, 98, 139].

О необходимости более широкого использования методов ультразвуковой диагностики для оценки степени тяжести внутричерепной гипертензии у детей с тяжёлым течением инфекций ЦНС свидетельствует и то, что ни один из традиционных методов не может использоваться в режиме реального времени и быть неинвазивным [109].

Это особенно справедливо, если учесть, что чувствительность офтальмоскопии с оценкой диска зрительного нерва для диагностики ВЧГ составляет всего лишь 20–30% [138]. Кроме того, очевидные признаки отёка диска зрительного нерва могут появиться лишь спустя несколько часов, что существенно затрудняет раннюю диагностику внутричерепных осложнений и дислокации срединных структур головного мозга [138]. В ряде случаев идиопатическая внутричерепная гипертензия вообще никогда не сопровождается отёком диска зрительного нерва [132].

Одним из достоинств методов ультразвуковой диагностики является и то, что они абсолютно безопасны и доступны в любых условиях, даже в ситуациях, когда состояние ребёнка остаётся крайне тяжёлым, что не позволяет использовать нейровизуализационные исследования [74, 131].

По данным Ю.А. Росина для оценки степени выраженности ВЧГ можно достаточно эффективно использовать транскраниальную доплерографию. В его исследование вошло 120 детей с серозным менингитом и различной степенью

тяжести внутричерепной гипертензии, у которых были выявлены нарушения церебрального кровотока: снижение резерва дилатации, средней скорости кровотока в артериях основания мозга и повышение сосудистого сопротивления. Автором выделено несколько этапов развития нарушений церебрального кровотока при серозном менингите. На начальных стадиях патологического процесса увеличение объёма ликвора не сопровождается расстройствами кровоснабжения, поскольку ещё функционируют механизмы ауторегуляции (стадия компенсации). Постоянство мозгового кровотока поддерживается за счёт дилатации пиальных и внутрикорковых резистивных сосудов. При увеличении ВЧД более 15 мм рт. ст. отмечается максимальная дилатация церебральных сосудов, о чем свидетельствует снижение посткомпрессионной гиперемической реакции при доплерографии менее 5%. Хотя скорость кровотока в артериях основания мозга остаётся в пределах возрастной нормы, отсутствие резерва вазодилатации церебральных сосудов не позволяет поддерживать мозговой кровоток на постоянном уровне при колебаниях ВЧД (стадия субкомпенсации). Дальнейшее прогрессирование ВЧД на фоне истощения механизмов ауторегуляции сопровождается неуклонным ростом сосудистого сопротивления и снижением мозгового кровотока – стадия декомпенсации [52].

Значительным достоинством доплерографии является то, что она позволяет выявить риск значительного увеличения ВЧД на максимально ранних сроках путём оценки индекса резистентности, который отражает циркуляторное сопротивление церебральных сосудов [75].

Применение данной методики в клинической практике позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование локальной и диффузной церебральной ишемии за счёт проведения обоснованной, своевременной и целенаправленной коррекции внутричерепной гипертензии [40].

На основании проведённого анализа данных литературы можно сделать следующие выводы:

1. В настоящее время отсутствуют работы, посвящённые анализу прогностической способности различных оценочных систем у детей с тяжёлым

течением инфекций центральной нервной системы, нуждающихся в интенсивной терапии.

2. Имеются лишь единичные исследования, отражающие патогенез полиорганной дисфункции при нейроинфекциях у детей, отсутствуют данные, позволяющие оценить вероятность летального исхода на основании степени тяжести полиорганной недостаточности и систем органов, вовлечённых в патологический процесс

3. Отсутствуют чёткие рекомендации по гемодинамической поддержке у детей с тяжёлыми нейроинфекциями, направленные на оптимизацию церебрального кровотока и оксигенации головного мозга

4. Имеются немногочисленные работы, посвящённые поиску предикторов неблагоприятного исхода у детей, при этом большая часть из них посвящена сепсису, исследования по данной проблеме при нейроинфекциях у детей вообще отсутствуют.

5. Отсутствуют математические модели прогнозирования неблагоприятных исходов у детей с тяжёлым течением нейроинфекций.

## ГЛАВА 2

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

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, обсервационное, 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 (рисунок 2).

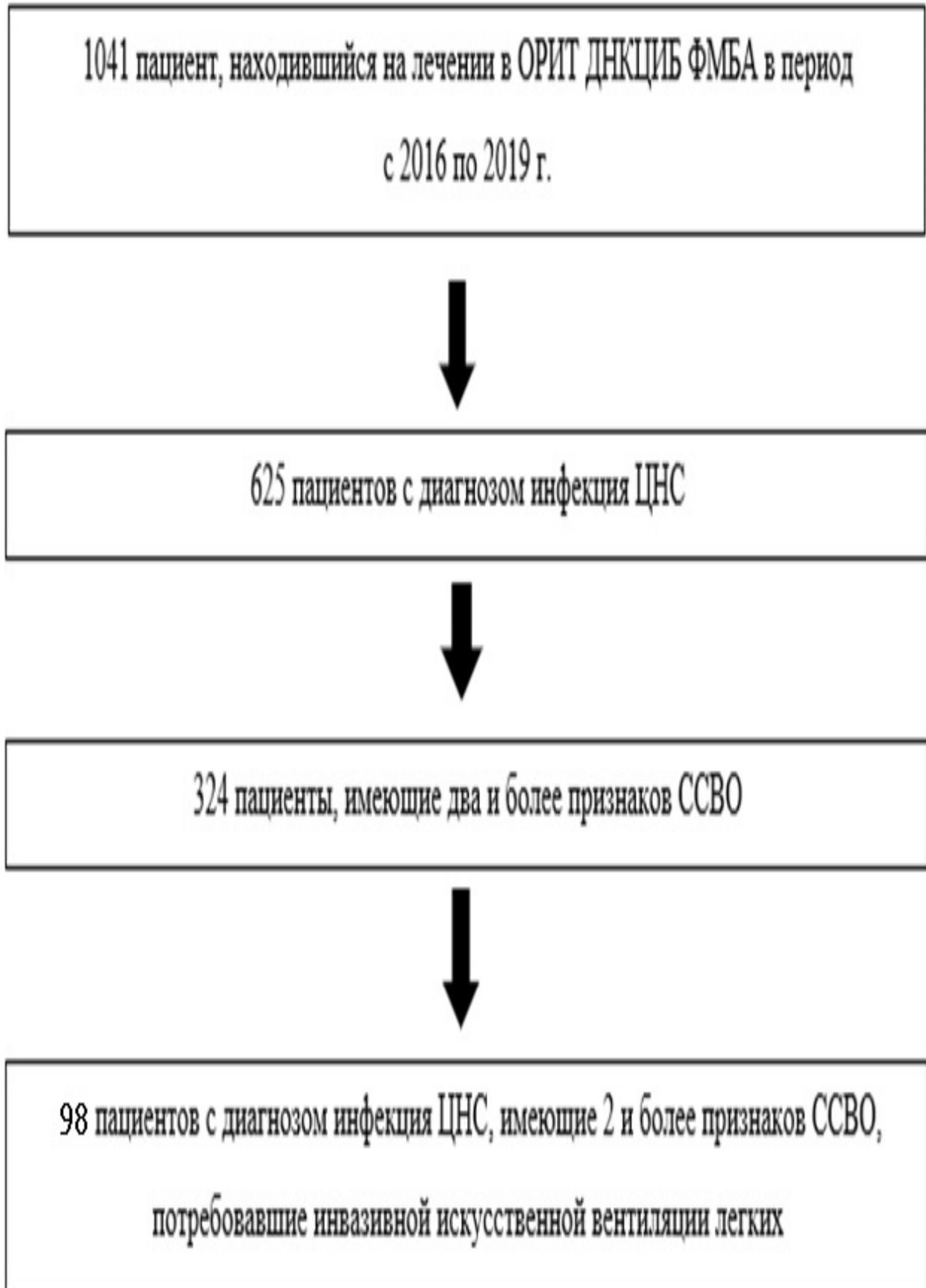


Рисунок 2 - Дизайн исследования

С учётом широкого возрастного диапазона пациентов ряд параметров сопоставляли с референсными значениями для каждой возрастной группы отдельно.

В исследование вошло 98 пациентов – 66 мальчиков (67%) и 32 девочки (33%) в возрасте от 1 мес до 18 лет. Средний возраст детей составил  $3,6 \pm 2,5$  года. Распределение детей по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст лет	Мальчики, n	%	Девочки, n,	%	Всего	%
Дети до 1 года	16	16,3	7	7,1	23	23,5
1 – 3 года	27	27,6	17	17,3	44	44,9
3 –7 лет	15	15,3	5	5,1	20	20,4
7 – 10 лет	4	4,0	1	1,0	5	6,1
11 – 14 лет	3	3,0	1	1,0	4	4,1
14 – 18 лет	1	1,0	1	1,0	2	1,0
Итого	66	67,3	32	32,7	98	100,0

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<sup>-и</sup> 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 (таблица 2).

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)

Таблица 2 – Основные клинические диагнозы и летальность при нейроинфекциях различной этиологии

Нозологическая форма	Количество пациентов		Летальность	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Бактериальные гнойные менингиты неуточненной этиологии	7	7,2	0	0
Бактериальные гнойные менингиты менингококковой этиологии	40	40,8	6	6,1
Бактериальные гнойные менингиты пневмококковой этиологии	8	8,2	3	3,1
Бактериальные гнойные менингиты, вызванные гемофильной палочкой	8	8,2	0	0
Менингоэнцефалит неуточненной бактериальной этиологии	2	2,0	0	0
Менингоэнцефалит неуточненной вирусной этиологии	8	8,2	1	1
Энцефалиты	25	25,5	0	0

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 (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика пациентов в зависимости от показателей церебральной оксиметрии

	Количество пациентов	Возраст	Количество летальных исходов
I группа (менее 10%)	85 (87%)	4,3±3,6	4
II группа (более 10%)	13(13%)	2,7±2,1	0

## 2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Мероприятия интенсивной терапии включали в себя:

- инвазивная ИВЛ с целью поддержания референсных значений напряжения углекислого газа в крови;
- седация (бензодиазепины, барбитуровая кома);
- поддержание среднего артериального давления на верхней границе возрастных референсных значений (42% пациентам проводилась лишь волевическая поддержка, 58% пациентов потребовали постоянной инфузии инотропных и вазопрессорных препаратов);
- поддержание осмолярности плазмы крови на верхней границе нормы (не ниже 270 – 280 мОсмоль/л);
- контроль баланса жидкости (отношение диуреза к введённому объёму не менее 70–80%);
- назначение осмодиуретиков (маннит, стартовая доза – 0,5 г/кг, затем 0,25 г/кг каждые 6 ч);
- противосудорожная терапия (по показаниям);
- этиотропная терапия в зависимости от выявленного возбудителя;
- энтеральное и парентеральное питание;
- профилактика тромботических осложнений (внутривенное введение гепарина в дозе 50–100 МЕ/кг/сутки под контролем коагулограммы);

У пациентов с генерализованной формой менингококковой инфекции при отсутствии эффекта от катехоламиновой поддержки к терапии добавляли гидрокортизона гемисукцинат в дозе 40 мг/кг в первый час лечения с последующим снижением до 20 мг/кг/сутки. При гипокоагуляции тяжелой степени проводили трансфузию свежезамороженной плазмы, при отсутствии эффекта от стандартной гемостатической терапии назначали рекомбинантные факторы свёртывания крови. При наличии полиорганной недостаточности в 13%

случаев применяли методы экстракорпоральной гемо коррекции (продленные процедуры гемофильтрации, гемодиализации, операции гемоперфузии с полимиксином при наличии показаний).

### 2.3 МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО, ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всем детям проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее в себя:

- Кардиореспираторный мониторинг (ЧСС, АД, частота дыхания, параметры ИВЛ, дыхательный объём, объём минутной вентиляции)
- Термометрию (периферическая температура в подмышечной впадине)
- Клинический анализ крови (гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов)
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, натрий, калий, кальций)
- Коагулограмму (активированное парциальное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена)
- Анализ газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови (рН, рO<sub>2</sub>, рСО<sub>2</sub>, НСО<sub>3</sub>, ВЕ, лактат)
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек
- Эхокардиографию (диаметр аорты, левого предсердия, состояние межжелудочковой и межпредсердной перегородок, аортального, митрального, трикуспидального и пульмонального клапанов, ударный объём, фракция выброса по Тейхольцу)
- Церебральную оксиметрию
- Идентификацию возбудителя нейроинфекции

- Нейросонографию с дуплексным сканированием сосудов головного мозга (рисунки 3 и 4).
- Оценку состояния диска зрительного нерва (рисунки 5 и 6)

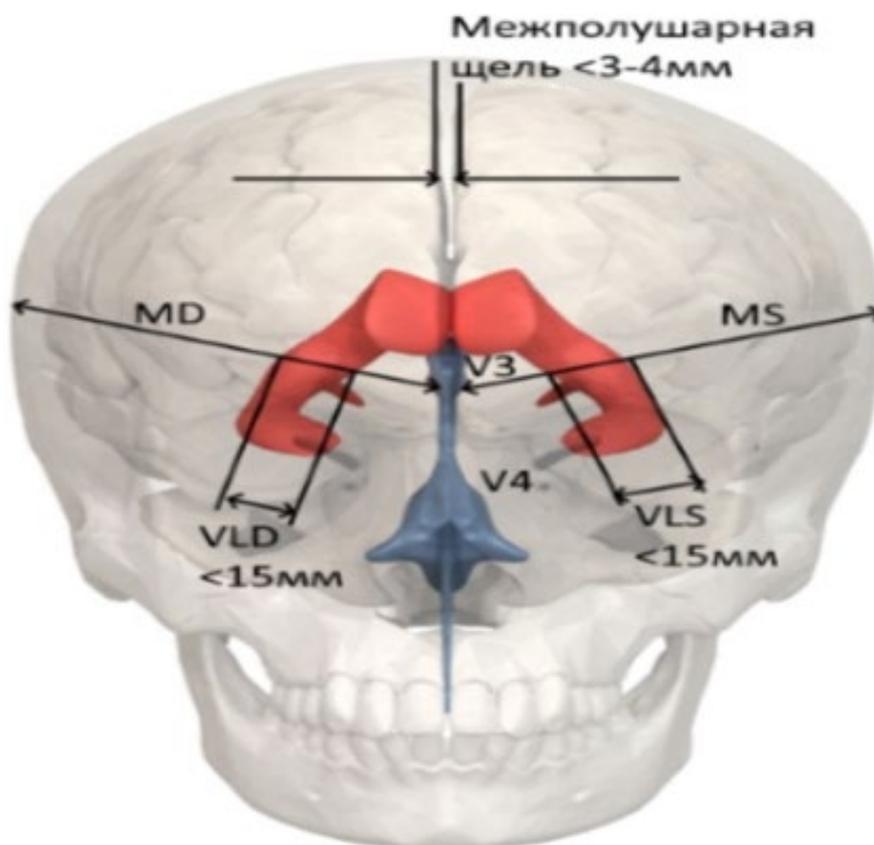


Рисунок 3 - Анатомические ориентиры при ультразвуковом исследовании головного мозга (*MD (MS)* – медиана *D (медиана S)* – измерение смещения срединных структур; *VLD, VLS* – тело бокового желудочка на уровне слияния сосудистых сплетений).

При ультразвуковом исследовании зрительного нерва использовали линейный датчик, при этом УЗ-фокус располагали на ретробульбарном пространстве, глубина сканирования – 5–8 см. Измерение диаметра оболочек зрительного нерва проводили на расстоянии 3 мм позади сетчатки с использованием электронного измерителя в качестве перпендикуляра к аксиальной проекции. Каждый зрительный нерв измеряли в двух проекциях: вертикальной и горизонтальной.

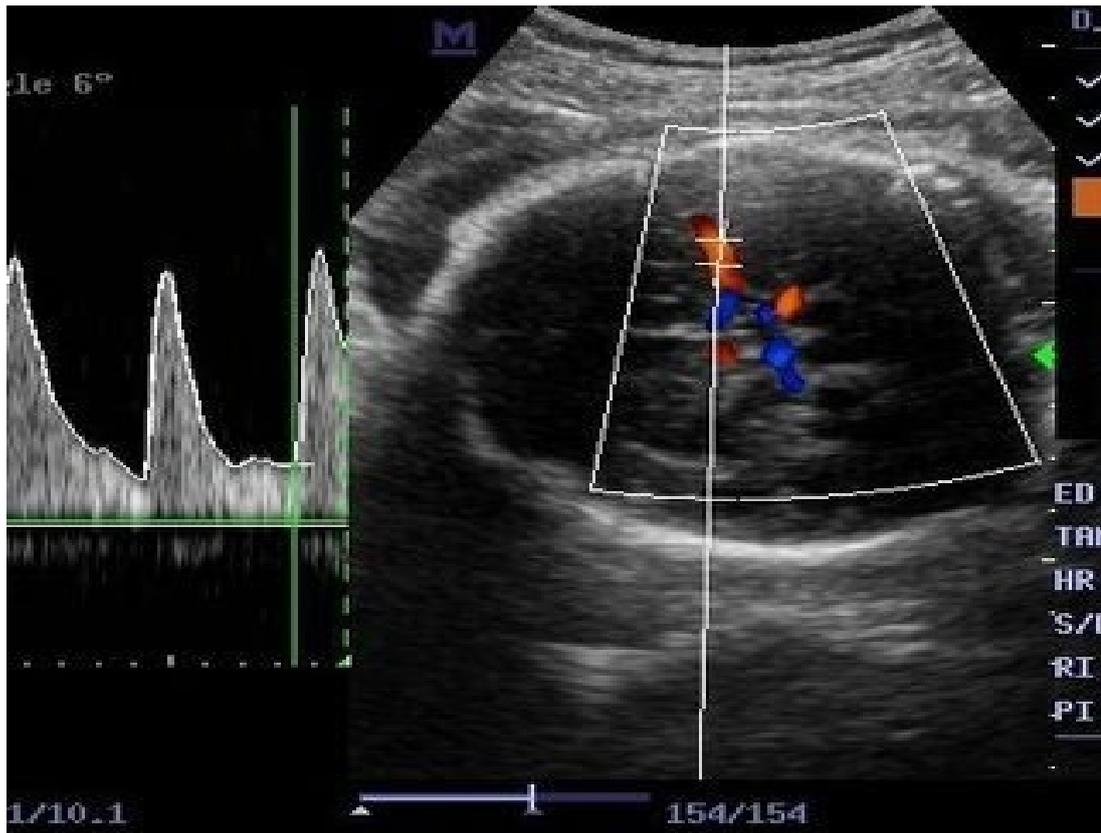


Рис. 4 - Определение скорости кровотока по средней мозговой артерии

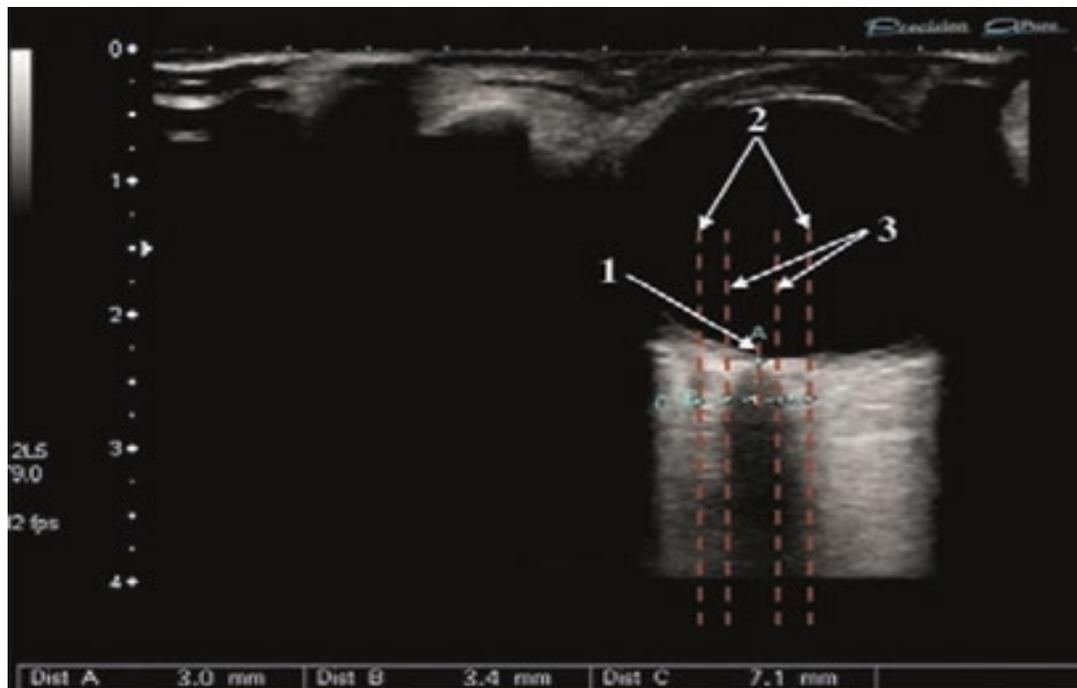


Рис. 5 - Визуализация зрительного нерва при ультразвуковом исследовании. 1 – точка в 3 мм позади сетчатки для оценки диаметра оболочки зрительного нерва; 2 – диаметр твердой мозговой оболочки зрительного нерва; 3 – диаметр зрительного нерва

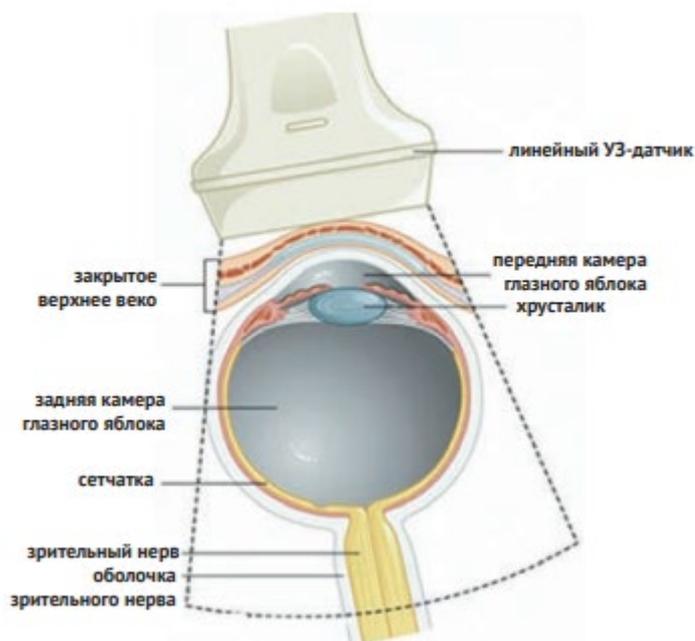


Рис. 6 - Схема ультразвукового исследования глазного яблока, структур зрительного нерва [24]

Кардиореспираторный мониторинг, включавший в себя оценку ЧСС, АД, ЧД, SpO<sub>2</sub> и ЭКГ проводили с помощью монитора Philips IntelliVue MP5 Philips Healthcare

Лабораторные исследования проводились в лаборатории отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

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 ( $P_{brO_2}$ ) оценивали с помощью церебрального оксиметра «INVOS™ 5100C Cerebral/SomaticOximeter» Medtronic.

Для оценки тяжести состояния пациентов и степени выраженности полиорганной дисфункции использовали оценочные системы PELOD, PELOD-2, pSOFA, PRISM3 [5].

#### 2.4 СТРУКТУРА ФОРМАЛИЗОВАННОЙ КАРТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 Microsoft Office (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.

- 1) Паспортные данные (фамилия, пол, возраст, масса тела, номер истории болезни, диагноз) – всего 7 характеристик;
- 2) Исход заболевания – дата поступления в ОРИТ, длительность лечения в ОРИТ, длительность ИВЛ, длительность стационарного лечения и исход) – всего 5 характеристик;
- 3) Клинический статус:
  - Центральная нервная система: уровень сознания по ШКГ, наличие фотореакции– всего 2 характеристики;
  - Сердечно-сосудистая система: ЧСС, систолическое и диастолическое АД, среднее АД, индекс Альговера-Бури, симптом «белого пятна»,– всего 6 характеристик;
  - Дыхательная система: характеристика спонтанного дыхания, сатурация гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке, индекс Горовица– всего 3 характеристики;

- Мочевыделительная система: почасовой темп диуреза, наличие отёков, – всего 2 характеристики;
- 4) Лабораторное обследование: концентрация гемоглобина, величина гематокрита, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови, концентрация глюкозы крови, уровень электролитов, общего белка, альбумина, показатели коагулограммы, концентрация лактата в сыворотке крови, показатели газов и кислотно-основного состояния крови, концентрация креатинина и мочевины в плазме крови – всего 22 характеристики;
- 5) Инструментальное обследование: измерение диаметра диска зрительного нерва с обеих сторон, электрокардиография, эхокардиография, нейросонография с дуплексным сканированием сосудов, мониторинг церебральной оксиметрии – всего 12 характеристик;
- 6) Мероприятия интенсивной терапии: характеристика инфузионно-трансфузионной терапии, респираторной и гемодинамической поддержки, методы экстракорпоральной гемокоррекции– всего 23 характеристики;
- 7) Оценка тяжести состояния и степени выраженности СПОН – всего 22 характеристики;

## 2.5 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  $\chi^2$ , при отличном от нормального – при помощи критерия Вилкоксона.

Для оценки дискриминационной значимости шкал использовали ROC-анализ. Результат представляли как значение площади под ROC-кривой,

построенной на значениях показателей чувствительности (Se) и специфичности (Sp) теста, с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Для анализа связи между признаками применялся ранговый корреляционный анализ (критерий Спирмена).

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.

## ГЛАВА 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 3.1 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ШКАЛ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Анализ показателей клинико-лабораторного статуса у детей с инфекциями центральной нервной системы при поступлении в ОРИТ выявил наличие синдрома полиорганной недостаточности у всех пациентов (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели клинико-лабораторного статуса при поступлении в ОРИТ

Показатель	Значение, $x \pm m$
Количество пациентов, абс.	98
Возраст, мес.	$3,6 \pm 2,5$
Оценка по шкале Глазго, баллы	$8,79 \pm 1,8$
Температура, °C	$37,5 \pm 0,88$
SpO <sub>2</sub> , %	$97,5 \pm 1,8$
Натрий, ммоль/л	$141 \pm 9,6$
Калий, ммоль/л	$3,8 \pm 0,6$
Кальций ионизированный, ммоль/л	$1,2 \pm 0,16$
Глюкоза, ммоль/л	$6,9 \pm 3,0$
pH	$7,2 \pm 0,15$
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$40,7 \pm 12,0$
Общий белок, г/л	$54,1 \pm 11,6$
Альбумин, г/л	$33,7 \pm 6,5$
Мочевина, ммоль/л	$5,6 \pm 5,5$
Креатинин, мкмоль/л	$51,3 \pm 34,1$
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	$54,1 \pm 58,2$
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	$29,2 \pm 44,1$
Диурез, мл/кг/ч	$3,9 \pm 2,4$
Международное нормализованное отношение	$1,9 \pm 2,4$
Активированное парциальное тромбиновое время, с	$31,3 \pm 16,3$
Фибриноген, г/л	$5,1 \pm 3,1$
Рассчитанный суточный объем жидкости, мл/сутки	$1200 \pm 447$
% от возрастной потребности в жидкости	$87,9 \pm 12,3$
Ударный объем, мл	$27,4 \pm 12,3$
Фракция выброса по Гейхольцу, %	$65,9 \pm 10,0$

В то же время лишь у 65% пациентов на первый план выходили нарушения неврологического статуса (оценка по шкале ком Глазго составила  $8,79 \pm 1,8$  балла). Кома по шкале Глазго была диагностирована у 71 пациента, у 4 детей

сознание было ясным. При оценке степени выраженности лихорадки было установлено, что наиболее часто выявлялось повышение температуры тела до субферильных значений (39%). Высокая лихорадка (повышение температуры тела до 41°C) отмечалась у 22% пациентов. Снижение температуры тела ниже нормы выявлено только у 9% детей. Средние показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления находились в пределах возрастных норм. У всех пациентов отмечалась тенденция к снижению среднего артериального давления, ближе к нижней границе нормы ( $62,1 \pm 12,9$  мм рт. ст.), у 32% пациентов этот параметр был ниже минимальных референсных значений (60 мм рт. ст.). У 30% детей отмечалась выраженная тахикардия (более 1,5 возрастной нормы), при этом 80% детей, у которых имела место выраженная тахикардия, были в возрасте 1–3 лет. У 48% пациентов по данным электрокардиографии были выявлены нарушения ритма сердца. Чаще всего регистрировались тахиаритмия (12%) и брадиаритмия (16%). Показатели ударного объёма и фракции выброса (по Тейхольц) также свидетельствовали о наличии синдрома малого сердечного выброса, при этом средние значения находились на нижней границе нормы ( $27,4 \pm 12,3$  мл и  $65,9 \pm 10,0\%$  соответственно). У 20% детей отмечалось значительное снижение фракции выброса (менее 60%). При оценке лабораторных показателей обращал на себя внимание широкий разброс большинства показателей, что, вероятнее всего, связано с различной этиологией нейроинфекций и различным возрастом пациентов. В клиническом анализе крови чаще всего выявляли лейкоцитоз (51%) и анемию (37%). Лейкопения была выявлена у 4 пациентов с менингококковой инфекцией, при этом у двух из них наступил летальный исход. Следует отметить, что средние значения данных параметров находились в пределах референсных значений. Электролитные нарушения в виде гипонатриемии и гипокалиемии отмечались в 17 и 25% случаев соответственно. Наиболее значимые отклонения отмечались в концентрации аспаратаминотрансферазы, при этом повышение было выявлено у 33% пациентов. У 8 пациентов оно превышало референсные показатели в три раза, что сопровождалось 50%-й летальностью. Лабораторные признаки ДВС-синдрома по

данным коагулограммы отмечались у 7% пациентов, при этом все они переносили генерализованные формы менингококковой инфекции.

При сопоставлении клинико-лабораторных показателей у пациентов с нейроинфекциями в зависимости от исхода статистически значимые отличия были выявлены только по двум параметрам (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели клинико-лабораторного статуса при поступлении в ОРИТ в зависимости от исхода

Показатель	Выжившие пациенты (n = 89)	Умершие пациенты (n = 9)	P
Оценка по шкале ком Глазго, баллы	8,8 ± 1,7	8,4 ± 2,8	0,73
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	69 ± 12	81,8 ± 19,2	0,20
Креатинин, мкмоль/л	50,4 ± 17,1	84,2 ± 48	0,13
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	241 ± 21,8	181 ± 6,8	0,02
Лейкоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	13,1 ± 6,5	10 ± 5,7	0,30
Тромбоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	225 ± 105	117 ± 91	0,01
Температура, °С	37,6 ± 0,84	37 ± 1,1	0,32
pH	7,3 ± 0,1	7,0 ± 0,2	0,07
Глюкоза, ммоль/л	6,6 ± 1,9	8,9 ± 4,2	0,25
Натрий, ммоль/л	139,8 ± 5,4	151,2 ± 14,1	0,07

Уменьшение количества тромбоцитов, свидетельствующее о тяжёлом, септическом течении нейроинфекции, чаще встречалось у пациентов с летальным исходом. Соотношение SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, как и уровень pH крови, отражающий выраженность метаболических нарушений при инфекционном процессе, также были значительно ниже у пациентов с летальным исходом.

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 6).

Таблица 6 – 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

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%). Среди пациентов с оценкой PELOD-2 <6 баллов летальность составила 4,0% (по сравнению с 8% у детей с оценкой >8,  $p < 0,001$ ). Для 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 ( $p < 0,005$ ). По результатам анализа чувствительности и специфичности указанных прогностических шкал можно увидеть значительные различия в грубом и скорректированном анализе ROC-кривых (таблица 7).

Таблица 7 – 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,  $p = 0,001$ ) (рисунок 7).

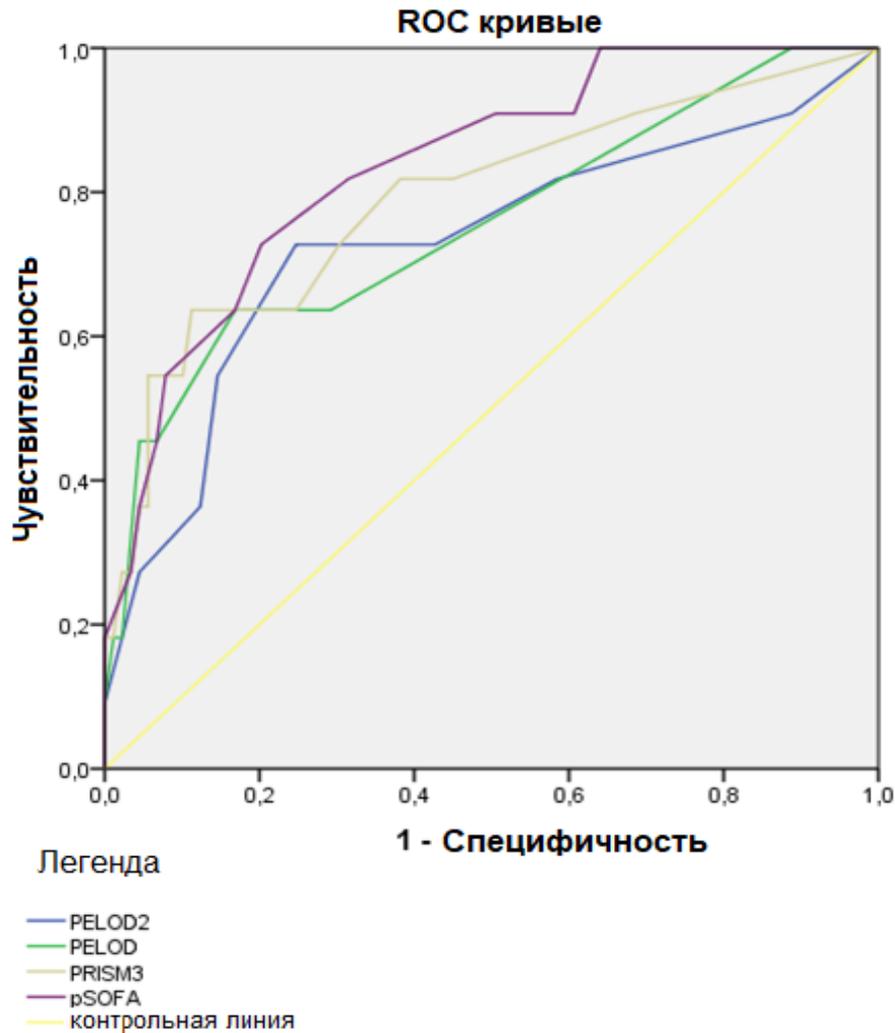


Рисунок 7 - Чувствительность и специфичность прогностических шкал для оценки риска летального исхода у детей с нейроинфекциями.

### 3.2 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 (таблица 8).

Таблица 8 – Частота полиорганной дисфункции у детей с нейроинфекциями при поступлении в ОРИТ

Полиорганная дисфункция	Всего		Выздоровление		Летальный исход	
	абс. число	%	абс. Число	%	абс. число	%
Острая церебральная дисфункция	91	91	82	19	9	100
Сердечно-сосудистая дисфункция	14	14	5	19	9	100
Острая дыхательная дисфункция	98	100	89	8	9	100
Острая почечная дисфункция	16	16	10	22	6	66
Дисфункция системы крови	16	16	8	0	8	88
Отсутствие дисфункции	0	0	0	0	0	0

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 (рисунок 8).

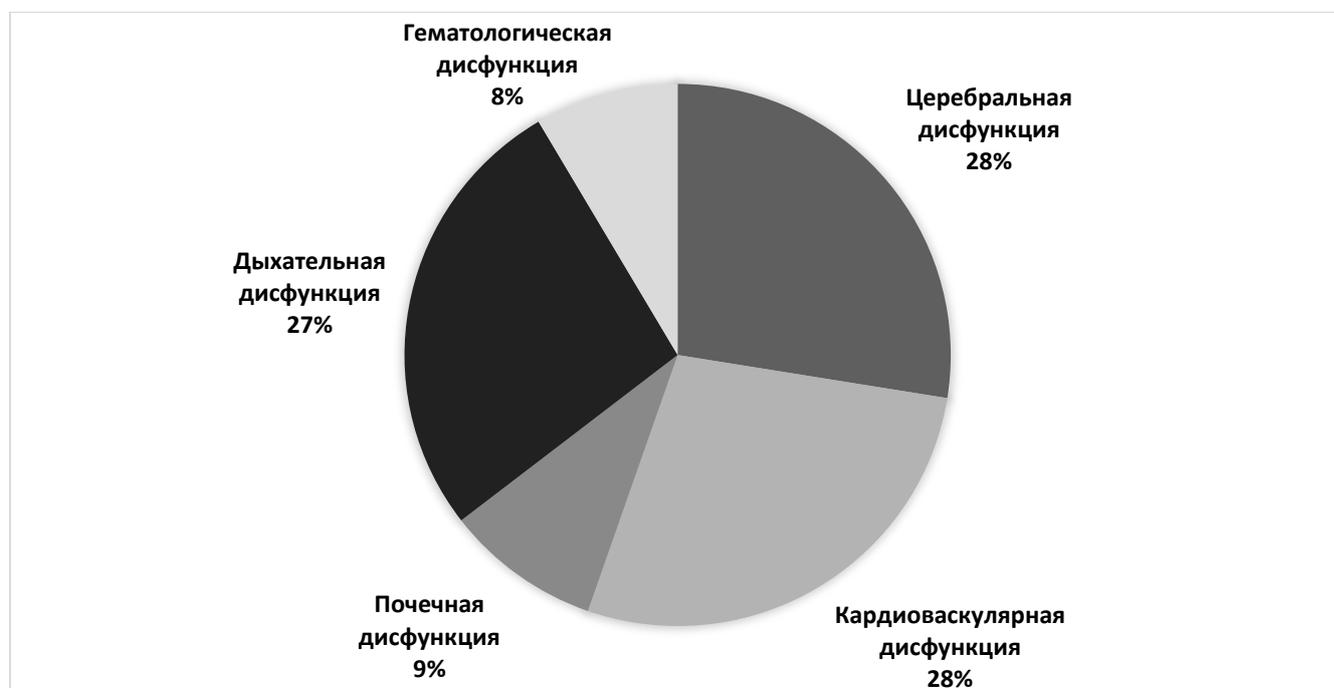


Рисунок 8 - Степень вовлечённости систем внутренних органов в структуре синдрома полиорганной дисфункции у детей с тяжёлым течением инфекций ЦНС

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 (рисунок 9).

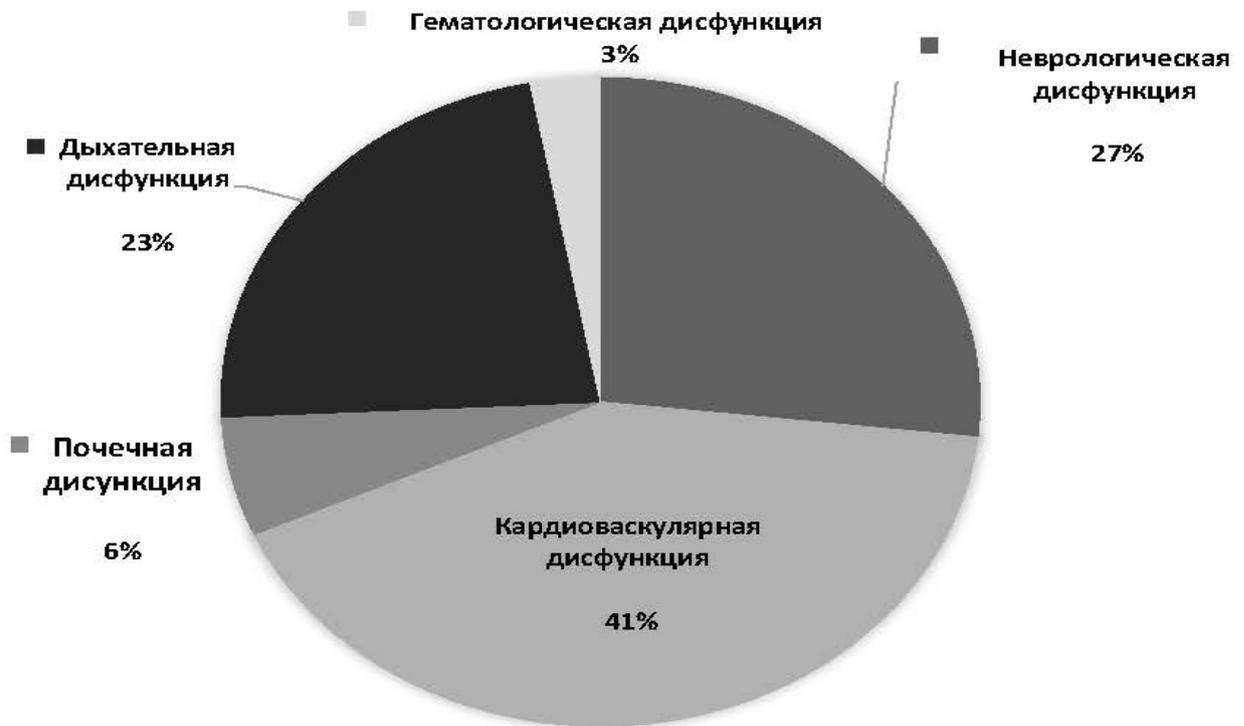


Рисунок 9 - Структура полиорганной дисфункции у пациентов с летальным исходом.

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 (таблица 9).

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.

Особенности гемодинамического профиля в зависимости от оценки по шкале pSOFA представлены в таблице 10.

Таблица 9 – Частота поражения систем органов в зависимости от сроков лечения в ОРИТ

Органная дисфункция	Всего		Выздоровление		Смерть	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 <sup>-е</sup> сутки лечения в ОРИТ						
Церебральная недостаточность	91	91	82	92	9	100
Кардиоваскулярная дисфункция	14	14	5	6	9	100
Дисфункция почек	16	16	10	11	6	66
Дыхательная недостаточность	98	100	89	100	9	100
Дисфункция системы крови	16	16	8	9	8	88
Отсутствие дисфункции	0	0	0	0	0	0
3 <sup>-и</sup> сутки лечения в ОРИТ						
Церебральная недостаточность	14	14	12	13	2	100
Кардиоваскулярная дисфункция	25	26	23	26	2	100
Дисфункция почек	16	16	14	16	2	100
Дыхательная недостаточность	16	16	14	16	2	100
Дисфункция системы крови	5	5	3	3	2	100
Отсутствие дисфункции	22	23	22	25	0	0
5 <sup>-е</sup> сутки лечения в ОРИТ						
Церебральная недостаточность	7	7	6	7	1	100
Кардиоваскулярная дисфункция	15	16	14	16	1	100
Дисфункция почек	11	11	10	11	1	100
Дыхательная недостаточность	6	6	5	6	1	100
Дисфункция системы крови	3	3	2	2	1	100
Отсутствие дисфункции	56	57	56	63	0	0

Таблица 10 – Особенности гемодинамического профиля в зависимости от оценки по шкале pSOFA

Показатели	I группа	II группа	III группа
Систолическое АД, ммрт.ст.	102,6 ± 12,2	89,2 ± 16,3	82,6 ± 22,1
Диастолическое АД, ммрт.ст.	61,1 ± 11,3	51,1 ± 15,7	43,6 ± 19,5
Среднее АД, ммрт.ст.	72,6 ± 11,0	61,6 ± 15,8	56,9 ± 20,5
ЧСС, ударов в минуту	126,1 ± 31,6	132,8 ± 36,0	159,2 ± 36,6
Фракция выброса по Тейхольцу, %	67,9 ± 8,6	66,0 ± 10,6	62,3 ± 11,9 <b>p = 0,012*</b>
Ударный объём, мл	29,3 ± 14,1	22,9 ± 8,4	21,6 ± 12,8 <b>p = 0,005*</b>

Во всех трёх группах, независимо от оценки по шкале pSOFA на момент поступления в ОРИТ отмечалось увеличение ЧСС, однако в III группе оно было более выраженным, хотя это и не явилось статистически значимым. Максимально выраженные изменения имели место в III группе в виде снижения ударного объёма (21,6 мл) и фракции выброса по Тейхольцу (62,3 л/мин), при этом

различия были статистически значимыми по сравнению с показателями первой группы.

Статистически значимые различия показателей гемодинамики в зависимости от исхода тяжёлых инфекций ЦНС у детей представлены в таблице 11.

Таблица 11 – 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

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.

С помощью корреляционного анализа выявлены зависимости между оценкой по шкале pSOFA и показателями гемодинамического профиля в зависимости от возраста пациента (таблица 12).

Таблица 12 – Корреляционные зависимости между показателями гемодинамики и оценкой по шкале pSOFA в зависимости от возраста

Показатели гемодинамики	Возрастные группы			
	до года	1-3 года	4-7 лет	7-17 лет
Систолическое АД, мм рт. ст.	- 0,098 p = 0,07	-0,250 p = 0,06	-0,076 p = 0,078	-0,235 p = 0,08
Диастолическое АД, мм рт. ст.	-0,007 p = 0,09	-0,156 p = 0,087	-0,166 p = 0,11	-0,249 p = 0,1
Среднее АД, мм рт. ст.	-0,040 p = 0,12	-0,198 p = 0,16	-0,141 p = 0,09	-0,250 p = 0,12
ЧСС, ударов в минуту	0,0856 p = 0,08	0,0985 p = 0,075	0,144 p = 0,08	<b>0,722</b> <b>p = 0,009</b>
Фракция выброса по Тейхольцу, %	<b>-0,354</b> <b>p = 0,013</b>	<b>-0,293</b> <b>p = 0,011</b>	<b>-0,394</b> <b>p = 0,012</b>	<b>-0,41</b> <b>p = 0,008</b>
Ударный объём, мл	-0,583 p = 0,063	-0,719 p = 0,061	-0,529 p = 0,074	<b>-0,746</b> <b>p = 0,008</b>

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 ( $R = -0,746$ ;  $p = 0,008$ ).

Полученные результаты позволяют говорить о высокой клинической значимости показателей ЧСС, ударного объёма и фракции выброса при прогнозировании исхода тяжёлых инфекций центральной нервной системы у детей, независимо от возраста.

### 3.3 ПОКАЗАТЕЛИ ГАЗОВОГО СОСТАВА И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ

Анализ показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови в зависимости от исхода заболевания представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови у детей с тяжёлыми инфекциями центральной нервной системы в зависимости от исхода

Показатель	Выздоровление	Летальный исход	p
pH	$7,33 \pm 0,11$	$7,08 \pm 0,30$	$>0,05$
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$40,44 \pm 10,69$	$44,50 \pm 24,21$	$>0,05$
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$52,34 \pm 31,73$	$47,33 \pm 12,27$	$>0,05$
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	$20,91 \pm 5,69$	$16,25 \pm 4,19$	$>0,05$
BE, ммоль/л	$[-4,71] \pm 5,96$	$[-10,6] \pm 6,27$	$>0,05$
Лактат, ммоль/л	$2,56 \pm 2,58$	$2,09 \pm 2,17$	$>0,05$
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	$241,48 \pm 40,16$	$181,82 \pm 71,67$	$<0,05$
Длительность ИВЛ, сутки	$6,53 \pm 3,86$	$2,09 \pm 2,17$	$<0,05$

При поступлении в ОРИТ существенных различий в показателях газового состава и кислотно-основного состояния выявлено не было за исключением отношения SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, которое у пациентов с летальным исходом было на 25% ниже по сравнению с показателями детей с благоприятным исходом заболевания, что явилось статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание, что продолжительность ИВЛ также была статистически значимо меньше при летальном исходе ( $p < 0,05$ ), что

свидетельствует о крайне тяжёлом состоянии пациентов и их гибели в первые несколько суток после поступления в стационар.

### 3.4 ОЦЕНКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ И СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатели церебральной перфузии в зависимости от исхода заболевания представлены в таблице 14. В большинстве случаев статистически значимых различий между группами выявлено не было. Единственным показателем, имеющим прогностическое значение, является индекс резистентности средней мозговой артерии, который был значительно выше у умерших пациентов, что явилось статистически значимым –  $p < 0,05$  (рисунок 10).

Таблица 14 – Показатели церебральной перфузии в зависимости от исхода заболевания

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

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.

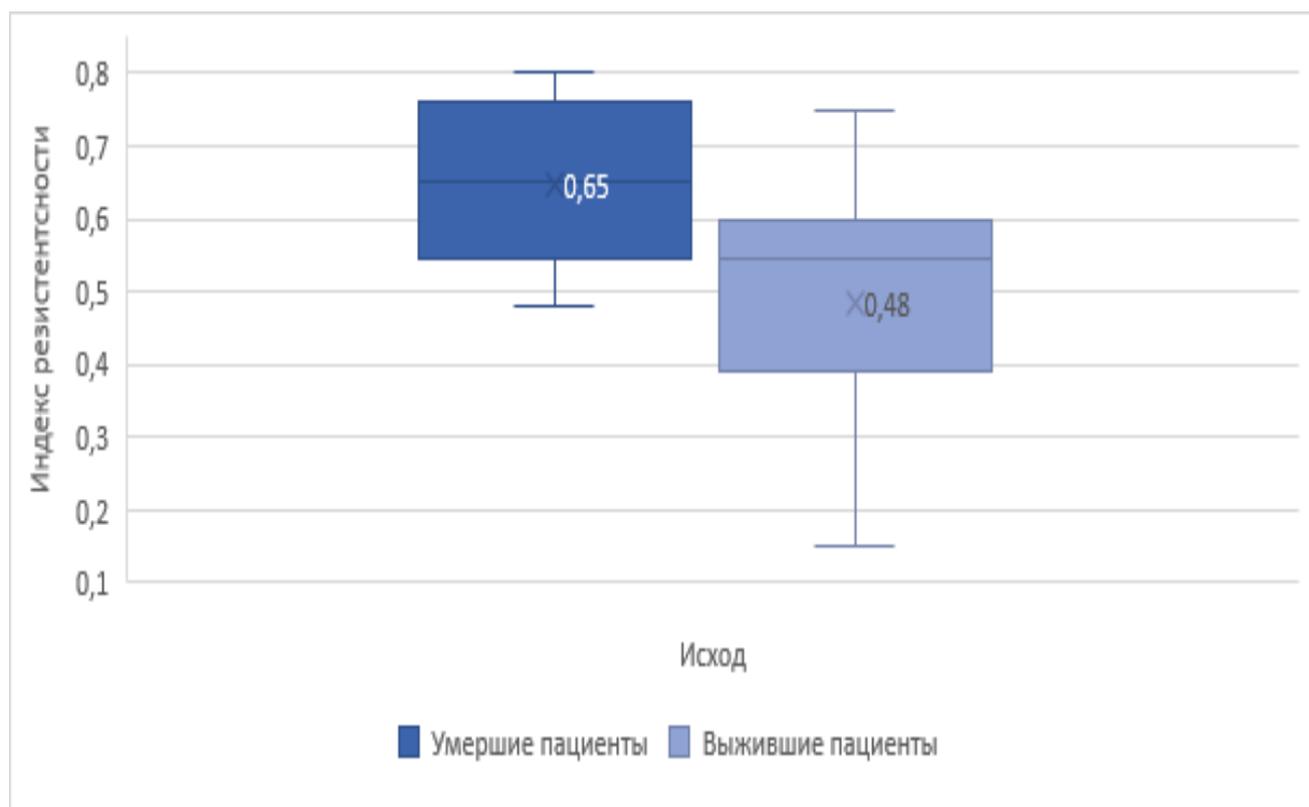


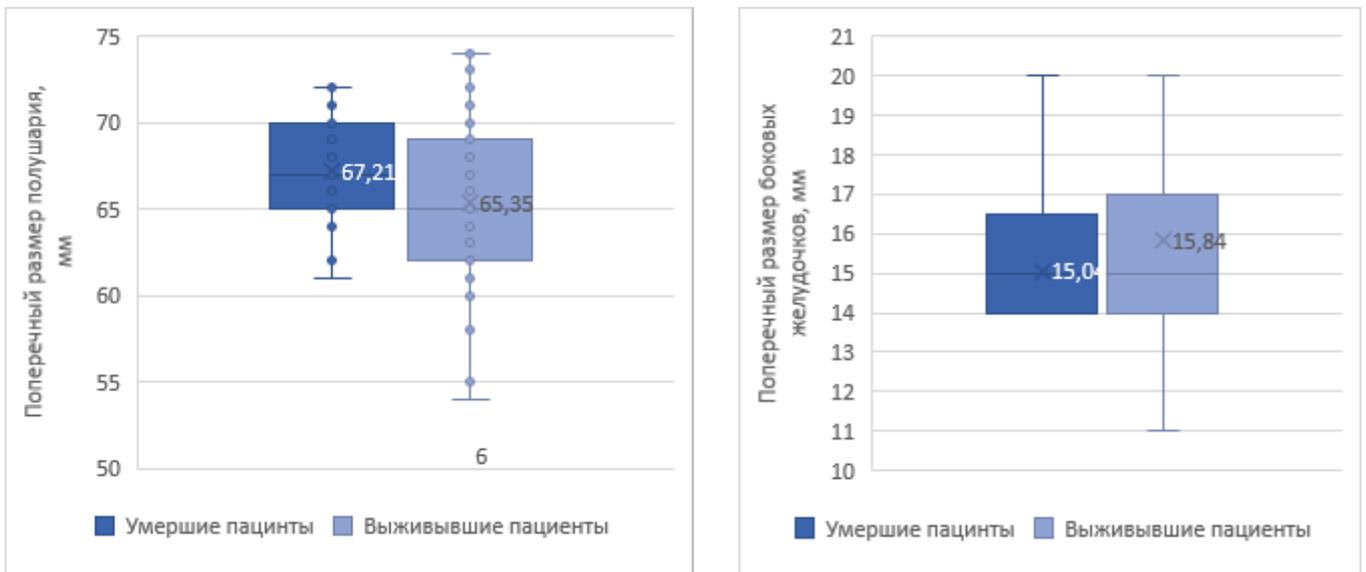
Рисунок 10 - Индекс резистентности в зависимости от исхода

При оценке поперечных размеров больших полушарий и боковых желудочков у всех пациентов к пятым суткам лечения в ОРИТ отмечена положительная динамика оцениваемых показателей, при этом на третьи сутки лечения выявлены статистически значимые различия по сравнению с данными при поступлении в стационар. Поперечные размеры больших полушарий в динамике уменьшаются, за счёт уменьшения отёка вещества головного мозга, в то время как размеры боковых желудочков увеличиваются, причём динамика наиболее заметна в первые трое суток (таблица 15).

Таблица 15 – Размеры больших полушарий и боковых желудочков

Структура головного мозга	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Поперечный размер правого полушария, мм	65,13 ± 7,37	64,43 ± 4,20 <sup>a</sup>	63,00 ± 8,17
Поперечный размер левого полушария, мм	66,06 ± 4,29	63,82 ± 7,93 <sup>a</sup>	63,94 ± 3,67
Поперечный размер правого бокового желудочка, мм	15,69 ± 2,35	17,23 ± 2,50 <sup>a</sup>	17,38 ± 2,42
Поперечный размер левого бокового желудочка, мм	15,97 ± 2,44	17,48 ± 2,90 <sup>a</sup>	17,81 ± 2,71

Статистически значимые различия размеров больших полушарий и боковых желудочков в зависимости от исхода отсутствовали (рисунок 11).



А – Размеры больших полушарий

Б – Размеры боковых желудочков

Рисунок 11 - Размеры больших полушарий и боковых желудочков головного мозга в зависимости от исхода

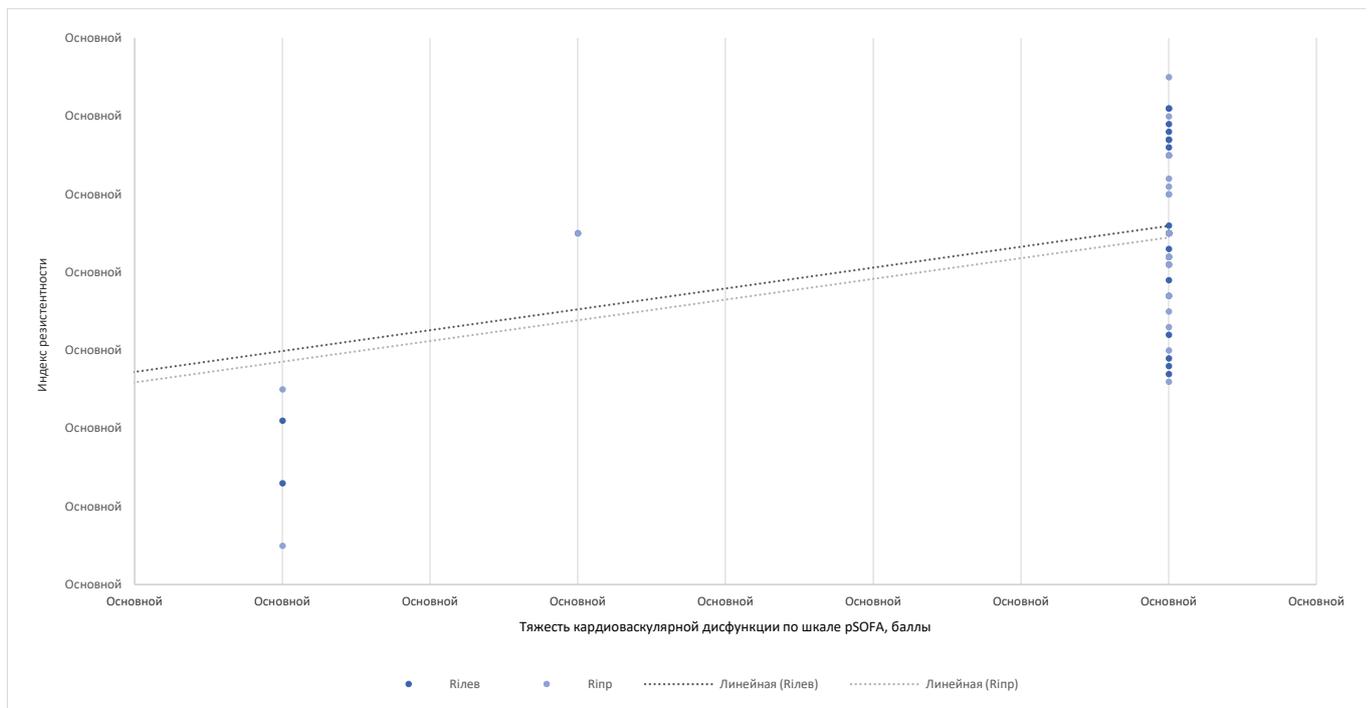


Рисунок 12 - Корреляционная зависимость между степенью тяжести кардиоваскулярной дисфункции по шкале pSOFA и индексом резистентности средней мозговой артерии.

Установлена сильная положительная корреляция между степенью тяжести кардиоваскулярной дисфункции индексом резистентности средней мозговой артерии –  $R = 0,61$ ;  $p < 0,005$  (рисунок 12).

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 –  $R = 0,81$ ;  $p < 0,005$  (рисунок 13).

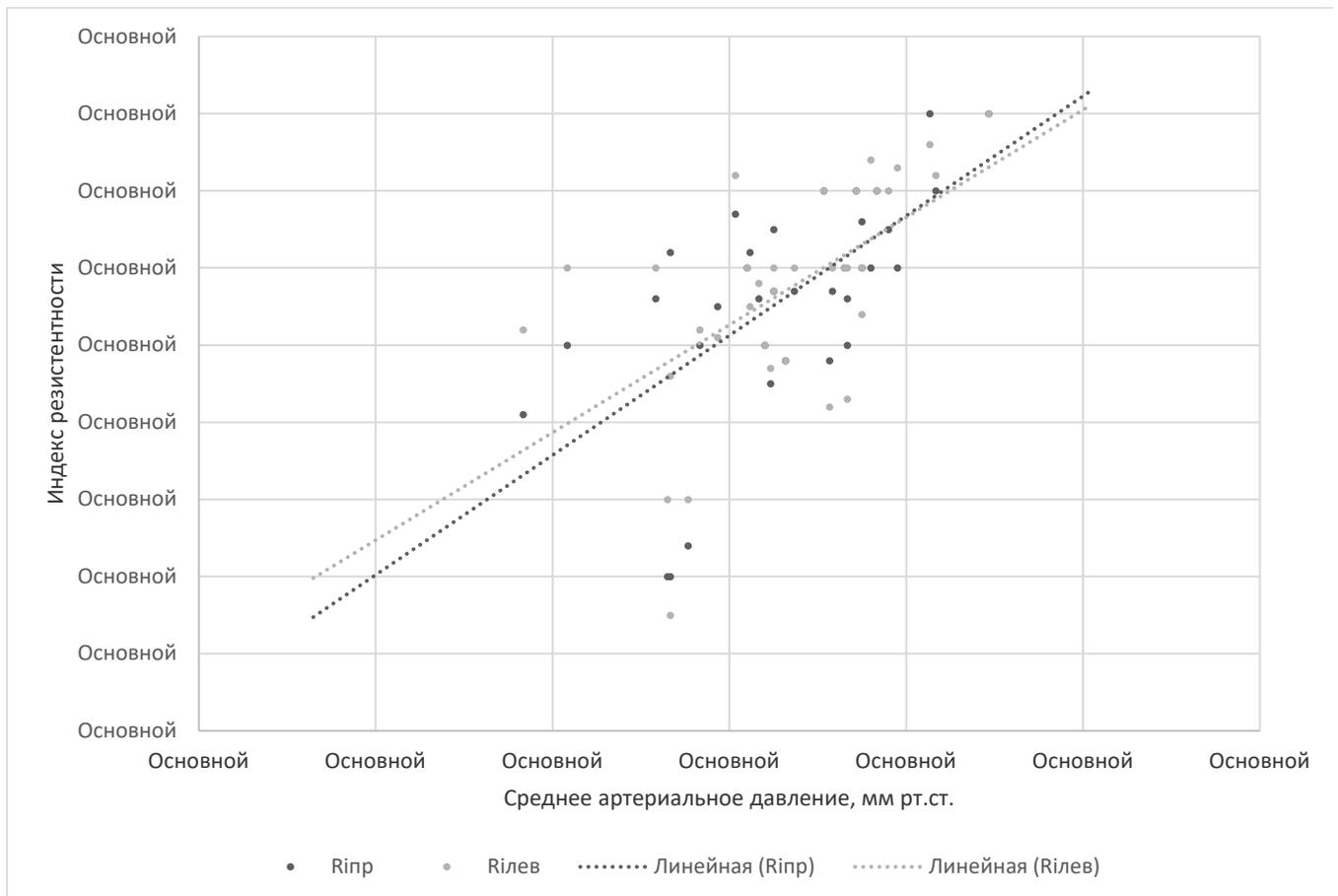


Рисунок 13 - Корреляционная зависимость между индексом резистентности средней мозговой артерии и средним артериальным давлением.

Поскольку на выраженность вазоспазма также влияет системная гемодинамика, одной из задач исследования было выявить оптимальный показатель среднего артериального давления у пациентов, нуждающихся в гемодинамической поддержке с целью улучшения церебральной перфузии и устранения внутричерепной гипертензии.

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.

На рис. 14 продемонстрировано, 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.

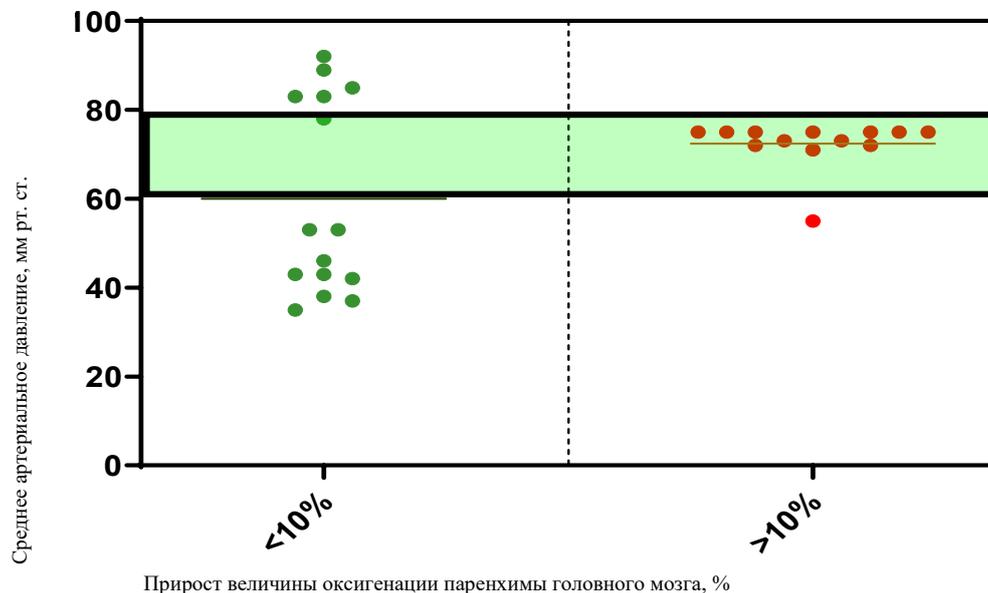


Рисунок 14 - Оптимальный уровень среднего артериального давления по данным церебральной оксиметрии у пациентов с внутричерепной гипертензией.

### 3.5 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ИНФЕКЦИЙ ЦНС У ДЕТЕЙ

Для выявления наиболее значимых предикторов неблагоприятного исхода тяжёлых инфекций ЦНС у детей были сопоставлены клиничко-лабораторные показатели и данные инструментального обследования в первые сутки лечения в ОРИТ (таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика клиничко-лабораторных признаков в зависимости от исхода

Показатель	Выздоровление	Летальный исход	p
Возраст, лет	3,28 ± 2,1	4,60 ± 2,1	>0,05
Оценка по шкале комы Глазго, баллы	9,25 ± 0,53	7,5 ± 1,06	< 0,05
Частота сердечных сокращений, ударов в минуту	133,45 ± 7,17	158,0 ± 30,60	> 0,05
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	95,95 ± 16,92	85,30 ± 16,92	> 0,05
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	56,16 ± 3,27	48,60 ± 12,66	> 0,05
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	69,42 ± 3,13	60,83 ± 13,92	= 0,05
SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	236,27 ± 9,75	150,0 ± 32,67	< 0,05
Количество тромбоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л	237,55 ± 32,77	104,9 ± 68,31	p = 0,01
Напряжение кислорода в веществе головного мозга, %	88,5 ± 6,5	84,2 ± 10,3	> 0,05
Фракция выброса, %	66,71 ± 2,00	59,0 ± 2,99	p = 0,01
Объем инфузионной терапии от возрастной потребности, %	80,5 ± 6,78	86,53 ± 8,79	> 0,05
Катехоламиновый индекс	5 (0-24)	112,5 (71,25-115)	< 0,05
Гемоглобин, г/л	98,8 ± 3,45	108,64 ± 5,41	> 0,05
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	17,17 ± 2,87	12,1 ± 3,12	> 0,05
Натрий, ммоль/л	143,4 ± 4,36	139,91 ± 5,42	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,161 ± 1,13	6,93 ± 2,56	> 0,05
Креатинин, мкмоль/л	61,34 ± 5,48	53,55 ± 7,51	> 0,05
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	42,33 ± 3,24	28,56 ± 4,12	> 0,05
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	50,12 ± 3,48	47,82 ± 4,23	> 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 индекса Горовица. Выраженность других оцениваемых симптомов также не оказывала влияния на риск неблагоприятных исходов.

Среди лабораторных показателей наиболее значимые различия между подгруппами наблюдались при анализе результатов гемограммы: тромбоцитопения чаще выявлялась у детей летальной группы. Среди показателей инструментального исследования, напряжение кислорода в паренхиме головного мозга, которое, на первый взгляд должно чётко отражать тяжесть состояния пациентов с нейроинфекциями, в сравниваемых группах не показали статистически достоверной модели прогноза. Наибольшую прогностическую значимость продемонстрировала фракция выброса по Тейхольцу. Был проведён анализ таблиц сопряжённости методом  $\chi^2$  Пирсона (таблица 17).

Таблица 17 – Определение достоверности предикторов методом  $\chi^2$  Пирсона

Параметр	Выздоровление (n = 89)		Летальный исход (n = 9)		P
	N	%	n	%	
Систолическое артериальное давление вне возрастной нормы	60	68,2	7	70,0	0,9
Диастолическое артериальное давление вне возрастной нормы	61	69,3	7	70,0	0,96
Среднее артериальное давление вне диапазона 55-77 мм рт ст.	62	70,5	2	20,0	0,0015
Частота сердечных сокращений вне возрастной нормы	34	38,6	2	20,0	0,25
Количество тромбоцитов $<117 \times 10^9/\text{л}$	55	62,5	2	20,0	0,01
Объем инфузионной поддержки менее 80% от потребности	49	55,7	8	80,0	0,14
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
Гемоглобин $<115 \text{ г/л}$	77	87,5	8	80,0	0,51
Количество лейкоцитов вне возрастной нормы	59	67,0	5	50,0	0,28
Гипо или гипернатриемия	79	89,8	6	60,0	0,008
Гипогликемия ( $<2,2 \text{ ммоль/л}$ )	30	34,1	4	40,0	0,71
Креатинин вне возрастной нормы	54	61,4	6	60,0	0,93
Аланинаминотрансфераза вне возрастной нормы	82	93,2	9	90,0	0,71
Аспартатаминотрансфераза вне возрастной нормы	61	69,3	6	60,0	0,54

Значимость факторов для прогнозирования неблагоприятного исхода тяжёлых инфекций ЦНС у детей, представлена на рисунке 15.

Сопоставление данных клинико-лабораторного и инструментального обследования в зависимости от исхода без учёта этиологии возбудителя позволило выявить универсальные предикторы неблагоприятного исхода у детей с тяжёлыми инфекциями центральной нервной системы.

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.

Несмотря на наличие ряда факторов, значительно увеличивающих вероятность неблагоприятного исхода при нейроинфекциях у детей, точно оценить вероятность летального исхода на основании только одного параметра не удалось, что послужило основанием для создания математической модели прогноза.

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 18).

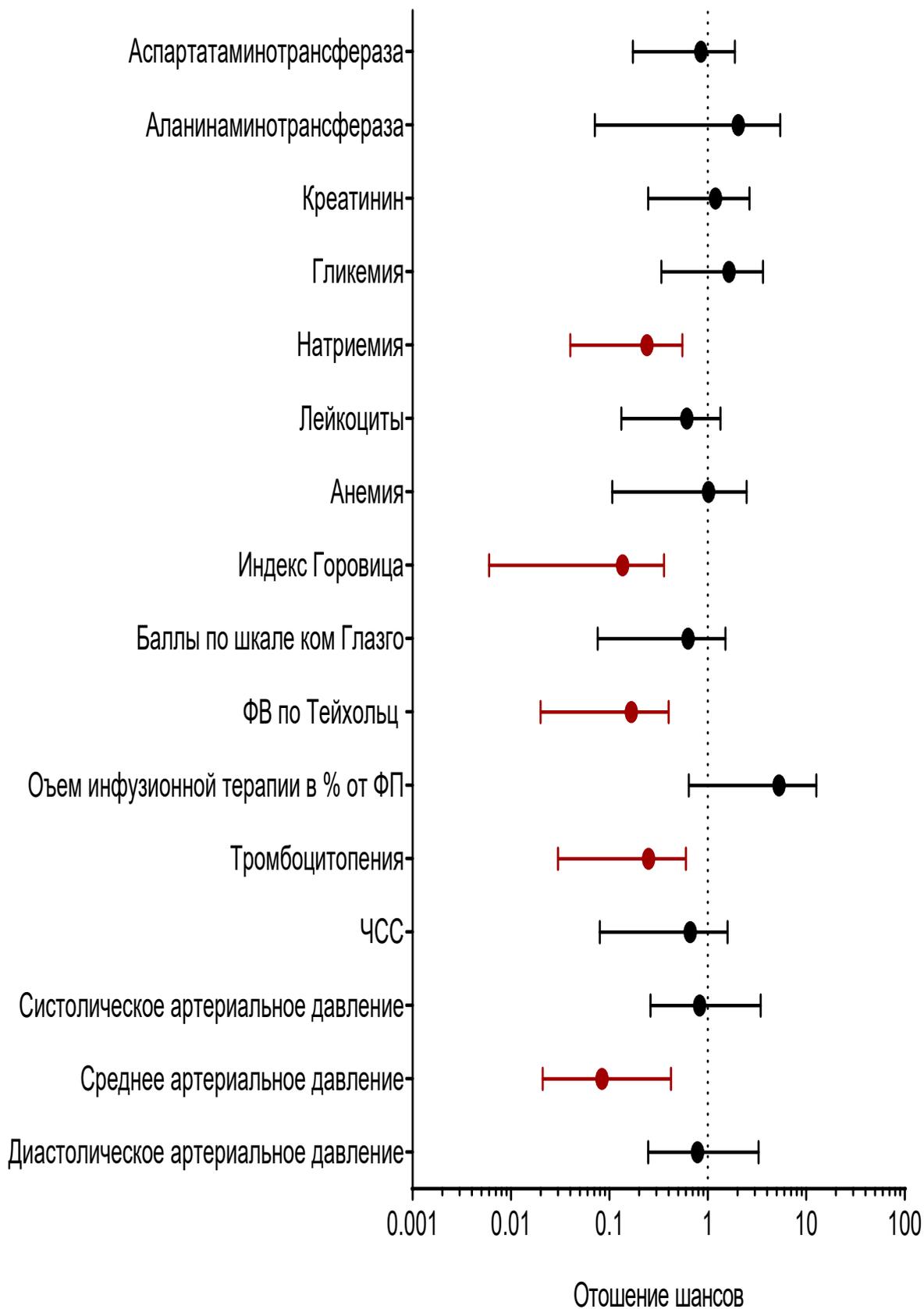


Рисунок 15 - Значимость факторов при прогнозировании неблагоприятного исхода инфекций ЦНС у детей

Таблица 18 – Признаки, включённые в модель прогнозирования неблагоприятного исхода тяжёлых инфекций у детей

Наименование признаков	Обозначение	Коэффициенты		P
		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	–

Для оценки вероятности неблагоприятного исхода рассчитывали показатели линейных дискриминантных функций ЛДФ<sub>1</sub> (выжившие пациенты) и ЛДФ<sub>2</sub> (умершие пациенты).

На основании сравнения значений ЛДФ<sub>1</sub> и ЛДФ<sub>2</sub> прогнозировали развитие неблагоприятного исхода нейроинфекций у детей, в случае, если ЛДФ<sub>2</sub> > ЛДФ<sub>1</sub>.

$$\text{ЛДФ}_1 = -58,06 + 2,56X_1 + 0,78X_2 + 1,73X_3 + 0,0004X_4 + 0,18X_5$$

$$\text{ЛДФ}_2 = -36,68 + 2,75X_1 + 0,68X_2 + 1,58X_3 - 0,0068X_4 + 0,1X_5,$$

Все признаки разработанной модели имели достаточный уровень значимости. Модель обладает классификационной способностью в среднем 97,95 (таблица 19).

Таблица 19 – Оценка эффективности модели

Наблюдавшиеся	Исходы			Прогнозируемая вероятность исходов
	Прогнозируемые			
	Выжившие пациенты	Умершие пациенты	Всего детей	
Выжившие пациенты	87	1	88	98,86364
Умершие пациенты	1	9	10	90,00000
Всего в прогнозе	88	10	98	97,95918

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 16).

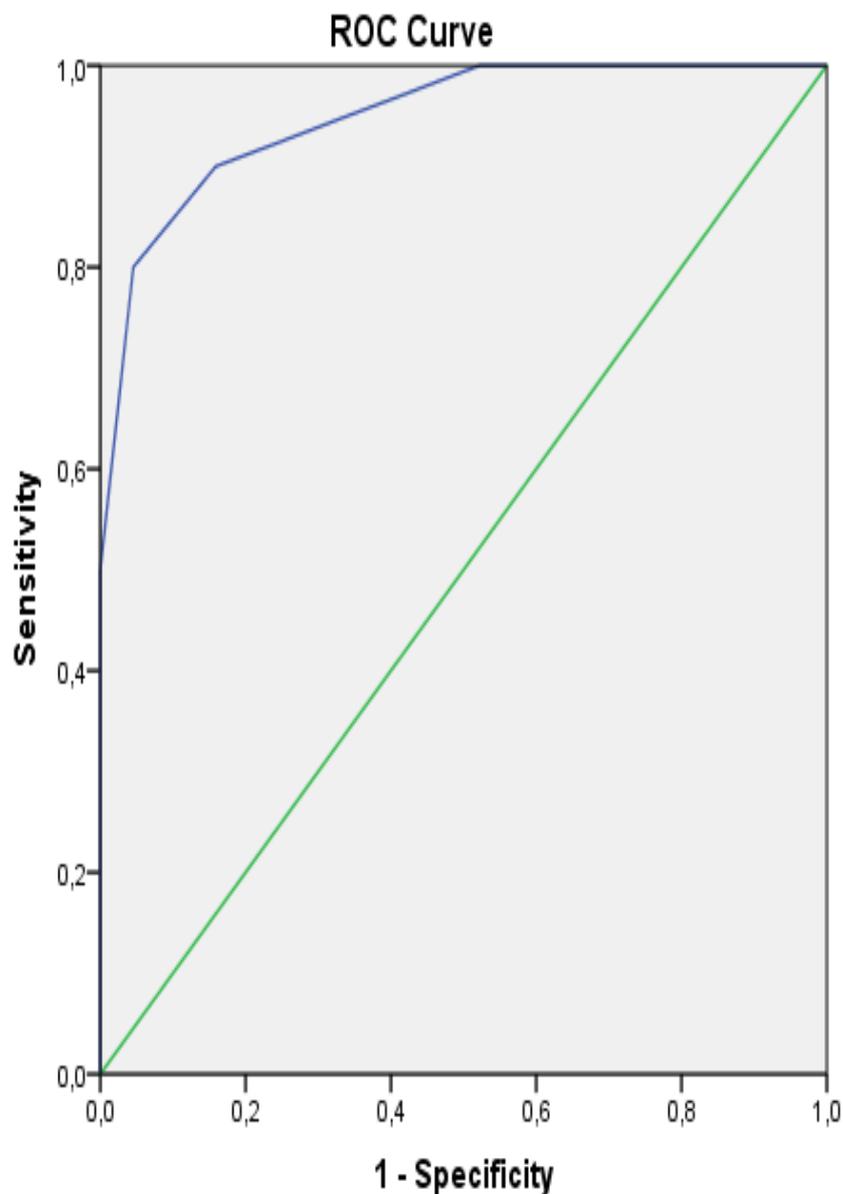


Рисунок 16 - ROC-кривая, отражающая значимость прогностической модели ( $AUC - 0,949$ ).

С целью демонстрации эффективности предлагаемой математической модели прогнозирования исхода тяжёлых инфекций ЦНС у детей приводим клинические случаи с благоприятным и летальным исходом заболевания:

Клинический случай №1:

Девочка 8 лет 4 месяцев переведена в ОРИТ ФГБУ «ДНКЦИБ» ФМБА России в первые сутки заболевания из другого стационара с диагнозом:

генерализованная фульминантная менингококковая инфекция (менингококкцемия, бактериальный гнойный менингит), осложненная декомпенсированным септическим шоком, синдромом полиорганной недостаточности (отёк головного мозга, синдром внутричерепной гипертензии, дыхательная недостаточность III степени, сердечно-сосудистая недостаточность III степени, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, III стадия, синдром Уотерхауса-Фридериксена).

Из анамнеза известно, что заболела остро, отмечалось повышение температуры тела до  $39,5^{\circ}\text{C}$ , на фоне приёма нурофенаснизилась до нормальных значений, однако в течение дня она вновь повышалась до фебрильных цифр, в связи с чем ребёнку давали нурофен и ибупрофен. Осмотрена семейным врачом, рекомендована госпитализация. Родители самостоятельно доставили ребенка в приёмное отделение, откуда незамедлительно переведён в ОРИТ в крайне тяжёлом состоянии. При поступлении выявлена геморрагическая звездчатая сыпь по всему телу, угнетение сознания до уровня сомноленции (оценка по шкале комы Глазго 11-12 баллов). В ОРИТ начата инфузионная (500мл), антибактериальная (цефтриаксон, 1,0 г), гормональная терапия (преднизолон, 240 мг). В связи с прогрессированием острой церебральной и сердечно-сосудистой недостаточности выполнена интубация трахеи, начата инвазивная искусственная вентиляция лёгких на фоне тотальной внутривенной анестезии. С целью коррекции гемодинамических нарушений начата постоянная инфузия норадреналина гидротартрата.

Для дальнейшего лечения переведена в ФГБУ «Детский научный клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России.

При поступлении в ОРИТ ФГБУ «ДНКЦИБ» ФМБА России состояние крайне тяжёлое. Температура субфебрильная. Сознание медикаментозно угнетено на фоне постоянной инфузии тиопентала-натрия ( $1,5 \text{ мг/кг/час}$ ), фракционных болюсных введений реланиума ( $0,5 \text{ мг/кг}$ ), фентанила ( $2 \text{ мкг/кг}$ ). Фотореакция вялая. Обильная геморрагическая сыпь по всему телу с участками некрозов.

Отмечаются выраженные нарушения микроциркуляции, время наполнения капилляров 5 с. Гемодинамика нестабильная, поддерживается постоянной инфузией норадреналина (0,5 мкг/кг/минуту), добутамина (15 мкг/кг/минуту), гидрокортизона. Частота сердечных сокращений 159/минуту; АД = 78-83/46-52 (57-64) мм рт. ст. Дыхание с респираторной поддержкой, ИВЛ с физиологическими возрастными параметрами,  $SpO_2/FiO_2 = 100/0,3 = 333$ . По газовому составу и кислотно-основному состоянию венозной крови отмечается умеренная гиперкапния, нормоксемия ( $pH = 7,33$ ;  $pCO_2 = 58,4$  мм рт. ст.;  $pO_2 = 66$  мм рт. ст.;  $HCO_3 = 23,8$  ммоль/л;  $BE = -9$  ммоль/л;  $svO_2 = 81\%$ ). Печень +1,5 см из-под края рёберной дуги. Почасовой темп диуреза 1,2 мл/кг/час.

В клиническом анализе крови умеренно выраженный лейкоцитоз ( $L = 11,3 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения ( $Tr = 128 \times 10^9$ /л). Концентрация С-реактивного белка в плазме крови 46 мг/л; показатели функции печени и почек в пределах возрастных референсных значений.

В связи с тяжестью течения заболевания и высокой вероятностью летального исхода сразу после поступления в стационар принято решение о проведении экстракорпоральной гемокоррекции – продлённой вено-венозной гемодиализации.

С помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией из крови и ликвора на шестой день лечения в стационаре выделен генетический материал *Neisseria meningitidis*. По данным эхокардиографии фракция выброса по Тейхольцу составила 62%, ударный объём 23 мл. Диаметр диска зрительного нерва слева и справа был равен 5,6 и 5,7 мм соответственно.

С помощью разработанной дискриминантной модели была оценена вероятность развития неблагоприятного исхода заболевания.

При расчёте показателей линейных дискриминантных функций оказалось, что  $ЛДФ2 < ЛДФ1$ :

$$ЛДФ1 = 58,06 + 2,40 \cdot 57 + 0,83 \cdot 62 + 0,64 \cdot 12 + 1,42 \cdot 128 + 0,64 \cdot 300 = 210,3196;$$

ЛДФ2 =  $-36,68 + 2,75*057 + 1,13*62 + 0,93*12 - 2,02*128 + 5,09*300 = 211,0312$ , что позволило предположить благоприятный исход данного клинического случая, который и наступил в реальности.

На четвёртые сутки лечения в ОРИТ гемодиализация прекращена, экстубирована на 10 сутки без признаков церебральной дисфункции. На 14 сутки переведена в профильное отделение без остаточной дисфункции.

Клинический случай №2:

Девочка, 1 год 1 мес. поступила в ОРИТ ФГБУ «ДНКЦИБ» ФМБА России на первые сутки заболевания с диагнозом: генерализованная фульминантная менингококковая инфекция, бактериальный гнойный менингит.

Из анамнеза болезни известно, что ребёнок заболел остро, отмечено внезапное повышение температуры тела до  $39,5^{\circ}\text{C}$ , купировано введением нурофена, вызвана бригада «скорой помощи», принято решение о госпитализации. За время транспортировки пациента в стационар отмечено появление геморрагической сыпи по всему телу, угнетение сознания до уровня комы (оценка по шкале комы Глазго 8-9 баллов). Незамедлительно начата инфузия 0,9% раствора натрия хлорида в объёме 20 мл/кг/час. При поступлении в стационар состояние ребёнка крайней степени тяжести. Температура тела  $38,7^{\circ}\text{C}$ . Сознание угнетено до уровня поверхностной комы. Обильная геморрагическая сыпь по всему телу. Отмечается умеренная кровоточивость из мест инъекций. Выраженные нарушения микроциркуляции, время наполнения капилляров 5 с. Гемодинамика нестабильная: частота сердечных сокращений 159 ударов/минуту; АД = 65-71/35-38 (45-49) мм рт. ст.

По газовому составу и кислотно-основному состоянию венозной крови отмечается декомпенсированный смешанный ацидоз ( $\text{pH} = 7,07$ ;  $\text{pCO}_2 = 37,4$  мм рт. ст.;  $\text{pO}_2 = 69$  мм рт. ст.;  $\text{HCO}_3 = 15$  ммоль/л;  $\text{BE} = -18$  ммоль/л). Отмечается умеренно выраженная гепатомегалия (печень +1.5 см из-под края рёберной дуги). Почасовой темп диуреза снижен: 0,89 мл/кг/час. В связи с прогрессирующей острой церебральной недостаточностью и системной гипоперфузией выполнена интубация трахеи, начата инвазивная ИВЛ с целью поддержания уровня  $\text{pCO}_2$  на

нижней границе нормы, медикаментозная седация (тиопентал-натрия, 5 мг/кг/час).  $SpO_2/FiO_2 = 100/0,6 = 167$ . Сразу после поступления принято решение о проведении продлённой вено-венозной гемодиализации.

В клиническом анализе крови отмечается выраженный лейкоцитоз ( $L = 22,6 \times 10^9/л$ ), значительная тромбоцитопения ( $Tr = 59 \times 10^9/л$ ). В биохимическом анализе крови выявлена умеренная гипоальбуминемия (21 г/л), остальные показатели в пределах возрастных референсных значений.

Методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией из крови и ликвора выделен генетический материал *Neisseria meningitidis*. По данным эхокардиографии фракция выброса по Тейхольцу составила 53%, ударный объём 15 мл. Диаметр диска зрительного нерва слева и справа был равен 6,2 и 6,1 мм соответственно.

С помощью разработанной дискриминантной модели была оценена вероятность развития неблагоприятного исхода заболевания. При расчёте показателей линейных дискриминантных функций установлено, что  $ЛДФ2 > ЛДФ1$ :

$$ЛДФ1 = 58,06 + 2,40 * 45 + 0,83 * 53 + 0,64 * 8 + 1,42 * 59 + 0,64 * 150 = 139,34;$$

$$ЛДФ2 = -36,68 + 2,75 * 45 + 1,13 * 53 + 0,93 * 8 - 2,02 * 59 + 5,09 * 150 = 150,35,$$

что позволило говорить о высоком риске неблагоприятного исхода, который действительно наступил спустя четырнадцать часов после поступления в стационар за счёт прогрессирования явлений полиорганной недостаточности.

Представленные клинические примеры свидетельствуют о высокой прогностической значимости предложенной математической модели, которая позволяет учитывать индивидуальные особенности течения патологического процесса в каждом конкретном случае.

## ГЛАВА 4

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным ВОЗ, Инфекционные заболевания являются одной из основных причин смерти у детей во всём мире, экономический ущерб от которых только в России достигает 20 млрд. рублей. В структуре детской заболеваемости частота инфекций превышает 90%, до 3-5% приходится на инфекционные заболевания нервной системы [26, 29, 73, 134].

Нейроинфекции представляют особую группу инфекций детского возраста, при которых вероятность развития жизнеугрожающих состояний, инвалидизации и летального исхода крайне высока, что свидетельствует об актуальности рассматриваемой проблемы для анестезиолога-реаниматолога и необходимости поиска более совершенных методов интенсивной терапии, устраняющих вероятность неблагоприятного исхода заболевания [30, 116].

По мнению Цыркунова В.М. и соавт. (2012) каждый 3-5 пациент с нейроинфекциями нуждается в лечении в ОРИТ [17].

Резидуальные последствия и интеллектуальная недостаточность в отдалённых клинических и социальных исходах составляет от 10 до 60%, поэтому корректная терапия острого периода, возможность прогнозировать неблагоприятные исходы и умение распознавать их предикторы, способствует уменьшению этого процентного диапазона [66].

Главный путь снижения летальности – предупреждение и устранение возможности развития основных компонентов ПОН. Выявление ранних предикторов ПОН является крайне важной задачей, поскольку позволяет своевременно начать комплексную превентивную терапию.

В рамках настоящего исследования установлено, что большинство прогностических шкал обладают значительными отличиями по эффективности прогнозирования летальности у детей с инфекциями ЦНС.

По данным ROC-анализа наименее информативными и специфичными оказались шкалы PELOD и PELOD2. Мы полагаем, что одной из причин недостаточной прогностической силы шкалы PELOD является множество параметров для оценки и использование в качестве маркера гематологической дисфункции совокупных показателей уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Возможным недостатком шкалы PELOD2 при оценке рисков летального исхода может являться использование уровня лактата в качестве маркера сердечно-сосудистой дисфункции. В настоящее время известно, что концентрация лактата в крови не является ключевым маркером системной гипоперфузии и становится значимой только для оценки эффективности проводимой терапии в динамике. Оценка количества лейкоцитов как критерия тяжести в шкале PELOD2 также спорна. В частности, Wang C. et al. (2019), оценивая прогностические факторы у детей с пневмококковой инфекцией ЦНС, установили, что данный параметр в большей степени отражает степень реактивности иммунной системы и не является прогностически значимым при оценке рисков прогрессирования полиорганной дисфункции и летального исхода [118].

Шкала PRISM3 превосходила по точности прогноза первые две шкалы. Во многом это объясняется тем, что она учитывает показатели кислотно-основного состояния, патологические изменения которых могут указывать на высокий риск неблагоприятного течения нейроинфекций у детей.

Высокая чувствительность и специфичность шкалы pSOFA, установленная в исследовании, подтверждается и другими авторами. В частности, Lu F. et al. (2022) установлена, что оценка по шкале pSOFA более 7,5 баллов является независимым предиктором длительной искусственной вентиляции лёгких более 96 часов: чувствительность 68,4%; специфичность – 73,9% [104].

В нашем исследовании, как и в других публикациях, оценивается тяжесть состояния пациентов ОРИТ с различными нозологическими формами, имеющими признаки органной дисфункции, что позволяет говорить об универсальности и высокой эффективности применения шкалы pSOFA у детей с самыми разными заболеваниями, нуждающихся в интенсивной терапии [72].

Одним из достоинств шкалы pSOFA, на наш взгляд, является то, что в качестве маркера дыхательной дисфункции оценивается соотношение  $SpO_2/FiO_2$ , которое можно легко рассчитать непосредственно у постели пациента, оценить степень выраженности гипоксии и риск летального исхода. Помимо этого, гематологическая дисфункция в данной шкале оценивается по количеству тромбоцитов, что особенно актуально для детей с инфекционным поражением ЦНС, при котором тромбоцитопения является одним из наиболее ранних признаков неблагоприятного течения патологического процесса. [58, 59].

Таким образом, комплексная оценка состояния пациента на основе клинико-лабораторных данных и инструментальных методов исследования является одной из важнейших задач при оказании помощи ребёнку с нейроинфекцией, находящемуся в критическом состоянии, при этом необходимость выбора эффективной нозоспецифичной шкалы очевидна и несомненна.

Результаты исследования установили, что далеко не все выбранные для анализа шкалы имеют удовлетворительную дискриминационную способность. По данным ROC-анализа только шкала pSOFA показала высокую чувствительность и специфичность прогнозирования степени тяжести и летальности, что позволяет рекомендовать её для применения в клинической практике у детей с инфекциями ЦНС.

При анализе особенностей течения полиорганной дисфункции у детей с тяжёлыми инфекциями ЦНС было установлено, что чаще всего отмечается первичная церебральная недостаточность, прогрессирование которой приводит к дисфункции желудочно-кишечного тракта, и как следствие этого, вторичному поражению сердечно-сосудистой системы, что сопоставимо с результатами исследований других авторов [35].

Наличие кардиоваскулярной недостаточности определяет не только тяжесть состояния пациента при поступлении в ОРИТ, на третьи сутки заболевания, но и исход заболевания в целом, поэтому её максимально ранняя диагностика и незамедлительная коррекция позволят значительно улучшить результаты лечения [21, 35, 71].

Несомненно, что на момент поступления пациента в ОРИТ, на основании лишь клинических признаков невозможно адекватно оценить тяжесть состояния пациента и выявить кардиоваскулярную дисфункцию с оценкой систолической функции сердца. Несмотря на то, что оценка по шкале pSOFA является одним из надёжных инструментов для оценки тяжести и прогнозирования исхода септического шока у детей, она также не позволяет выявить ключевое звено патогенеза шока, на которое должно быть направлено лечение, поэтому необходима комплексная оценка всех имеющихся клиничко-лабораторных данных с применением методов ультразвуковой визуализации [37].

Развитие острого повреждения почек на пятые сутки лечения в ОРИТ является крайне неблагоприятным признаком и свидетельствует о высокой вероятности летального исхода.

Одной из наиболее сложных задач интенсивной терапии тяжёлых инфекций ЦНС у детей является коррекция внутричерепной гипертензии и оптимизация церебрального кровотока.

В настоящее время в международных реферативных базах данных имеется достаточно публикаций, посвящённых этой проблеме, в которых авторы отмечают, что «золотым» стандартом мониторинга эффективности лечения в данной ситуации является инвазивное измерение внутричерепного давления, однако оно возможно только в условиях многопрофильного хирургического стационара и имеет ряд противопоказаний, в связи с чем особую актуальность приобретает возможность неинвазивной оценки ВЧД, особенно у детей [19, 102].

Однако, большинство неинвазивных методов измерения ВЧД, несмотря на многочисленные преимущества, являются менее точными и позволяют судить о степени выраженности внутричерепной гипертензии лишь при комплексной оценке клиничко-лабораторных и инструментальных показателей, что особенно актуально в педиатрической практике в связи с наличием функциональных особенностей детского организма [65, 103].

Одним из ограничений является и оператор-зависимость, однако если оценка ВЧД проводится в режиме реального времени непосредственно у постели

пациента одним специалистом (лечащим врачом ОРИТ), этот недостаток методики может быть устранён [61, 140, 143].

Одним из параметров, который достаточно часто оценивается при проведении нейросонографии является скорость кровотока по церебральным сосудам, однако, в нашем исследовании было установлено, что этот показатель не ассоциируется с величиной внутричерепного давления и исходом заболевания, следовательно, он не должен рассматриваться как критерий эффективности проводимой терапии [142].

В тоже время индекс резистентности является единственным показателем мозгового кровотока, позволяющий оценить степень тяжести имеющихся нарушений и необходимость коррекции гемодинамической поддержки с целью оптимизации церебрального перфузионного давления, что сопоставимо с данными других авторов. По мнению Васильевой Ю.П. и соавт. (2021) уровень вазоспазма является критическим при величине индекса резистентности более 0,8 [40].

В доступных источниках нам удалось найти лишь единичные работы, посвящённой оценке степени тяжести внутричерепной гипертензии на основании данных нейросонографии, однако, по результатам исследования можно утверждать, что оценка размеров больших полушарий и боковых желудочков головного мозга именно в первые трое суток лечения в ОРИТ имеет существенное диагностическое значение [12].

Вероятнее всего, это связано с тем, что именно в это время проводится комплексная терапия, направленная на коррекцию внутричерепной гипертензии, в том числе применение осмодиуретиков. При отсутствии эффекта от терапии в первые трое суток лечения в ОРИТ и положительной динамики по данным нейросонографии вероятность неблагоприятного исхода заболевания крайне высока.

Заслуживает обсуждения и то, что диаметр диска зрительного нерва не имел существенных различий между группами в зависимости от исхода, что не позволяет использовать его как маркер степени тяжести внутричерепной

гипертензии и предиктор неблагоприятного исхода заболевания. Вероятнее всего, это связано с тем, что патологические изменения со стороны дисков зрительных нервов развиваются лишь на поздних стадиях заболевания, когда фатальный исход уже предрешён, а не в первые трое суток лечения в ОРИТ, когда мы оценивали его у наших пациентов [33, 111].

В то же время следует отметить, что исследование ширины диска зрительного нерва можно использовать для оценки степени выраженности внутричерепной гипертензии в динамике.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов остаётся определение оптимальной величины среднего давления для поддержания адекватной церебральной перфузии.

Grände, P.O. et al. (1998) полагают, что избыточное церебральное перфузионное давление может быть не только неоправданным, но и опасным, что известно как концепция Лунда [95].

По мнению авторов данной концепции, необходимо не просто увеличение перфузионного давления, а достижение целевых показателей, при которых оно не превышает 60 мм рт. ст. Они рассматривают артериальную гипертензию как пусковой фактор вазогенного отёка мозга из-за реализации феномена «роскошной перфузии» и избыточного гидростатического давления в сосудах мозга, что полностью сопоставимо с рекомендациями Европейской ассоциации педиатрической и неонатальной интенсивной терапии. По мнению авторов рекомендаций у детей старше двенадцати лет целевое среднее артериальное давление составляет 65 мм рт. ст., за исключением пациентов, у которых уже изначально имеется артериальная гипертензия, при этом АД не является единственным целевым параметром, на который следует ориентироваться при лечении пациентов с нестабильной гемодинамикой, что особенно справедливо для пациентов с острой церебральной недостаточностью [122].

В тоже время в рутинной клинической практике более широкое распространение получило мнение Rosner M.J. et al. (1995), которые считают

минимально допустимой величину церебрального перфузионного давления около 70 ммрт. ст. взрослых и не ограничивают верхний предел системного АД [124].

Основанием для такого подхода служит гипотеза «вазоконстрикторного каскада», согласно которой повышение системного АД приводит к активации механизма ауторегуляции, однако, по данным многих авторов, у пациентов с внутричерепной гипертензией они функционируют не в полном объеме [53].

Исраилова В.К. и соавт. (2015) продемонстрировали, что применение церебральной оксиметрии позволяет выявить расстройства мозгового кровотока при прогрессировании отёка головного мозга и своевременно корректировать кардиотоническую терапию с целью поддержания адекватной церебральной перфузии, что было подтверждено и в нашем исследовании. Установлено, что более выраженное увеличение оксигенации паренхимы головного мозга было характерно при поддержании среднего артериального давления в диапазоне 55 – 77 мм рт. ст. В тоже время показатели оксигенации паренхимы головного мозга не имели существенных различий в зависимости от исхода, что свидетельствует о необходимости их сопоставления с данными других клинико-лабораторных и инструментальных исследований в динамике на фоне проводимой терапии [18].

Учитывая, что вазоспазм является одной из основных причин ухудшения церебрального кровотока, можно предположить, что агрессивная гемодинамическая поддержка с использованием высоких доз катехоламинов оказывает неблагоприятное влияние на исход заболевания, поэтому все мероприятия интенсивной терапии у детей с острой церебральной недостаточностью должны быть направлены не только на предотвращение системной гипоперфузии, но и вазоспазма церебральных сосудов [118, 134].

Поскольку среднее АД является одним из немногих параметров, которые можно контролировать у пациентов в критическом состоянии, в настоящее время имеется острая необходимость в проведении дальнейших мультицентровых исследований с целью поиска целевых показателей системного АД у детей с внутричерепной гипертензией.

На основании анализа клинико-лабораторных и инструментальных показателей у детей с тяжёлым течением инфекций ЦНС было выявлено только пять признаков, оказывающих существенное влияние на исход, четыре из которых являются маркерами тяжёлых нарушений системной перфузии.

Клинически значимым параметром оказалась оценка по шкале комы Глазго, которая у умерших пациентов была менее семи баллов в 100% случаев. Однако, показатели, отражающие эффективность церебральной перфузии, в частности, оксигенация головного мозга, не имели существенных различий в зависимости от исхода и не были прогностически значимыми.

Лейкопения, анемия и гипопропротеинемия также не являлись предикторами летального исхода у детей с тяжёлым течением нейроинфекций, хотя другие авторы подтвердили их прогностическую значимость у пациентов ОРИТ [34, 47, 70, 127].

Одним из симптомов, свидетельствующих о неблагоприятном исходе, была тромбоцитопения, которая имела место у всех умерших пациентов уже при поступлении в ОРИТ. Вероятнее всего, основной причиной её развития явился так называемый феномен «потребления тромбоцитов», обусловленный их активацией, хемотаксисом и изоляцией в микроциркуляторном русле [133].

Тромбоциты являются уникальными активаторами врождённых иммунных реакций, поэтому уменьшение их количества свидетельствует о нарушениях клеточного звена иммунитета и иммунодефицитном состоянии смешанного генеза [58, 59].

Значимые различия между группами выявлены при сравнении показателей индекса Горовица, который был значительно ниже у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания. Учитывая, что в исследование не были включены пациенты с первичным поражением лёгких тяжёлой степени и ОРДС, можно предположить, что его низкие значения были связаны с тканевой гипоксией на фоне системной гипоперфузии и декомпенсированного метаболического ацидоза [33].

Наличие системной гипоперфузии подтверждается выявленными различиями в показателях среднего АД и фракции выброса в зависимости от исхода заболевания. У умерших пациентов они были значительно ниже уже в первые часы лечения в ОРИТ, что свидетельствует об их прогностической значимости.

Отдельного обсуждения заслуживают низкие показатели фракции выброса у детей с неблагоприятным исходом тяжёлых инфекций ЦНС, что является доказательством вторичного поражения миокарда инфекционного генеза.

Учитывая, что одним из ключевых механизмов внутричерепной гипертензии является снижение церебрального перфузионного давления на фоне системной гипоперфузии тяжёлой степени, можно утверждать, что среднее артериальное давление и фракция выброса являются ключевыми показателями у детей, которые требуют тщательной коррекции при проведении мероприятий интенсивной терапии у данной категории пациентов. По мнению экспертов Европейской ассоциации педиатрической и неонатальной интенсивной терапии целевое среднее артериальное давление у детей старше двенадцати лет должно составлять 65 мм рт. ст., за исключением пациентов, у которых изначально имеется артериальная гипертензия, при этом АД не является единственным целевым параметром, на который следует ориентироваться при лечении пациентов с нестабильной гемодинамикой, что особенно справедливо для пациентов с острой церебральной недостаточностью [122]. Аналогичные рекомендации представлены и в работе A.L. Davis et al. (2017), где отражены ключевые принципы гемодинамической поддержки при септическом шоке у детей. Авторы полагают, что среднее артериальное давление у детей с септическим шоком в возрасте от 0 до 7 лет должно находиться в диапазоне 58 – 65 мм рт. ст. [71].

Завершая обсуждение полученных результатов, следует отметить, что только комплексная оценка тяжести состояния пациента и анализ представленной совокупности предикторов неблагоприятного исхода тяжёлых инфекций ЦНС у детей позволяют более объективно подходить к раннему выявлению пациентов

групп риска, поскольку отдельно взятый изолированный признак не отражает всех имеющихся нарушений гомеостаза и не является прогностически значимым. Ключевые звенья патогенеза синдрома полиорганной дисфункции у детей с тяжёлым течением инфекций центральной нервной системы и мероприятия интенсивной терапии, направленные на их устранение, представлены на рисунке 16.

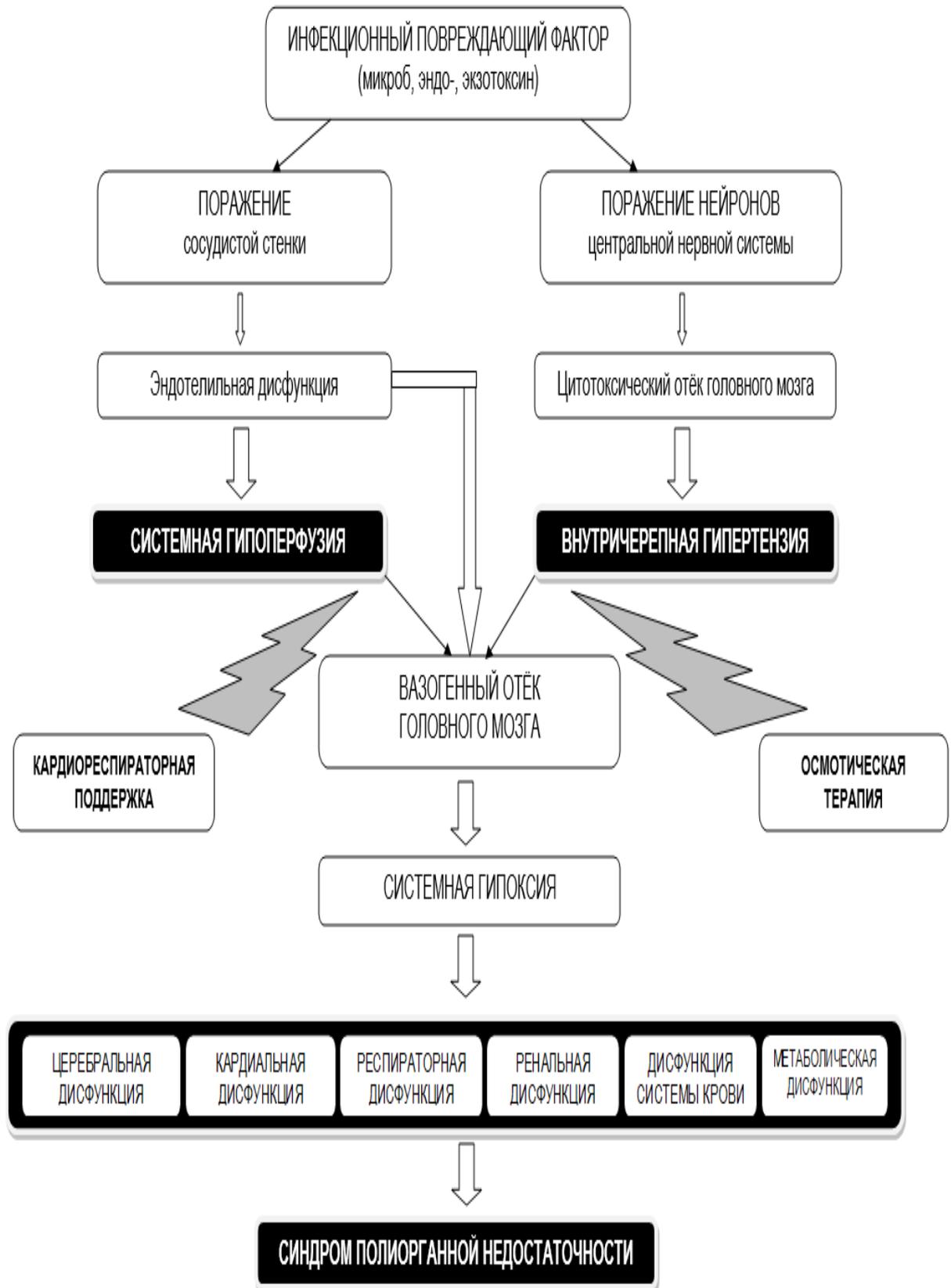


Рисунок 17 - Мероприятия интенсивной терапии, направленные на устранение ключевых звеньев патогенеза синдрома полиорганной дисфункции у детей с нейроинфекциями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционные заболевания у детей, вызывающие поражение структур центральной нервной системы, являются одной из наиболее опасных групп инфекций детского возраста, что обусловлено высокой частотой тяжёлого течения, развитием угрожающих жизни осложнений, значительным риском инвалидизации и летального исхода.

Несмотря на существенные успехи в области интенсивной терапии критических состояний у детей, достигнутые за последние 10-15 лет, проблема профилактики и лечения нейроинфекций, по-прежнему, остаётся крайне актуальной.

Это обусловлено уменьшением числа абсолютно здоровых детей в популяции, увеличением числа пациентов с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, иммунодефицитными состояниями. Одновременно с этим имеет место патоморфоз инфекционного процесса, появляются новые возбудители жизнеопасных инфекций, существенно увеличивается агрессивность широко известных микробов и условно-патогенной микрофлоры, которые ранее были относительно безопасными и достаточно быстро регрессировали на фоне адекватного лечения.

В настоящее время для большинства инфекций центральной нервной системы у детей характерно тяжёлое течение с развитием синдрома системного воспалительного ответа, септического шока, внутричерепной гипертензии и отёка головного мозга, несвоевременная диагностика и отсроченное лечение которых могут привести к фатальному исходу заболевания.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости поиска ранних высокочувствительных и достаточно специфичных маркеров неблагоприятного течения инфекционного процесса, что и явилось основанием для проведения настоящей работы.

Целью исследования явилось улучшение результатов интенсивной терапии острой церебральной недостаточности инфекционного генеза у детей на основании выявления факторов риска и разработки прогностической модели исхода заболевания.

Для достижения поставленной цели был решён ряд задач:

1. Оценена эффективность применения различных прогностических шкал у детей с тяжёлым течением инфекций ЦНС.
2. Изучена клиническая и прогностическая значимость компонентов органной дисфункции в структуре инфекционного процесса.
3. Исследовано влияние показателей системной гемодинамики при нейроинфекциях у детей на церебральное перфузионное давление.
4. Выявлены факторы риска неблагоприятного исхода.
5. Разработана высокочувствительная математическая модель прогнозирования неблагоприятных исходов у детей с тяжёлым инфекционным поражением ЦНС.

В процессе исследования обследовано девяносто восемь детей с тяжёлым течением инфекций ЦНС, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Детский научный клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России.

Установлено, что максимально высокая чувствительность и специфичность при прогнозировании исходов заболевания характерна для шкалы pSOFA.

Выявлено, что при поступлении в ОРИТ в структуре полиорганной дисфункции преобладает 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 определяется наличием гемодинамических нарушений и острого почечного повреждения.

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. Обращает на себя внимание наличие положительной корреляции между ЧСС и оценкой по шкале pSOFA у детей 7-17 лет, кроме этого, для них была характерна обратная зависимость средней силы между оценкой по шкале pSOFA и ударным объемом, что позволяет говорить о высокой клинической значимости показателей ЧСС, ударного объема и фракции выброса при прогнозировании исхода тяжёлых инфекций центральной нервной системы у детей.

При анализе показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови установлено, что у пациентов с летальным исходом отношение  $SpO_2/FiO_2$  было значительно ниже, что свидетельствовало о наличии у них системной гипоксии.

Установлена сильная положительная корреляция между степенью тяжести кардиоваскулярной дисфункции индексом резистентности средней мозговой артерии, что свидетельствует о высокой диагностической ценности индекса резистентности и позволят использовать его как косвенный признак снижения церебральной перфузии и прогрессирования внутричерепной гипертензии на фоне вазоспазма.

Выявлено, что при уровне среднего артериального давления, находящегося в диапазоне 55 – 77 мм рт. ст. отмечается значительное увеличение оксигенации паренхимы головного мозга, что свидетельствует о необходимости поддержания указанных целевых значений на фоне постоянной инфузии симпатомиметиков.

Продемонстрировано, 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 рамки 55-77 мм рт. ст., тромбоцитопения и низкий уровень фракции выброса, оценённый по методу Тейхольца.

На основании выявленных факторов риска, увеличивающих вероятность неблагоприятного исхода тяжёлых нейроинфекций у детей, была разработана прогностическая модель, включающая в себя 5 признаков: низкие показатели по шкале комы Глазго, низкий индекс Горовица, показатели среднего АД,

выходящие за рамки 55-77 мм рт. ст., тромбоцитопения и низкий уровень фракции выброса по Гейхольцу.

Разработанная регрессионная модель является высокоэффективной и прогностически значимой, что подтверждается результатами ROC-анализа: AUC = 0,949; SE = 0,036 95 CI = 0,87 – 1,0.

## 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 инодилататоров 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 СОКРАЩЕНИЙ**

АОС – антиоксидантная система

ВЧГ – синдром внутричерепной гипертензии

ВЧД – внутричерепное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови

ДЗНО – диаметра 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

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

FAST – Focused Assessment with Sonography in Trauma

FOCUS – Focused cardiac ultrasound

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Актуальные аспекты патогенеза, диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, Т.М. Коваленко [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 7. – №. 1 – С. 78-85.
2. Александрович, Ю.С. Волемиическая поддержка при критических состояниях у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов – СПб.: изд-во СПбГПМУ, 2019. – 123 с.
3. Александрович, Ю.С. Интенсивная терапия критических состояний у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, В.И. Гордеев – СПб.: Н-Л, 2014. – 975 с.
4. Александрович, Ю.С. Неотложная педиатрия / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев, К.В. Пшениснов – СПб.: СпецЛит, 2010. – 658 с.
5. Александрович, Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев – 3-е изд., дополн. и испр. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2015. – 320 с.
6. Александрович, Ю.С. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2020. – 272 с.
7. Антонов, А.А. Гемодинамика для клинициста: учебное пособие / А.А. Антонов – М.: Litres, 2018. – 100 с.
8. Бабуков, Р.М. Сравнение эхокардиографических методик Тейхольца и Симпсона в оценке систолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / Р.М. Бабуков, Ф.Л. Бартош // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – № 1. – С. 76-81.
9. Березовская, Т.С. Особенности клинических проявлений инфекционного поражения центральной нервной системы у детей / Т.С. Березовская, Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов // ActaBiomedicaScientifica. – 2018. – Т. 3, № 4. – С.31-37.

10. Бокерия, Л.А. Основы семиотики и функциональной диагностики в кардиологии / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2015. – 648 с.
11. Бударова, К.В. Сравнительная оценка информативности шкал полиорганной недостаточности у новорожденных с некротизирующим энтероколитом / К.В. Бударова, А.Н. Шмаков, С.И. Сирота // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии реаниматологии. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 82-86.
12. Васильева, Ю.П. Ультразвуковая нейровизуализация как технология скрининговой диагностики патологии центральной нервной системы у детей / Ю.П. Васильева, Н.В. Скрипченко, А.В. Климкин // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 6. – С. 83-96.
13. Гемодинамический мониторинг в практике интенсивной терапии критических состояний / И.А. Йовенко, Ю.Ю. Кобеляцкий, А.В. Царев [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2016. – Т. 5, № 76. – С. 42-46.
14. Гипертоксические формы менингококковой инфекции у детей / А.И. Грекова, С.С. Шевченко, О.В. Жодик [и др.] // Менингококковая инфекция: прежний опыт и новые угрозы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы: матер. Рос. науч.-практ. конф. – СПб., 2018. – С. 18–19.
15. Зильбер, А.П. Этюды критической медицины. Полиорганная недостаточность (ПОД) и недостаточность (ПОН) / А.П. Зильбер. – М.: МЕД пресс-информ, 2006. – 403 с.
16. Инфекции центральной нервной системы как причина критических состояний у детей. Диагностика и оказание помощи в первые часы / М.А. Анцупова, Л.Н. Мазанкова, Н.Ф. Острейков [и др.] // Московская медицина. – 2019. – № 4. – С. 47.
17. Инфекционные болезни и профилактика внутрибольничных инфекций / В.М. Цыркунов, В.С. Васильев, Ю.В. Кравчук [и др.] – Минск: Асар, 2012. – 848 с.
18. Исраилова, В.К. Нейромониторинги (Invos™ монитор) у пациентов с инсультами / В.К. Исраилова, Ж.А. Абдымолдаева, М.А. Кульмурат // Вестник

казахского национального медицинского университета. – 2015. – № 4. – С. 343-346.

19. Комплексный структурно-функциональный подход к неинвазивной диагностике внутричерепной гипертензии и её степени при менингите и энцефалите у детей / Ю.П. Васильева, Н.В. Скрипченко, А.В. Климкин [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 56-66.

20. Ксенон в терапии суперрефрактерного эпилептического статуса. Клинический случай / В.В. Лазарев, Б.И. Голубев, Г.П. Брюсов [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – № 4. – С. 123-127.

21. Кулагин, А.Е. Шок: патогенез, классификация, принципы неотложной терапии у детей: учеб.-метод. пособие / А.Е. Кулагин. – Минск: БГМУ, 2017. – 44 с.

22. Лекманов, А.У. Сепсис в педиатрической практике – пора договариваться / А.У. Лекманов, П.И. Миронов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 131–137.

23. Литвицкий, П. Ф. Гипоксия / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, N 1. – С. 45-58.

24. Менингококковая инфекция среди детского населения Иркутской области за последние пять лет / Е.Б. Калиниченко, Н.В. Захарова, И.А. Борищук [и др.]// Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы: матер. Рос. науч.-практ. конф. – СПб., 2018. – С. 22

25. Менингоэнцефалиты у детей раннего возраста / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Н.В. Рогозина [и др.] – СПб.: «Тактик-студио», 2018. – 136 с.

26. Морозов, Е.А. Исходы нейроинфекций и их предикторы / Е.А. Морозов, М.Л. Ертахов // Русский журнал детской неврологии. – 2020. – Т. 15, № 3-4. – С. 55-64.

27. Мухин, Н.А. Пропедевтика внутренних болезней: учебник для медицинских вузов / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев – 2-е изд., дополн. и испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 847 с.

28. Нагибина, М.В. Бактериальные гнойные менингиты: актуальные проблемы патогенеза, диагностики и лечения / автореф. дис. ...д.м.н.: 14.01.09 // Маргарита Васильевна Нагибина – М., 2017. – 22 с.
29. Неврология. Национальное руководство / под ред. Гусева Е.И. и др. Раздел «Нейроинфекции» Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скрипченко Н.В. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – Т. 1. – С. 853-890.
30. Нейроинфекции в отделении интенсивной терапии / Т.В. Лиопо, А.В. Васильев, В.С. Васильев [и др.] // Медицинская панорама. – 2007. – № 12. – С.3-5.
31. Нейроинфекции у детей / [Аксенов О. А. и др.]; под ред. Н. В. Скрипченко. – СПб.: Тактик-Студио, 2015. – 855 с.
32. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, Г.П. Иванова [и др.] // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 8-18.
33. Новые возможности диагностики нарушений волемиического статуса у детей при острых инфекционных заболеваниях / М.В. Быков, В.В. Лазарев, Л.В. Быкова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 64-69.
34. Остапенко, Б.В. Современные методики мониторинга внутричерепного давления / Б.В. Остапенко, В.Б. Войтенков, Н.В. Марченко // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. –Т. 21, № 4. – С. 472-485.
35. Острые нарушения сердечно-сосудистой системы у детей при синдроме полиорганной недостаточности / Х.П. Алимова, А.А. Мустакимов, Д.С. Сабиров [и др.]// Московская медицина. – 2019. – № 4. – С. 45-46.
36. Отек-набухание головного мозга: тактика ведения больных / В.А. Мартынов, Л.Г. Жданович, Е.А. Карасева [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 7, № 1 (24). – С. 124-131.
37. 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.
38. Ошоров, А.В. Внутричерепная гипертензия. Патофизиология. Мониторинг. Лечение. / А.В. Ошоров, И.А. Савин, А.С. Горячев – М.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов, 2021. – 657 с.

39. Ошоров, А.В. Мониторинг церебрального перфузионного давления в интенсивной терапии (обзор литературы) / А.В. Ошоров, А.С. Горячев, Попугаев К.А. [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 52-59.
40. Патент на изобретение N 2755648 Российская Федерация, МПК А61В 8/06 (2006.01), А61В 5/03 (2006.01). Способ диагностики стадии внутричерепной гипертензии при нейроинфекциях у детей в остром периоде: N 2020139479: заявл. 30.11.2020: опубл.17.09.2021, Бюл. № 26 / Васильева, Ю. П., Клишкин, А. В., Скрипченко, Н. В., Остапенко, Б. В. – 13 с.
41. Патологические принципы и подходы к оценке гемодинамики / С.П. Марченко, Г.Г. Хубулава, А.Б. Наумов [и др.] // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 4. – С. 110–117.
42. Перфузионно-метаболическое сопряжение при острой церебральной недостаточности. Исследование ACIPS. Часть 1. Оценка объемного мозгового кровотока / В.С. Громов, А.Н. Агеев, А.М. Алашеев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 4. – С. 34-41.
43. Поражение нервной системы у детей при синдроме полиорганной недостаточности / Х.П. Алимова, М.Б. Алибекова, Г.С. Нуралиева [и др.]// Вестник экстренной медицины. – 2019. – Т.12, № 5. – С. 71-74.
44. Предикторы исхода тяжелой политравмы у детей: ретроспективное когортное мультицентровое исследование / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, А.С. Липин [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – № 4. – С. 69-78.
45. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / Ю.С. Александрович, Д.В. Прометной, П.И. Миронов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 29-36.
46. Предикторы летального исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / Е.Н. Серебрякова, П.И. Минович, Д.К. Волосников / Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 8-9. – С. 36-38.

47. Предикторы неблагоприятного исхода тяжелых инфекций у детей в критическом состоянии / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, К.Ю. Красносельский [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 44-53.
48. Проблема вторичного церебрального ангиоспазма в нейрохирургии / Д.А. Паутов, Е.И. Козак, М.А. Никитина // Авиценна. – 2018. – №. 15. – С. 32-34.
49. Прогнозирование ответа на инфузионную нагрузку: современные подходы и перспективы / Я.Ю. Ильина, В.В. Кузьков, Е.В. Фот [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 25-34.
50. 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.
51. Пшениснов, К.В. Эпидемиология критических состояний у детей мегаполиса / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 6. – С. 463-467.
52. Росин, Ю.А. Влияние внутричерепной гипертензии на мозговой кровоток у детей с серозным менингитом / Ю.А. Росин // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 25-27.
53. Росин, Ю.А. Церебральная гемодинамика при внутричерепной гипертензии у детей с бактериальными гнойными менингитами. / Ю.А. Росин // Педиатр. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 32-34.
54. Рябов, Г.А. Синдромы критических состояний / Г.А. Рябов. – М.: Медицина, 1994. – 368 с.
55. Савин, И.А. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации / И.А. Савин, А.С. Горячев. – 2-е изд. – М.: АКСИОМ ГРАФИКС ЮНИОН, 2016. – 331 с.
56. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) / А.У. Лекманов, П.И. Миронов, Ю.С. Александрович [и др.] // Российский вестник

детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 241–292

57. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы) / Я.Ю. Ильина, Е.В. Фот, В.В., Кузьков [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 32-39.

58. Серебряная, Н.Б. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций / Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени, Н.Н. Климко // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 5-13.

59. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты в развитии сепсиса, септического шока и синдрома полиорганной недостаточности / Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 1085-1096.

60. Сокольская, Н.О. Эхокардиография у постели больного в отделении реанимации и интенсивной терапии кардиохирургической клиники / Н.О. Сокольская, Н.С. Копылова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 353-367.

61. Ультразвуковое исследование структур канала зрительного нерва в диагностике внутричерепной гипертензии у больных с внутричерепными кровоизлияниями / М.И. Андрейцева, С.С. Петриков, Л.Т. Хамидова [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 349-356.

62. Ультразвуковые технологии для анестезиологов-реаниматологов: настоящее и будущее / Т.П. Булач, А.А. Абусуев, А.Ш. Асельдерова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2021. – № 2. – С. 67-73.

63. Финогеев, Ю.П. Инфекционные миокардиты (клиника, диагностика, принципы терапии) / Ю.П. Финогеев // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 28-39.

64. Хрестоматия для анестезиологов-реаниматологов / под ред. проф. А.Н. Кондратьева – СПб.: СпецЛит, 2023. – 422 с.

65. A review of the methods of non-invasive assessment of intracranial pressure through ocular measurement / J. Dong, Q. Li, X. Wang [et al.] // *Bioengineering (Basel)*. – 2022. – Vol. 9, N 7. – P. 304.
66. A systematic review of clinical guidelines on the management of acute, community-acquired CNS infections / L. Sigfrid, C. Perfect, A. Rojek [et al.] // *BMC Med.* – 2019. – Vol. 70, N 1. – P. 170.
67. Accuracy of a Modified qSOFA Score for Predicting Critical Care Admission in Febrile Children / S.T. Romaine, J. Potter, A. Khanijau [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 146, N 4: 20200782.
68. Accuracy of SIRS, age-adapted pSOFA, and quick SOFA scoring systems for predicting outcomes in paediatric patients with sepsis: a meta-analysis / J. Sun, J. Li, D. Wu [et al.] // *Pediatrics and Neonatology*. – 2022. – Vol. 63, N 2. – P. 172-180.
69. Age-adjusted quick Sequential Organ Failure Assessment score for predicting mortality and disease severity in children with infection: a systematic review and meta-analysis / S. Eun, H. Kim, H.Y. Kim [et al.] *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, N 1: 21699.
70. Ali, A.M., Hypoproteinemia predicts disease severity and mortality in COVID-19: a call for action / A.M. Ali, H. Kunugi // *Diagnostic Pathology*. – 2021. – Vol. 16, N 1. – P.1-3.
71. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. / A.L. Davis, J.A. Carcillo, R.K. Aneja [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 45, N 6. – P.1061-1093.
72. Analysis of emergency department prediction tools in evaluating febrile young infants at risk for serious infections / S.H.W. Yao, G.Y. Ong, I.K. Maconochie [et al.] // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2019. – Vol. 36, N 12. – P. 729-735.
73. Aneja, S. Diagnosis and Management of Acute Encephalitis in Children / S. Aneja, S. Sharma // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 86, N 1. – P. 70-75.

74. Bedside Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter as a Predictor of Increased Intracranial Pressure in Children / A. Le, M.E. Hoehn, M.E. Smith [et al.] // *Ann. Emergency Medicine*. — 2009. — Vol. 53, N 6. — P. 785–791.
75. Bellner, J. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP) / J. Bellner // *Surgical Neurology*. — 2009. — Vol. 62 N 1. — P. 45-51.
76. Central nervous system (CNS) enterovirus infections: A single center retrospective study on clinical features, diagnostic studies, and outcome / S.D. Torres, D.T. Jia, E.M. Schorr [et al.] // *Journal of NeuroVirology*. — 2020. — Vol. 26, N 1. — P. 14-22.
77. Cerebral perfusion pressure – targeted approach in children with central nervous system infections and raised intracranial pressure: is it feasible? / R. Shetty, S. Singhi, P. Singhi [et al.] // *Journal of Child Neurology*. — 2008. — Vol. 23, N 2. — P. 192-198.
78. Clinical features, diagnosis, and outcome of encephalitis in French Guiana / A. Roux, S. Houcke, A. Sanna [et al.] // *Am J Trop Med Hyg*. — 2019. — Vol. 100, N 2. — P. 452-459.
79. Comparing the precision of the pSOFA and SIRS scores in predicting sepsis-related deaths among hospitalized children: a multi-center retrospective cohort study / C. Zhao, M.Y. Xin, J. Li [et al.] // *World Journal of Emergency Medicine*. — 2022. — Vol. 13, N 4. — P. 259-265.
80. Complete genome sequence of a multi-recombinant echovirus 6 strain isolated from CSF in Ahvaz, Southwestern Iran / S. Abbasi, M. Makvandi, A. Teimoori, A. Samarbaf-Zadeh // *Chinese Medical Journal*. — 2018. — Vol. 81, N 7. — P. 340-347.
81. Complications associated with prolonged hypertonic saline therapy in children with elevated intracranial pressure / D.D. Gonda, H.S. Meltzer, J.R. Crawford [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. — 2013. — Vol. 14, N 6. — P. 610-620.
82. Concentrated hypertonic saline in severe pediatric traumatic brain injury / E.J. Sabers, P.D. Reiter, H.E. Skillman [et al.] // *Brain Inj*. — 2020. — Vol. 34, N 6. — P. 828-33.

83. Correlation of optic nerve sheath with direct measurement of intracranial pressure / K.H. Harbison, S. Shah, K. Marill [et al.] // *Academic Emergency Medicine*. — 2008. — Vol. 15. — P. 201–204.
84. Cost of managing meningitis and encephalitis among infants and children in the United State / J.M. Balada-Llasat, N. Rosenthal, R. Hasbun [et al.] // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2019. – Vol. 93, N 4. – P. 349-354.
85. Cost of nine pediatric infectious illnesses in Low- and Middle-Income Countries: a systematic review of Cost-of-Illness Studies / G. de Broucker, S.Y. Sim, L. Brenzel [et al.] // *Pharmacoeconomics*. – 2020. – Vol. 38, N 10. – P. 1071-1094.
86. Day-1 PELOD-2 and day-1 "quick" PELOD-2 scores in children with sepsis in the PICU / M. Zhong, Y. Huang, T. Li // *J Pediatr (Rio J)*. – 2020. – Vol. 96, N 5. – P. 660-665.
87. Early hematological parameters as predictors for outcomes in children with dengue in northern India: a retrospective analysis / S. Nandwani, B.K. Bhakhri, N. Singh [et al.] // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. – 2021. – Vol. 54.
88. Effect of fresh vs standard-issue red blood cell transfusions on multiple organ dysfunction syndrome in critically ill pediatric patients: a randomized clinical trial / P.C. Spinella, M. Tucci, D.A. Fergusson [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322, N 22. – P. 2179-2190.
89. Epidemiology and clinical relevance of toxic shock syndrome in US children / J.T. Gaensbauer, M. Birkholz, M.A. Smit [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2018. – Vol. 37, N 12. – P. 1223-1226.
90. Epidemiology and disease burden of hospitalized children with viral central nervous system infections in China, 2016 to 2020 / Q. Li, R. Wang, H. Xu [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2023. – Vol. 138. – P. 38-44.
91. Epidemiology of meningitis and encephalitis in infants and children in the United States, 2011-2014 / R. Hasbun, S.H. Wootton, N. Rosenthal [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2019. – Vol. 38, N 1. – P. 37-41.

92. Establishment of a nomogram model for the early diagnosis of childhood sepsis / Q.L. Teng, M. Ju, Z.Y. Liu [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2022. – Vol. 24, N 12. – P. 1345-1350.
93. Etiology, clinical presentation and incidence of infectious meningitis and encephalitis in Polish children / K. Toczyłowski, E. Bojkiewicz, M. Barszcz [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, N 8. – P. 2324.
94. Factors associated with mortality in intracranial infection patients admitted to pediatric intensive care unit: A retrospective cohort study / A. Kholifia, D. Rusmawatingtyas, F. Makrufardi [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2021. – Vol. 70. – P. 1-4.
95. Gründe, P.O. Management of CPP/ICP: The Lund concept / P.O. Gründe, C.H. Nordström // *European Journal of Anaesthesiology*. — 2018. — Vol. 15. — P. 42–43.
96. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents: second edition / P.M. Kochanek, N. Carney, P.D. Adelson [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2012. – Suppl 1. – S1–82.
97. Guidelines for the management of pediatric severe traumatic brain injury, Third Edition: Update of the brain trauma foundation guidelines / P.M. Kochanek, R.C. Tasker, N. Carney [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 20, 3S, Suppl 1. – S1-S82.
98. Hansen, H.C. Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests / H.C. Hansen, K. Helmke // *J. Neurosurg*. – 1997. – Vol. 87. – P. 34–40.
99. Hydrocortisone treatment is associated with a longer duration of MODS in pediatric patients with severe sepsis and immunoparalysis / K.E. Bline, M. Moore-Clingenpeel, J. Hensley [et al.] // *Crit Care*. – 2020. – Vol. 24, N 1. – P. 545.
100. Hypoglycorrhachia in adults with community-acquired meningitis: etiologies and prognostic significance / V. Shrikanth, L. Salazar, N. Khoury [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2015. – N 39. – P. 39-43.
101. Jaramillo-Bustamante, J.C. SIRS or not SIRS: Is that the infection? A critical review of the sepsis definition criteria. SIRS o no SIRS: ¿esesa la infección? Una

- revisión crítica de los criterios de definición de sepsis / J.C. Jaramillo-Bustamante, B.E. Piñeres-Olave, S. González-Dambrauskas // *Bol Med Hosp Infant Mex.* – 2020. – Vol. 77, N 6. – P. 293-302.
102. Jordan, C.O. Intracranial hypertension: a current review / C.O. Jordan, S.C. Aylward // *Current Opinion Pediatrics.* – 2018. – Vol. 30, N 6. – P. 764-774.
103. Li, J. Non-invasive detection of intracranial pressure related to the optic nerve / J. Li, C. Wan // *Quant Imaging Med Surg.* – 2021. – Vol. 11, N 6. – P. 2823-2836.
104. Lu, F. The correlation between mechanical ventilation duration, pediatric sequential organ failure assessment score, and blood lactate level in children in pediatric intensive care / F. Lu, H. Qin, A.M. Li // *Front Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – P. 767690.
105. Lyons, J.D. Pathophysiology of the gut and the microbiome in the host response / J.D. Lyons, C.M. Coopersmith // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 18, suppl Suppl 1 – P. 46-49.
106. Monitoring severity of multiple organ dysfunction syndrome: new technologies / K.V. Typpo, H.R. Wong, S.D. Finley [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Suppl 1. – P. 24-31
107. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS) / N.P. Boeddha, L.J. Schlapbach, G.J. Driessen [et al.] // *Critical Care Medicine.* – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 143.
108. Non-traumatic pediatric intracranial hypertension: key points for different etiologies, diagnosis, and treatment / N. Shimony, M. Martinez-Sosa, B. Osburn [et al.] // *Acta Neurologica Belgica.* – 2021. – Vol. 121, N 4. – P. 823-836.
109. Optic nerve abnormalities in children: A practical approach / H. Capo, M.X. Repka, J. C. Edmond [et al.] // *Journal of AAPOS.* — 2011. — Vol. 15, N 3. — P. 281–290.
110. Optic nerve sheath diameter ultrasound: a non-invasive approach to evaluate increased intracranial pressure in critically ill pediatric patients / G. Cannata, S. Pezzato, S. Esposito [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol. 12, N 3. – P. 767.

111. Optic nerve ultrasonography in monitoring treatment efficacy in pediatric idiopathic intracranial hypertension / L. Tekin Orgun, H.T. Atalay, E. Arhan [et al.] // *Child's Nervous System*. – 2020. – Vol. 36, N 7. – P. 1425-1433.
112. Optic nerve ultrasound for the detection of elevated intracranial pressure in the hypertensive patient / P.J.Roque, T.S. Wu, L. Barth [et al.] // *American Journal of Emergency Medicine*. — 2012. — Vol. 30, N 8. — P. 1357–1363.
113. Pathophysiology of pediatric multiple organ dysfunction syndrome / J.A. Carcillo, B. Podd, R. Aneja [et al.] // *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. – 2017. – Vol. 18, N 3, Suppl 1. – P.32.
114. Pediatric Simplified Acute Physiology Score II: Establishment of a New, Repeatable Pediatric Mortality Risk Assessment Score / S. Pirochki, J. Veljkovic, J. Golej [et al.] // *Front Pediatr*. – 2021. – Vol. 9: 757822.
115. Pediatric ultrasound evaluation of optic disc elevation to detect intracranial hypertension / L. Vitiello, L. Capasso, M. De Bernardo [et al.] // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2022. – Vol. 53– P. 279-280.
116. Point-of-Care Approaches for Meningitis Diagnosis in a Low-Resource Setting (Southwestern Uganda): Observational Cohort Study Protocol of the «PI-POC» Trial / G. Gaudenzi, E. Kumbakumba, R. Rasti [et al.] // *JMIR Res Protoc*. – 2020. – Vol. 9, N 11: 21430.
117. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit / L.J. Schlapbach, L. Straney, R. Bellomo [et al.] // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2018. – Vol. 44. – P. 179–188.
118. Prognostic factors in pediatric pneumococcal meningitis patients in mainland China: a retrospective multicenter study / C. Wang, H. Xu, J. Deng [et al.] // *Infection and Drug Resistance*. – 2019. – Vol. 12.– P. 1501-1512.
119. Randomized controlled trial comparing cerebral perfusion pressure-targeted therapy versus intracranial pressure-targeted therapy for raised intracranial pressure due

to acute CNS infections in children / R. Kumar, S. Singhi, P. Singhi [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 42, N 8. – P. 1775-1787.

120. Randomized clinical trial of 20% mannitol versus 3% hypertonic saline in children with raised intracranial pressure due to acute CNS infections / R. Rameshkumar, A. Bansal, S. Singhi [et al.] // *Pediatr Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 21, N 12. – P. 1071-1080.

121. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *J. Amer. Society of Echocardiography*. – 2005. – Vol. 18, N 12. – P. 1440-1463.

122. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children-expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) / Y. Singh, J.U. Villaescusa, E.M. da Cruz [et al.] // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24, N 1. – P. 620.

123. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study / A. Ilercil, O'Grady, M.J. Roman [et al.] // *J. Am Soc Echocardiogr*. — 2001. — Vol. 14— P. 601–611.

124. Rosner, M.J. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results / M.J. Rosner, S.D. Rosner, A.H. Johnson // *Journal of Neurosurgery*. – 1995. – Vol. 83, N 6. – P. 949-962.

125. Saini, K. Incidence, predictors and outcome of sepsis-associated liver injury in children: a prospective observational study / K. Saini, R. Bolia, N.K. Bhat / *European Journal of Pediatrics*– 2022. – Vol. 181, N 4. – P. 1699-1707.

126. Sequential Organ Failure Assessment Score As a Predictor of Outcome in Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit / A.V. Lalitha, J.K. Satish, M. Reddy [et al.] // *J Pediatr Intensive Care*. – 2021. – Vol. 10, N 2. – P. 110-117.

127. Serum Ferritin for Predicting Outcome in Children With Severe Sepsis in the Pediatric Intensive Care Unit / G.N. Shaikh, J.G. Ramamoorthy, N. Parameswaran [et al.] // *Indian Pediatrics*. – 2022. – Vol. 59, N 12. – P. 939-2942.
128. Shen, Y. Meta-analysis for the prediction of mortality rates in a pediatric intensive care unit using different scores: PRISM-III/IV, PIM-3, and PELOD-2 / Y. Shen, J. Jiang // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – N 9. – P. 712276.
129. Siemkowicz, E. Cerebrovascular resistance in ischemia / E. Siemkowicz // *Pflugers Arch*. – 1980. – Vol. 388, N 3. – P. 243-247.
130. Singhi, S. Principles of management of central nervous system infections / S. Singhi, S.K. Angurana // *Indian J Pediatr*. – 2019. – Vol. 86, N 1. – P. 52-59.
131. Srinivasan, S. Bedside ultrasound in pediatric critical care: A review / S. Srinivasan, T.T. Cornell // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 12, N 6. – P. 667-674.
132. Standridge, S.M. Idiopathic intracranial hypertension in a pediatric population: A retrospective analysis of the initial imaging evaluation / S.M. Standridge, O'Brien S.H. // *Journal of Child Neurology*. – 2008. – Vol. 23. – P. 1308–1311.
133. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children / S.L. Weiss, M.J. Peters, W. Alhazzani [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, N 1. – P. 10-67.
134. Tasker, R.C. Raised intracranial pressure during CNS infection: what should we do about it? / R.C. Tasker // *Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 42, N 8. – P. 1936-1938.
135. The cost of suspected and confirmed bacterial meningitis cases treated at Jimma University Medical Center, Ethiopia / T.K. Chala, T.D. Lemma, K.T. Godana [et al.] // *Ethiopian journal of health sciences*. – 2022. – Vol. 32, N 4. – P. 765-772.
136. The effects of cerebral vasospasm on cerebral blood flow and the effects of induced hypertension: a mathematical modelling study / P. Bhogal, L.L. Yeo, L.O. Müller [et al.] // *Interv Neurol*. – 2020. – Vol. 8, N 2-6. – 152-163.

137. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315, N 8. – P. 801-810.
138. Trobe, J.D. Papilledema: the vexing issues / J.D. Trobe // J. Neuroophthalmol. – 2011. – Vol. 31, N 2. — P. 175–186.
139. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury / T. Geeraerts, Y. Launey, L. Martin [et al.] // Intensive Care Medicine. — 2007. — Vol. 33. — P. 1704–1711.
140. Ultrasound non-invasive intracranial pressure assessment in paediatric neurocritical care: a pilot study / C. Robba, D. Cardim, M. Czosnyka [et al.] // Child's Nervous System. – 2020. – Vol. 36, N 1.– P. 117-124.
141. Update on viral infections involving the central nervous system in pediatric patients / G. Autore, L., Bernardi, S. Perrone [et al.] // Children (Basel). – 2021. – Vol. 8, N 9.– P. 782.
142. Use of transcranial doppler for management of central nervous system infections in critically ill children / L. Ducharme-Crevier, M.G. Mills, P.M. Mehta [et al.] // Pediatric Neurology. – 2016. – Vol. 65.– P. 52-58.
143. Variation in cerebral blood flow velocity with cerebral perfusion pressure > 40 mm Hg in 42 children with severe traumatic brain injury / S. Philip, O. Chaiwat, Y. Udomphorn [et al.] // Critical Care Medicine. – 2009. – Vol. 37, N 11. – P. 2973-2978.
144. Zhang, T. Clinical value of bedside transcranial doppler ultrasound in assessing intracranial pressure in critically ill pediatric patients with nervous system disease] / T. Zhang, C.F. Liu // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2022. – Vol. 24, N 9. – P. 973-978.