

На правах рукописи

Бударова Кристина Владимировна

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В КОМПЛЕКСЕ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2024

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Шмаков Алексей Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Григорьев Евгений Валерьевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий)

доктор медицинских наук, доцент

Кирилочев Олег Константинович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий)

доктор медицинских наук, профессор

Миронов Пётр Иванович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры)

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

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/dissertation/369>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

А. С. Полякевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Актуальность проблемы комплексного прогнозирования критических состояний у детей обусловлена отсутствием доказательных клинических исследований, посвящённых особенностям комплексной оценки автономной нервной системы (АНС) и стресс-статуса у детей в критических состояниях (Цой Е. Г., 2003; Боярская Л. Н., 2012; Панина О. С., 2018). В литературе не отражены связи маркеров стресса (катехоламинов, кортизола), метаболического ответа на стресс (лактат, гликемия), кислородного статуса с функциональным уровнем симпатической и парасимпатической составляющих автономной нервной системы у детей в критических состояниях (Николаева Т. Н., 2011; Тумаева Т. С., 2014; Рыбалко Н. А., 2018). Отсутствует анализ этиопатогенетических связей повреждения миокарда и характеристик сердечного ритма в детском возрасте. Не определены характеристики АНС у новорождённых с хирургической патологией в периоперационном периоде с целью оптимизации методов анестезиологической защиты и своевременной коррекции нарушенного гомеостаза. Научная значимость работы выражается в получении ранее неизвестных количественных данных variability сердечного ритма (ВСР), в активном внедрении диагностического и динамического мониторинга методом кардиоинтервалографии (КИГ) у детей, в разработке мультимодального подхода для оценки активности АНС и стресс-статуса у детей в критических состояниях (Михельсон В. А., 2010; Прометной Д. В., 2019; Юрьева Э. А., 2020; Леонов Н. П., 2021; Голомидов А. В., 2022). Таким образом, решение проблемы комплексного прогнозирования критических состояний у детей определило актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы. Проблеме патофизиологического обоснования и клинического применения оценки ВСР методом кардиоинтервалографии у взрослых посвящены труды выдающихся физиологов В. Эйтховена, Л. А. Орбели, профессоров Р. М. Баевского, В. В. Парина, А. Н. Флейшман, А. А. Астахова и других авторов. В публикуемых работах показано, что достигнута адекватная интерпретация показателей физиологического соответствия при остром инфаркте миокарда и диабетической нейропатии (Яцкевич Е. С., 2013; Шварц В. А., 2015; Алиева А. М., 2015; Булгакова С., 2017), что реактивность АНС отражает способность организма обеспечивать адекватный метаболический и гемодинамический ответ при угрозе и реализации критических состояний (Соколов С. Ф., 2001; Рябыкина Г. В., 2005; Глухова Е. З., 2009; Баевский Р. М., 2014; Попугаев К. А., 2016; Михайлов В. М., 2017; Kim H. G., 2018). Недостаточно изученными остаются нарушения в регуляции АНС у новорождённых, в том числе находящихся в критических состояниях. В отличие от взрослых, у

которых превалирует вагусная модуляция сердечного ритма, новорождённые характеризуются высокими исходными уровнями симпатикотонии и доминированием центрального контура регуляции ритма сердца со значительными его колебаниями (Боярская Л. Н., 2012; Соловьева Г. А., 2012; Панина О. С., 2018). Изучение ВСР при развитии критических состояний перспективно для понимания уровня зрелости и активности АНС как у новорождённых, в том числе и недоношенных, так и у детей старших возрастов (Цой Е. Г., 2003; Николаева Т. Н., 2011; Астахов А. А., 2014; Тумаева Т. С., 2019).

Цель исследования. Повышение клинической эффективности инфузионной и вазоактивной поддержек у детей в критических состояниях на основе объективной оценки реакций автономной нервной системы и волемического статуса.

Задачи исследования

1. Изучить стресс-нормативные значения вариабельности сердечного ритма у детей различных возрастных групп, нуждающихся в интенсивной терапии.
2. Стратифицировать риски неблагоприятного исхода критических состояний у детей в зависимости от вариабельности сердечного ритма.
3. Оценить характер влияния гемодинамической поддержки на автономную нервную систему на основе прогностической информативности индекса напряжения и динамики показателей вариабельности сердечного ритма.
4. Выявить наличие и характер связей между индексом напряжения и маркерами кардиоренального синдрома у новорождённых в критических состояниях.
5. Провести сравнительную оценку прогностических эхокардиографических, биохимических и электрофизиологических критериев безопасности и эффективности гемодинамической поддержки у новорождённых в критических состояниях.
6. Разработать программу гемодинамической поддержки в части объёмозамещающей и вазоактивной терапии у новорождённых в критических состояниях, основанную на оценке характера, интенсивности и динамики регуляции сердечного ритма и кардиомаркеров, оценить её эффективность.

Научная новизна. Впервые представлены временные и частотные характеристики ВСР у детей разных возрастных групп, находящихся в критических состояниях. Количественно определены риски неблагоприятного исхода критических состояний у детей в зависимости от показателей вариабельности сердечного ритма.

Получены новые данные о характере влияния гемодинамической поддержки на автономную нервную систему на основе прогностической информативности индекса напряжения и динамики показателей вариабельности сердечного ритма у детей.

Впервые определены возможности комплексного неинвазивного контроля активности автономной нервной системы и маркерной стратегии в диагностике

кардиоренального синдрома у новорождённых в критических состояниях.

Соотнесена прогностическая ценность показателей эхокардиографии и маркеров кардиоренального синдрома при диагностике волевической перегрузки у новорождённых в критических состояниях.

Впервые изучены изменения активности АНС, гемодинамических параметров и показателей кардиомаркеров у новорождённых с соматической и хирургической патологией.

Предложена программа гемодинамической поддержки, разработанная методами математического моделирования, у новорождённых в критических состояниях.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертационном исследовании решена актуальная проблема интенсивной терапии критических состояний у детей: повышение качества гемодинамической поддержки у детей в критических состояниях на основе объективной оценки реакций АНС и волевического статуса путем коррекции инфузионной и вазоактивной/инотропной составляющих интенсивной терапии. Сформированные базы стресс-нормативных границ ВСР способствуют активному внедрению диагностического и динамического неинвазивного мониторинга гемодинамики методом КИГ у детей в критических состояниях. Получены свидетельства о государственной регистрации баз данных для ЭВМ № 2 022 622 760 «Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорождённых в критическом состоянии» (Новосибирск, 2022) и № 2 023 621 194 «Характеристика variability сердечного ритма и центральной гемодинамики у детей в критическом состоянии» (Новосибирск, 2023).

Стратифицированы риски неблагоприятного исхода критических состояний у детей в зависимости от комплексной оценки ВСР. Установлено, что изменения спектральных показателей сердечного ритма при проведении инфузионной терапии у новорождённых в критических состояниях опережают изменения индекса напряжения (ИН). Обосновано значение ИН кардиоинтервалограммы как интегрального показателя сбалансированности АНС с высокой чувствительностью к гемодинамической нестабильности у детей в критических состояниях. Определено значение ИН как экспресс-метода оценки риска кардиоренального синдрома (КРС) в комплексе с кардиомаркерами и данными эхокардиографии (ЭХО-КГ) у новорождённых в критических состояниях. Предложена практически значимая программа гемодинамической поддержки, разработанная методами математического моделирования, для улучшения качества интенсивной терапии у новорождённых в критических состояниях. Показаны преимущества персонализированного подхода коррекции гемодинамики у новорождённых при снижении инвазивности

мониторинга.

Методология и методы диссертационного исследования. Работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины и принципами «Надлежащей клинической практики» (GCP, 2006) в дизайне проспективного когортного сравнительного исследования. Материалом клинического исследования были показатели 781 ребенка от 0 до 15 лет в тяжёлых и критических состояниях с развившейся или угрожающей полиорганной недостаточностью, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленных для проверки первичной документации. В исследовании использовались анамнестические, клинические, лабораторные, функциональные и статистические методы. Предметом исследования стала оценка АНС и ее способности отражать реактивность организма в критических состояниях у детей. На основании результатов исследования разработана программа гемодинамической поддержки в части объёмозамещающей и вазоактивной терапии у новорождённых в критических состояниях.

Положения, выносимые на защиту

1. Исходно высокий уровень симпатикотонии и доминирование центрального контура регуляции ритма сердца характерны для детей с органными дисфункциями первого года жизни, особенно выражены у новорождённых.

2. Индекс напряжения кардиоинтервалограммы – интегральный показатель сбалансированности автономной нервной системы с высокой чувствительностью к гемодинамической дезадаптации у детей в критических состояниях.

3. Изменения спектральных показателей сердечного ритма при проведении инфузионной терапии у новорождённых в критических состояниях опережают изменения индекса напряжения кардиоинтервалограммы.

4. Определение индекса напряжения кардиоинтервалограммы может рассматриваться как экспресс-метод оценки риска кардиоренального синдрома на основании прямой корреляции данного показателя с кардиомаркерами у новорождённых в критических состояниях.

5. Изменения значений маркеров кардиоренального синдрома опережают изменения показателей эхокардиографии при диагностике волевической перегрузки у новорождённых в критических состояниях.

6. Предлагаемая программа гемодинамической поддержки позволяет улучшить качество интенсивной терапии у новорождённых в критических состояниях за счёт персонализированного подхода.

Степень достоверности. Степень достоверности полученных результатов основывается на достаточном количестве участников исследования,

репрезентативности выборки включенных в статистический анализ показателей, сопоставимости исследуемых групп, применении современных методов обследования и обработке полученных результатов непараметрическими методами статистического анализа. Оценена точность исследования с использованием формулы Лера для относительных величин, подтвержденная по номограмме Альтмана: (при заданном уровне мощности 90 % и критическом значении уровня значимости при проверке нулевых гипотез $p < 0,05$, объём выборки не менее $N = 140$, при уровне значимости 80 % и критическом значении уровня значимости при проверке нулевых гипотез $p < 0,05$ $N = 104$). Нормальность распределения выборки определена по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для $n > 50$). Математическая обработка проведена методами непараметрической статистики с помощью пакета программ SPSS Statistics 20, Microsoft Office Excel 2007, MedCalc (США). Поиск и оценка значимости факторов риска проведены методами ROC-анализа, логистической и множественной линейной регрессий. Для решения практических клинических задач использовался метод построения дерева решений, влияние факторов на лечение оценено многофакторным дисперсионным анализом.

Апробация результатов. Основные положения работы и результаты исследований доложены и обсуждены на 17-м съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2018), на 15-й межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2019), на 16-й Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2019), на 1-м Российском съезде детских анестезиологов-реаниматологов (Москва, 2019), на 16-й межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2020), на 6-й Общероссийской конференции «Flores Vitae. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021), на 7-й Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021), на 9-м Всероссийском научно-практическом конгрессе «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» (Москва, 2021), на 20-м съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2022), на 9-м Беломорском симпозиуме (Архангельск, 2022), на 17-й межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2022), на 8-й Общероссийской конференции «Flores Vitae. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2022), на 9-й Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2023), на 3-м Российском съезде детских

анестезиологов-реаниматологов, 8-х Михельсоновских чтениях (Москва, 2023), на 5-м Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Москва, 2023), на 18-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2023), на 7-м Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2023), на 21-м съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2023), на 19-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2024), на локальных обществах по анестезиологии и реаниматологии г. Новосибирска.

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Физиологические характеристики стрессового ответа при угрозе критических состояний у детей и новорождённых», номер государственной регистрации 121021700348-1.

Внедрение. Результаты проведенных исследований используются в работе отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГНОКБ), «Областного перинатального центра» города Новосибирска. Материалы научных работ используются в курсе лекций и практических занятий для студентов, ординаторов кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 20 научных работ, в том числе 1 монография, 2 свидетельства о государственной регистрации базы для ЭВМ и 12 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории К1 и 7 статей в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 10 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 363 источниками, из которых 131 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 56 таблиц и 13 рисунков.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, собраны данные клинико-лабораторного обследования, выполнены анализ и обобщение полученного материала. Автор непосредственно участвовал в лечении всех пациентов, в оформлении диссертации, в написании научных статей по материалам исследования, выступал с докладами на научных конференциях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено комитетом по этике ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГНОКБ), протокол № 1 от 09.03.2021. Исследование проводилось с 2020 по 2023 год на базах детского ОРИТ и отделения патологии новорождённых ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГНОКБ), выполнено в две фазы: фаза 1 (2020–2021 гг.) – изучение вариабельности сердечного ритма у детей (формирующий групповой фактор – возрастной), фаза 2 (2022–2023 гг.) – изучение вариабельности сердечного ритма у новорождённых в комплексе кардиоренальных маркеров (формирующий групповой фактор – нозологический) (Рисунок 1). В первую фазу исследования вошли 558 пациентов в возрасте от 1 дня до 15 лет, нуждавшихся в проведении интенсивной терапии в условиях ОРИТ или переведённых на этап профильного отделения. По возрастному критерию все пациенты распределены по 4 группам (I–IV), по нозологическому профилю выделены соматическая и хирургическая подгруппы. В группах I и II выделены две подгруппы: в «ОРИТ» вошли пациенты, требовавшие интенсивной терапии, направленной на стабилизацию и поддержание сердечного выброса и внешнего дыхания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии; в «ПРОФ» – новорождённые и младенцы после перенесенной органной недостаточности, на этапе реабилитации в отделении патологии ГНОКБ. Показатели фиксировались в протоколах исследования на двух этапах: 1 – при поступлении (1-е сутки), 2 – третьи сутки. Во вторую фазу исследования вошли 223 новорождённых, распределённых в две группы: соматическая – 104 человека (группа 1), хирургическая – 119 (группа 2). Исследуемые показатели регистрировали на 4 этапах: 1 – при поступлении (1-е сутки), 2 – первые сутки после оперативного лечения (для группы 2), 3 – третьи сутки, 4 – шестые-седьмые сутки.

Алгоритм интенсивной терапии и объём исследований больных, поступивших в ОРИТ: ИВЛ по алгоритму SIMV/PSV для достижения целевых параметров вентиляции/оксигенации, уровень анальгоседации поддерживался 3–4 балла по шкале Wisconsin, (2002 г.): инфузия мидазолама 0,05–0,10 мкг/кг в мин; опиоидными анальгетиками – инфузия фентанила 1–3 мкг/кг в час, (или) тримеперидином 0,5 мг/кг болюсно. Продленную эпидуральную анальгезию (ПЭА) в раннем послеоперационном периоде поддерживали ропивакаином 0,2 % из расчета 0,2 мг/кг в час. Гемодинамическая поддержка представлена объёмом плановой суточной гидратации по физиологической потребности (ФП) у новорождённых с перерасчётом на сутки жизни: для доношенных от стартовой дозы 40 мл/кг до достижения 130 мл/кг, менее 37 недель гестации – от 60 до 140 мл/кг, для остальных детей – объём гидратации соответствовал возрастной ФП. Ограничение ФП от 20 % до 50 % проведено в зависимости от тяжести сердечно-лёгочной недостаточности (СЛН). Алгоритм и состав парентерального питания (ПЭП) соответствовали протоколу (Володин Н. Н., 2015). Новорождённые хирургического профиля оперированы в экстренном и срочном порядках, пациенты остальных возрастных групп – в плановом и экстренном порядках. Предоперационная подготовка включала инфузионную терапию, направленную на стабилизацию гемодинамических показателей, коррекцию дегидратации, объёма патологических потерь, по тяжести состояния дети были переведены на ИВЛ. Применение инфузии дофамина в темпе более 10 мкг/кг в минуту или адреналина/норадреналина в любых дозировках мы обозначали как вазоактивную поддержку (ВАП). Показанием к трансфузии раствора альбумина 10 % были: гипоальбуминемия менее 25 г/л, отёчный синдром в сочетании с концентрацией альбумина в плазме 25–28 г/л. Суточная доза альбумина составила 1 г/кг, использованы два режима трансфузии: 1-й режим (сокращенный) до 12 часов, 2-й режим (продолженный) до 24 часов. Выбор режима трансфузии альбумина определялся выраженностью гипоальбуминемии, переносимостью инфузионной терапии, тяжестью СЛН. Оценку синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) выполняли по шкале SOFA, адаптированной к неонатальному периоду (aSOFA) (Шмаков А. Н., Кохно В. Н., 2007).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Анестезиологическое обеспечение операций проводилось по протоколу сочетанной анестезии (сбалансированной многокомпонентной общей анестезии + ИВЛ + ПЭА). Быстрая последовательная индукция и поддержание анестезии осуществлялась севофлураном, введение миорелаксанта (рокурония бромида 0,6 мг/кг) и опиоидных анальгетиков (фентанила 2–5 мкг/кг, далее инфузия 3–5 мкг/кг в час) с последующей интубацией трахеи. Объем интраоперационной инфузии с учетом патологических потерь составлял 10 мл/кг в час солевого раствора. Уровень среднего артериального давления поддерживали фармакологической вазоконстрикцией (дофамин более 10 мкг/кг в минуту, адреналин 0,05–0,5 мкг/кг в минуту). Конечные точки исследования – показатель 28-суточной летальности, осложнения, сопряжённые с нарастанием СПОН (по aSOFA более 5 баллов), длительность ВАП, потребность в трансфузии альбумина, суточный и кумулятивный гидробалансы (КУМ); промежуточные точки исследования – физикальные, инструментальные, лабораторные данные.

На этапах исследования в протоколе пациента регистрировались гематологические, биохимические, гемостатические показатели, значения кислотно-основного анализа крови; биохимические показатели мочи. Трактровка альбуминурии соответствовала общепринятым диагностическим значениям: микроальбуминурия – 20–200 мг/л, протеинурия – более 200 мг/л, креатинурия – более 1,8 мг/дл. Регистрировали функциональные параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое, диастолическое артериальное давление, среднее (САД) и пульсовое давление крови (ПД), (мм рт. ст.), перфузионный индекс (ПИ). Результаты ультразвукового доплеровского исследования сердца включали линейные и объёмные расчетные показатели, вычисление фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), сердечного индекса (СИ) и индекса ударного объёма (ИУО). Лёгочную гипертензию (ЛГ) определяли посредством оценки среднего давления в лёгочной артерии (ДЛА). Состояние АНС изучалось методом КИГ («Колибри», Нейротех, Таганрог, РФ). Сбор данных проводился по типу скрининг-обзора кратковременных периодических вариаций по стандартам Европейского Кардиологического общества и Североамериканского общества электрофизиологии (1996 г.) после трехкратного усреднения. Статистические (временные) параметры представлены в таблице 1. Из показателей частотного анализа оценивали мощности спектров низкочастотного (LF, %; VLF, %) и высокочастотного (HF, %) компонентов, их отношение (LF / HF); индекс централизации (IC) по формуле: $IC = (HF + LF) / VLF$.

Таблица 1 – Расчетные временные показатели кардиоинтервалографии

Показатель	Расчёт	Значение	Интерпретация
Mo, мс	νRR	700–900	Мода – наиболее часто встречающийся кардиоинтервал (КИ)
aMo, %	RR %	30–50	Амплитуда моды – кол-во КИ, соответствующих Моде
ВАР, мс	$\Delta X,$ $X_{\max} - X_{\min}$	150–450	Вариационный размах – степень вариабельность RR ширины
ИН, усл.ед. SI, (с. у.)	$aMo / (2 \times Mo \times \Delta X)$	30–90	Индекс напряжения, ваготония до 30, эйтония 30–90 90–120 симпатикотония, > 120 гиперсимпатикотония
ПАПР, усл. ед. IARP, (с. у.)	aMo / Mo	—	Показатель адекватности процессов регуляции
ИВР, усл. ед. VEI, (с. у.)	$aMo / \Delta X$	100–350	Индекс вегетативного равновесия
ВПР, усл. ед. VRI, (с. у.)	$1 / Mo \times \Delta X$	—	Вегетативный показатель ритма

Статистическая обработка материала проведена методами непараметрической статистики, поскольку распределение данных не соответствовало закону нормального распределения (критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для $n > 50$). Результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Межгрупповые парные сравнения проведены по U-критерию Манна – Уитни (для двух выборок), однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, с поправкой Бонферрони для $p < 0,05$ (более двух выборок); межэтапно – по Уилкоксоу, на всех этапах – по критерию χ^2 Фридмана. Ранговый корреляционный анализ выполняли по методу Спирмена с определением коэффициентов корреляции (r), тесноту связи – по шкале Чеддока (0,5–0,7 – средняя; 0,71–0,90 – высокая). Группировка показателей выполнена факторным анализом на основании метода главных компонент (МГК), вариант вращения варимакс с нормализацией Кайзера. Предсказательная аналитика выполнена методами ROC-анализа (расчет площади под ROC-кривой (AUROC) с 95 % доверительным интервалом (CI), точек отсечения (Cut-off), чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp), отношением шанса (OR). Независимые переменные получены методами регрессионного анализа (модель логистической и множественной линейной регрессии. Для решения практических задач использовался метод построения дерева решений, основанный на системе классификации и иерархической сегментации данных (CHAID – Chi Squared Automatic Interaction Detection), логлинейный анализ (таблица сопряженности). Влияние

факторов на лечение оценено многофакторным дисперсионным анализом (ANOVA – Analysis of Variation), η^2 %. Использовалось двустороннее р-значение, критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным $p < 0,05$. Для статистической обработки данных использовали стандартные пакеты прикладного статистического анализа (SPSS Statistics 20, Microsoft Office Excel 2007, MedCalc, (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Формирующим критерием деления фазы 1 были анатомо-физиологические особенности созревания АНС, ее структурного компонента, нервно-рефлекторного и гуморального аппаратов регуляции. Пациенты «ОРИТ» I и II групп не имели значимых отличий по антропометрическим характеристикам, в 70 % случаев это глубоконедоношенные дети (в группе II), по концептуальному возрасту соответствующие новорожденным группы I, в 50 % случаев повторно госпитализированные в ОРИТ (Таблица 2).

Таблица 2 – Возрастная и антропометрическая характеристики 4 групп

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III	Группа IV
возраст	от 1 до 28 дней		от 1 до 11 месяцев		от 1 до 4 лет	от 5 до 15 лет
отделение	ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ОРИТ
количество участников	231	85	45	20	59	118
возраст	6 (3; 10)	10 (5; 14)	2 (2; 3)	3 (2; 6)	2 (1; 3)	10 (6; 12)
U-критерий, p	p = 0,000		p = 0,041		—	—
масса тела, кг	2,8 (2,4; 3,3)	2,8 (2,4; 3)	3,7 (3; 5,4)	4,9 (3,7; 8,4)	13 (11; 16)	32 (22; 48)
U-критерий, p	p = 0,025		p = 0,038		—	—

Наибольшая продолжительность респираторной, вазопрессорной, нутритивной поддержек отмечена у пациентов II группы профильного отделения (Таблица 3). Из всех пациентов ОРИТ 222 пациента (39,8 %) наблюдались в раннем послеоперационном периоде. Общая летальность 17 человек (3 %).

Таблица 3 – Длительность интенсивной терапии в 4 группах

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III	Группа IV
ИВЛ, часы	68 (35; 93)	22 (12; 40)	97 (76; 174)	108 (39; 131)	24 (17; 45)	77 (56; 92)
ВАП, часы	18 (12; 29)	14 (11; 24)	35 (16; 44)	70 (30; 76)	14 (8; 45)	20 (14; 38)
ПЭП, часы	99 (76; 145)	105 (70; 151)	121 (98; 199)	188 (111; 233)	79 (62; 88)	89 (72; 99)

Продолжение таблицы 3

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III	Группа IV
Хирургическое лечение	113 (36 %)	25 (8 %)	29 (45 %)	10 (15 %)	28 (48 %)	52 (44 %)
Умерло	4 (1,3 %)	—	5 (7,7 %)	—	2 (3,4 %)	6 (5 %)

Потребность в респираторной протекции (до 60 %) отмечена в группах I (n = 143) и II (n = 27), меньше – в группе IV (n = 17), стабилизации гемодинамики достигалась инфузией вазопрессорных препаратов в 35 % в группе I (ОРИТ, n = 77) и группе II (ПРОФ, n = 7). Высокая зависимость от парентерального питания выявлена у детей I и II групп (ОРИТ), в 87 % (n = 200) и 62 % (n = 28) соответственно.

Изучение показателей ВСР в комплексе кардиоренальных маркеров у новорождённых определило дополнительный набор участников с делением на группы в зависимости от профильности патологии и направлений интенсивной терапии (фаза 2). Возраст и масса тела исследуемых в двух группах сопоставимы: соматическая – 2 дня (1; 2) и хирургическая – 2 дня (1; 5), (p = 0,500); масса тела соответственно 2 890 г (2 450; 3 220) и 3 010 г (2 625; 3 300), (p = 0,140); 45 % детей со сроком гестации более 37 недель. Приоритетными направлениями интенсивной терапии в группе 1 были стабилизация и поддержание сердечного выброса и внешнего дыхания (Таблица 4). При поступлении 90 % (n = 93) новорождённым требовалась респираторная поддержка, медиана длительности ИВЛ составила 87 часов (38; 145). Проведение вазоактивной поддержки потребовалось 26 больным (25 %), длительность составила 29 часов (16; 61), с отсутствием зависимости от ВАП к 7-м суткам. В группе 2 течение раннего послеоперационного периода требовало протекции внешнего дыхания, анальгезии, нутритивной поддержки, коррекции водно-электролитного дисбаланса на фоне ведущей гастроинтестинальной недостаточности. Медиана продолжительности ВАП составила 23 часа (14; 59), нутритивная поддержка в объёме ПЭП 211 часов (138; 301). Послеоперационное обезболивание проведено в 68 % случаев за счет регионарной анальгезии. Межгрупповое отличие по количеству трансфузий альбумина значимо. Среди оперированных новорождённых потребность в трансфузии альбумина определена у 85 детей (71 %), у 62 (73 %) коррекция проведена за сокращенный период времени (Me 8 часов). В соматической группе показания были выставлены для 36 человек (35 %), у 27 (61 %) медиана времени «продолженной» инфузии составила 20 часов. В двух группах умерло 7 человек (3 %), из них 3 (1,3 %) в послеоперационном периоде, χ^2 Пирсона 0,32, p = 0,700.

Условия записи КИГ стационарны, отсутствовала клинически значимая тахикардия. Определены исходно высокий уровень симпатикотонии и доминирование центрального контура регуляции ритма сердца у детей до 1 года, более выражены у новорождённых. Высокие значения индекса напряжения, амплитуды моды, узкий ВАР

в комплексе со сниженным диапазоном осциллятора объёмной регуляции (HF) и ростом значений барорегулятора (LF) соответствовали стационарности сердечного ритма со стабилизирующим эффектом централизации управления сердечно-сосудистой системы в условиях перенапряжения (Таблица 5). Высокие индексы ВСР и их широкий межквартильный размах зафиксированы у новорождённых подгруппы ОРИТ, различия ПАПР определены на этапе 2. Доля HF значительно ниже у новорождённых подгруппы ОРИТ, прирост спектра значим в двух подгруппах к третьим суткам. Отмечена стабильность показателя LF у новорождённых ОРИТ.

Таблица 4 – Направления интенсивной терапии на этапах в 2 группах

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
ИВЛ, n	1	93	54	0,000
	2	—	79	—
	3	44	56	0,500
	4	11	5	0,088
Ограничение физиологической потребности в жидкости на (10–20 %), n	1	59	36	0,012
	2	—	55	—
	3	61	53	0,233
	4	56	52	0,374
Ограничение физиологической потребности в жидкости на (30–40 %), n	1	27	12	0,010
	2	—	13	—
	3	13	14	0,882
	4	4	3	0,584
Инотропная и вазопрессорная поддержка, n	1	26	13	0,033
	2	—	28	—
	3	11	8	0,385
	4	0	2	0,118
Комбинации групп препаратов, n	1	5	11	0,233
	2	—	9	—
	3	1	2	0,617
Максимальные дозы дофамина, мкг/кг в мин	—	10 (5; 12)	5 (5; 8)	—
Максимальные дозы вазопрессорных препаратов, мкг/кг в мин	—	0,1 (0,1; 0,5)	0,2 (0,1; 0,5)	—
Кумулятивный баланс с интраоперационной инфузией, мл/кг за n суток	1	10 (–3; 44)	32 (22; 49)	0,007
	3	47 (19; 84)	38 (6; 89)	0,175
	4	158 (95; 223)	163 (67; 236)	0,553
Кумулятивный баланс с интраоперационной инфузией, мл/кг/сутки	1	5 (–11; 16)	10 (1; 30)	0,001
	3	6 (–6; 20)	11 (–3; 25)	0,118
	4	16 (7; 28)	15 (10; 27)	0,486
Трансфузия альбумина (сокращенная), n	1	2	3	0,769
	2	—	13	—
	3	7	42	0,000
	4	5	4	0,600
Трансфузия альбумина (продолгованная), n	1	4	0	0,000
	2	—	8	—
	3	18	15	0,396
Гемотрансфузия, n	1–4	23	32	0,440

Таблица 5 – Показатели вариабельности сердечного ритма в 4 группах на этапах

Категория	Показатели	Этапы	Группа I		Группа II		Группа III	Группа IV	
			ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ОРИТ	
			n = 231	n = 85	n = 45	n = 20	n = 59	n = 118	
Временные показатели	ЧСС	1	136 (129; 143)	137 (133; 147)	136 (126; 146)	134 (123; 139)	126 (115; 138)	101 (87; 121)	
								p = 0,000	
	2	140 (131; 147)	139 (132; 150)	135 (119; 144)	146 (128; 158)	136 (110; 146)	80 (68; 107)*		
				p = 0,023		p = 0,000			
	ВАР	1	85 (67; 113)	109 (78; 162)	103 (60; 137)	161 (104; 225)	111 (63; 277)	211 (95; 420)	
				p = 0,000		p = 0,001		p = 0,000	
	2	90 (72; 115)	170 (124; 219)*	118 (87; 170)	170 (145; 377)*	170 (90; 382)*	324 (206; 463)*		
				p = 0,000		p = 0,007		p = 0,000	
	аМо %	1	77 (65; 90)	79 (58; 89)	73 (60; 85)	65 (50; 82)	73 (58; 90)	61 (45; 79)	
								p = 0,007	
	2	83 (65; 91)	58 (52; 71)*	83 (64; 89)	61 (57; 90)	67 (57; 83)	45 (37; 65)*		
				p = 0,000		p = 0,000			
	ИН	1	1089 (662; 1430)	677 (396; 1190)	811 (508; 1304)	453 (228; 843)	661 (253; 1689)	241 (91; 753)	
				p = 0,000		p = 0,002		p = 0,000	
2	1027 (644; 1363)	379 (292; 564)*	815 (400; 1176)	425 (356; 478)	309 (169; 697)*	75 (421; 245)*			
			p = 0,000		p = 0,001		p = 0,000		
ПАПР	1	182 (146; 202)	184 (128; 207)	154 (136; 197)	153 (102; 192)	152 (119; 204)	112 (73; 158)		
							p = 0,000		
2	188 (146; 205)	137 (115; 176)*	182 (142; 199)	136 (125; 245)	156 (113; 198)	52 (38; 115)*			
			p = 0,000		p = 0,000				
Частотные	HF, (%)	1	21 (18; 24)	28 (26; 30)	24 (21; 28)	32 (31; 34)	29 (20; 35)	36 (31; 41)	
				p = 0,000		p = 0,000		p = 0,000	
	2	24 (19; 27)*	29 (27; 32)*	29 (26; 30)*	32 (29; 32)	31 (28; 38)*	41 (35; 47)*		
		p = 0,000		p = 0,000		p = 0,000			

Продолжение таблицы 5

Показатели	Этапы	Группа I		Группа II		Группа III	Группа IV
		ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ПРОФ
		n = 231	n = 85	n = 45	n = 20	n = 231	n = 85
LF, %	1	29 (27; 32)	28 (26; 30)	31 (28; 33)	32 (29; 35)	29 (24; 33)	32 (29; 35)
	2	29 (26; 31)	32 (29; 35)*	29 (27; 30)*	31 (29; 33)*	32 (28; 35)*	35 (30; 41)*
		p = 0,000		p = 0,001		p = 0,007	
VLF, %	1	18 (16; 21)	19 (17; 21)	18 (14; 21)	15 (12; 18)	16 (13; 19)	13 (10; 17)
	2	19 (17; 22)*	13 (12; 18)*	19 (17; 23)*	16 (15; 17)	14 (12; 18)	12 (8,5; 14)*
		p = 0,000		p = 0,000		p = 0,003	
IC, усл. ед.	1	3,1 (2,5; 4,1)	2,9 (2,6; 3,5)	3,3 (2,6; 3,9)	4,2 (3,5; 5,1)	3,7 (2,4; 5,3)	4,5 (3; 7)
	p = 0,001						
	2	2,6 (2,2; 3,4)*	4,4 (3,3; 4,9)*	2,8 (2,2; 3,5)	3,9 (3,6; 4,0)	5,1 (2,7; 6,4)	6,4 (3,7; 9,7)*
LF/HF, усл. ед.	1	1,3 (1,2; 1,6)	1 (0,9; 1,1)	1,3 (1,2; 1,4)	0,96 (0,9; 1,1)	1,1 (0,8; 1,3)	0,9 (0,7; 1,2)
	p = 0,000		p = 0,000		p = 0,004		
	2	1,2 (1,1; 1,4)*	1,1 (0,95; 1,2)*	0,97 (0,9; 1,1)	1 (0,88; 1,1)	1 (0,96; 1,3)	0,9 (0,7; 1,1)
p = 0,000		p = 0,000					

Примечание: * – значимое отличие этапов 1–2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$

Разница по низким частотам отражена в превалировании IC (в 1,7 раза, $p = 0,000$) на третьи сутки у пациентов ПРОФ. Соотношение LF / HF > 1 устойчиво в подгруппе ОРИТ на этапах исследования. У младенцев значимая разница по ВАР определила значимость различий ИН на этапах. Значимый прирост HF ($p = 0,015$) в подгруппе ОРИТ на 2 этапе уравнил разницу соотношений LF / HF. На этапе 1 у детей старшего возраста преобладание активности центральных механизмов регуляции над автономными объяснялось срывом адаптации в рамках течения основного заболевания и возможностями сознательного (волевого) противодействия внешним условиям. Увеличение вариационного размаха со снижением aM_0 и расчетных индексов характеризовало восстановление variability сердечного ритма. Сопоставимость нормальной доли спектральных волн высокой и низкой частот у детей III и IV групп подтверждала удовлетворительное состояние системы регуляции сосудистого тонуса и отсутствие дыхательной аритмии.

Действие стрессового (то есть, абсолютно неспецифического) ответа, сопровождающего течение СПОН, сформировало неспецифическую картину напряжения регуляторных звеньев АНС. Очень тесная согласованность индексов ВСР, подтвержденная сильной корреляционной связью (от $r = 0,990$ до $r = 0,999$, $p < 0,001$), позволила использовать изолированно ИН, как интегральный показатель напряженности регуляторных систем. В 4 группах оценена прогностическая ценность ИН и частот в сравнении с общепризнанной валидной школой оценки СПОН aSOFA при поступлении в отношении летального исхода. Рост ИН более 1 400 усл. ед., подавление частотного спектра, особенно за счет HF, на третьи сутки сопряжены с неблагоприятным исходом. Напряжённость функционирования АНС даёт специфическую картину в прогностическом аспекте исхода, подтвержденную высотой ROC-кривых на рисунке 2. Значения ИН от 1 200 до 800 усл. ед. сопряжены с потребностью стабилизации гемодинамики за счет подключения ВАП. Истощение общей мощности (снижение HF 26 % и LF менее 30 %) является предиктором нестабильности гемодинамики и потребности в инфузии катехоламинов (Рисунок 3).

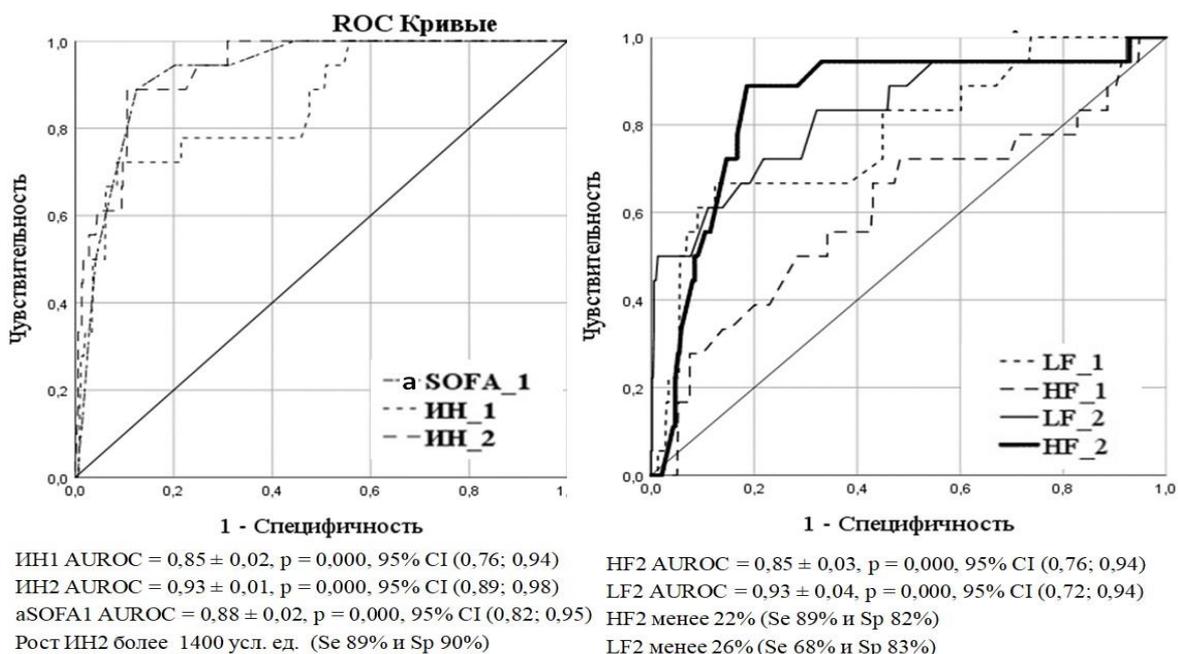


Рисунок 2 – ROC-кривые показателей aSOFA, индекса напряжения, частот в 4 группах на этапах (прогнозирование летального исхода)

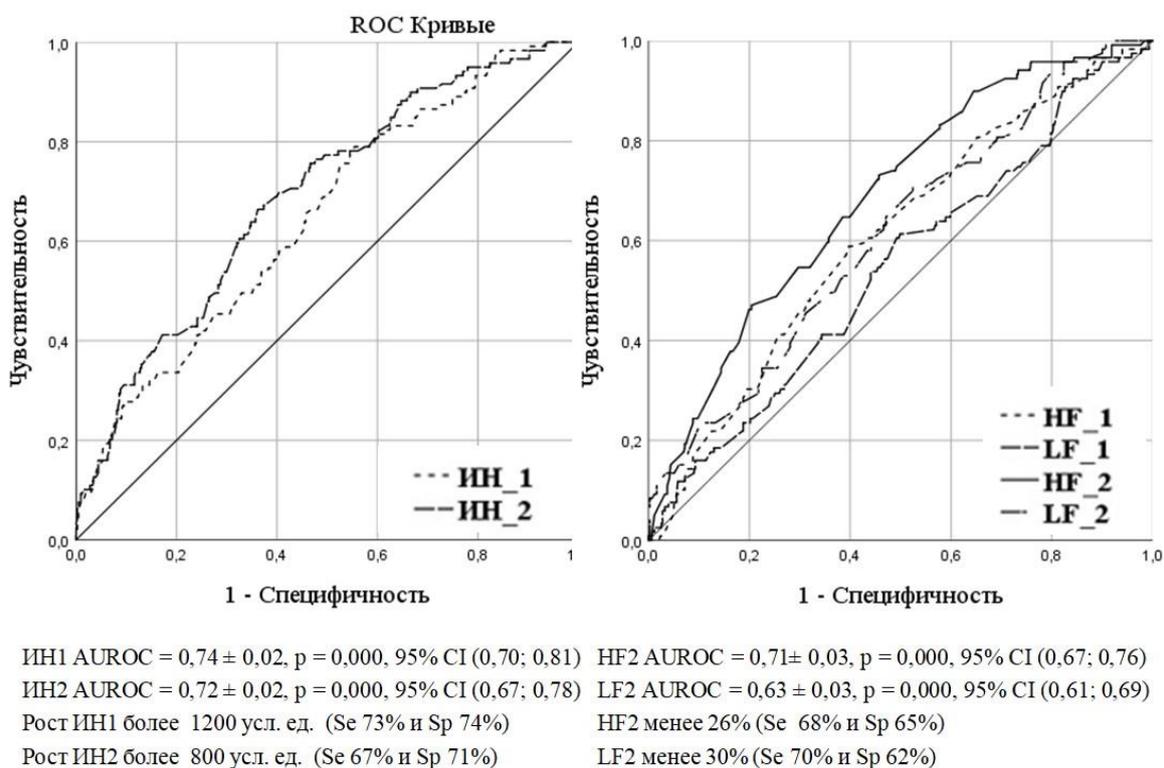


Рисунок 3 – ROC-кривые показателей индекса напряжения, частот в 4 группах на этапах (прогнозирование потребности катехоламинов)

Поиск различий характера электрофизиологического ответа на объём экстренной регидратации (ЭР) выполняли сравнением показателей КИГ участников из группы I (подгруппа «ОРИТ», 113 человек) и из объединённых групп III + IV (91 человек). Регистрация показателей выполнена в первые 2 часа при поступлении: до проведения ЭР в объёме 10–15 мл/кг за 1 час изотонического ионного раствора (стерофундин изо) (этап 1), через час после инфузии раствора (этап 2). Независимо от возраста гемодинамический ответ на объём ЭР в условиях эпидуральной анестезии ограничен, при этом отмечены и возрастные особенности реакций: у новорождённых – нарастание тахикардии ($p = 0,003$), у детей старшего возраста – повышение САД ($p = 0,000$). Клинически яркий симпатолитический эффект достигнут у детей старшего возраста за счет стимуляции объёмом барорегуляторов (LF), ($p = 0,037$). У детей в соматической подгруппе в 62–72 % случаев обнаружено прямое подавляющее влияние ЭР на уровень адренергии, выраженное в снижениях амплитуды моды, ИН ($p = 0,001$) и ПАПР ($p = 0,003$).

Метод КИГ в комплексе кардиомаркеров применяли для динамического неинвазивного мониторинга эффективности медикаментозной терапии у пациентов в критических состояниях, пред- и послеоперационного контроля у новорождённых хирургического профиля (фаза 2).

Показатели гемодинамики в группах сопоставимы, интервал изменений в пределах возрастных границ. В группе 2 на 3-и сутки послеоперационного периода САД выше, чем у новорождённых с соматической патологией (Таблица 6). Значимых межгрупповых отличий концентрации тропонина Т (Тр-Т) не выявлено. Операционный стресс определил значимый рост показателя в первые сутки. К этапу 4 исследования в обеих группах установлено значимое снижение этого показателя: (соматическая $\chi^2 = 24,1$ и хирургическая $\chi^2 = 19,1$; $p = 0,0001$). Отмечено увеличение концентрации NT-proBNP с пиком на 3-и сутки послеоперационного периода в хирургической группе ($Z = 2,6$; $p = 0,011$) с дальнейшим регрессом $\chi^2 = 19,1$; $p = 0,0001$. В соматической группе выявлено значимое снижение показателя на этапах ($\chi^2 = 24,4$; $p = 0,0001$). Схожая динамика выявлена у показателя креатинкиназы МВ и миоглобина. В группе 1 значимый рост альбуминурии в первые сутки послеоперационного периода был ассоциирован с микроальбуминурией ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,042$) и оказал влияние на рост соотношения альбумин / креатинин при допустимых значениях креатининурии. Шансы ренальной потери альбумина в хирургической группе в 3,1 раз выше, чем в соматической группе (OR 3,1; 95% CI 1,7; 39). На фоне интенсивной терапии пациентов в группах к 7-м суткам показатели креатинина и альбумина крови и мочи не выходили за пределы нормы, более высокие показатели сохранялись у новорождённых с хирургической патологией.

Таблица 6 – Показатель в двух группах на этапах (фаза 2)

Группы показателей	Группа	Показатели	Этапы			
			1	2	3	4
Показатели гемодинамики	1	ЧСС, уд. в мин.	134 (127; 144)	—	136 (129; 143)	136 (132; 139)
	2		136 (127; 144)	132 (126; 142)*	137 (132; 144)	138 (134; 145)
	1	САД, мм рт. ст.	55 (50; 57)	—	53 (50; 56)	55 (52; 58)
	2		53 (47; 58)	51 (47; 56)	56 (53; 59)	55 (52; 59)
	U-критерий, p		—	—	p = 0,02	—
Кардиомаркеры	1	Тропонин Т, нг/мл	0,1 (0,06; 0,16)	—	0,06 (0,05; 0,1)**	0,04 (0,04; 0,05)***
	2		0,08 (0,05; 0,1)	0,1 (0,07; 0,2)*	0,08 (0,06; 0,1)**	0,04 (0,04; 0,06)***
	1	NT-proBNP, пг/мл	8307 (3600; 9000)	—	3170 (2145; 6408)**	2100 (1210; 4263)***
	2		4710 (3400; 6989)	7640 (4100; 9000)*	7987 (3823; 9100)	4381 (2470; 6770)***
	U-критерий, p		p = 0,004	—	p = 0,000	p = 0,000
	1	Креатинкиназа МВ, нг/мл	6,8 (4,3; 10,4)	—	3,84 (2,3; 5,4)**	2,4 (2; 4,2)***
	2		5,6 (4,4; 9,1)	8,4 (5,4; 11,7)*	6,1 (4,3; 7,95)**	4,3 (2,8; 6,7)***
	U-критерий, p		—	—	p = 0,000	p = 0,000
	1	Миоглобин, нг/мл	57 (41; 83)	—	32 (30; 54)**	30 (30; 30)***
	2		49 (39; 74)	94 (59; 112)*	38 (30; 62)**	30 (30; 39)***
Показатели ренальной функции	1	Креатинин сыв., мкмоль/л	78 (68; 98)	—	69 (61; 84)**	61 (51; 71)***
	2		72 (59; 87)	73 (58; 86)	58 (49; 66)**	51 (41; 63)***
	U-критерий, p		p = 0,009	—	p = 0,000	p = 0,000
	1	Альбумин мочи, мг/л	32 (17; 78)	—	21 (13; 41)**	7,8 (5; 22)***
	2		21 (12,8; 65)	60 (24,8; 106)*	38,2 (7,8; 89)**	15,6 (5; 44)***
	U-критерий, p		p = 0,008	—	—	p = 0,03

Продолжение таблицы 6

Группы показателей	Группа	Показатели	Этапы			
			1	2	3	4
ЭХО-КГ	1	ДЛА, мм рт.ст.	35 (25; 42)	—	30 (25; 36)**	27 (25; 32)
	2		27 (24; 34)	27 (24; 35)	30 (25; 32)	27 (25; 31)
	U-критерий, p		p = 0,001	—	—	—
	1	ИУО, мл/м ²	34 (30; 41)	—	42 (34; 45)**	33 (28; 38)***
	2		32 (26; 37)	41 (30; 46)*	40 (32; 44)	33 (27; 38)***
	U-критерий, p		p = 0,027	—	—	—
	1	СИ, л/мин/м ²	4,7 (4; 5,9)	—	5,3 (4,3; 6,4)**	4,5 (3,7; 5,1)***
	2		4,3 (3,2; 5,3)	5,4 (4,2; 6)*	5,6 (4,3; 6,3)**	4,6 (3,7; 5,3)***
	U-критерий, p		p = 0,001	—	—	—
Показатели кардиоинтервалографии	1	ИН, (усл.ед.)	1823 (882; 2921)	—	940 (591; 1766)**	366 (297; 713)***
	2		1988 (989; 2413)	2510 (1410; 2920)*	898 (607; 1804)**	379 (294; 607)***
	1	аМо, %	83 (65; 96)	—	73 (64; 86)**	64 (58; 73)***
	2		78 (66; 91)	87 (69; 96)*	75 (65; 91)**	65 (58; 69)***
	1	HF, (%)	22 (16; 28)	—	24 (19; 30)**	22 (19; 29)
	2		25 (20; 30)	21 (17; 27)*	22 (17; 29)**	23 (19,5; 28,7)
	U-критерий, p		p = 0,016	—	—	—
	1	LF, (%)	29,8 (24; 35)	—	29,7 (24; 36)	34,4 (30,2; 37,2)
	2		30 (24; 37)	32 (25; 38)*	29 (24; 34)	34 (30; 40,7)***
Примечания: * – значимое отличие этапов 1–2 Критерий Уилкоксона, p < 0,05; ** – значимое отличие этапов 2–3 Критерий Уилкоксона, p < 0,05; *** – значимое отличие этапов 3–4 Критерий Уилкоксона, p < 0,05						

Приоритет гемодинамической поддержки для достижения целевых гемодинамических показателей подтвержден отсутствием значимых отличий в функции левого желудочка на этапах исследования. Наличие лёгочной гипертензии ($p = 0,001$) в группе 1 соответствовало срокам функционирования фетальных коммуникаций и дезадаптации системы кровообращения при критических состояниях раннего неонатального периода. Повышение значений индекса ударного объёма и сердечного индекса отмечено на 2-3 сутки развития критических состояний в условиях гиперсимпатикотонии (рост ИН и амплитуды моды, смещением доли частот). К концу недели снижение уровня симпатикотонии положительно влияло на динамику маркеров миокардиального стресса. Факторным анализом определены высокие прямые корреляционные связи между кардиомаркерами и данными ЭХО-КГ, которые на основании степени взаимосвязи были преобразованы методом множественной линейной регрессии (метод исключения) в практический инструмент прогнозирования основных направлений интенсивной терапии. Выработаны практические формулы расчета сроков вазопрессорной, респираторной, парентеральной поддержек, расчета доли ограничения физиологической потребности в жидкости на этапах исследования для каждой нозологической группы (Таблицы 7 и 8).

Таблица 7 – Формулы расчета длительности направлений заместительной терапии на этапах у новорождённых с соматической патологией

Этап	Расчетный показатель	Формула
1	ВАП (ч)	$= -2,5 + 386 \times \text{ТнГ}$
3	ВАП (ч)	$= -44 + 23 \times \text{K}^+ - 0,1 \times \text{КУМ}$
3	ИВЛ (ч)	$= -801 + 66 \times \text{PiP} - 6 \times \text{scO}_2 + 18 \times \text{КДО}$
1	ОГР. ФП (%)	$= 11 + 0,002 \times \text{ИН} - 5,4 \times \text{ПИ} + 0,3 \times \text{ДЛА}$
3	ОГР. ФП (%)	$= -8 + 4 \times \text{Gli} + 2 \times \text{Uг} + 3,2 \times \text{КСО}$
4	ОГР. ФП (%)	$= -53 + 0,002 \times \text{NT-proBNP} - 9 \times \text{ПИ} + 1 \times \text{scO}_2$
Примечание: K^+ – концентрация калия в плазме, PiP – давление на вдохе, scO_2 – центральная венозная сатурация, КДО – конечный диастолический объём в ЛЖ, КСО – конечный систолический объём ЛЖ, Gli – гликемия, Uг – концентрация мочевины в плазме		

Таблица 8 – Формулы расчета длительности направлений заместительной терапии на этапах у новорождённых с соматической патологией

Этап	Расчетный показатель	Формула
2	ВАП (ч)	$= -35 + 0,5 \times \text{ИН} - 0,3 \times \text{АУ}$
3	ВАП (ч)	$= -115 + 0,03 \times \text{ИН} + 0,3 \times \text{КУМ} + 11 \times \text{УО}$
2	ПЭП (ч)	$= 71 + 0,01 \times \text{NT-proBNP} - 3 \times \text{Le} + 1,3 \times \text{Cr} + 8,2 \times \text{Ur}$
3	ПЭП (ч)	$= 368 + 0,01 \times \text{NT-proBNP} - 3,3 \times \text{Le} - 39 \times \text{K}^+$
2	ОГР. ФП (%)	$= 11 + 0,3 \times \text{ДЛА} + 0,002 \times \text{ИН} - 5,4 \times \text{ПИ}$
3	ОГР. ФП (%)	$= -17 + 0,002 \times \text{ИН} + 0,5 \times \text{САД}$
4	ОГР. ФП (%)	$= 20 + 0,8 \times \text{Le} + 0,3 \times \text{САД}$
Примечание: АУ – концентрация альбумина в моче, УО – ударный объём, Cr – концентрация креатинина в плазме		

К концу первых суток послеоперационного периода зависимая переменная (длительность вазопрессорной поддержки) определялась представленной моделью, с учетом на 72 % определяющих факторов: индекс напряжения (прямая зависимость) и значение микроальбуминурии (обратная). Корреляционная связь между длительностью ВАП и факторами сильная ($\rho = 0,830$), статистически значимая ($p = 0,015$). К третьим суткам регрессионная функция описывала линейную прямую зависимость между стабильным индексом напряжения, вклад микроальбуминурии был замещен значениями кумулятивного водного баланса к 3-м суткам и показателем ударного объёма, увеличение которых сопровождалось потребностью в инфузии вазопрессоров.

В соматической группе в первые сутки потребность в инфузии инотропного препарата определена на 62 % концентрацией тропонина Т (прямая зависимость), корреляционная связь между переменными высокая ($\rho = 0,790$), статистически значимая ($p = 0,000$). Значимость влияния водного баланса на длительность инфузии определена в соматической группе на третьи сутки, как и в хирургической, характер связи обратный, концентрация калия в плазме значимо влияла на расчёт. Расчёт длительности респираторной поддержки был реализован в соматической группе к третьим суткам: чем меньше давление на вдохе и показатель конечно-диастолического объёма, чем выше значение центральной венозной сатурации, тем быстрее время ИВЛ сокращалось. Определение потребности в пролонгации ПЭП эффективно у хирургических пациентов. Длительность парентерального нутритивного замещения сопряжена с инфузионной перегрузкой (прямая зависимость с NT-proBNP), купированием воспалительного процесса (обратная связь со значением уровня лейкоцитов). Расчет процентов ограничения объёма гидратации на каждом этапе исследования определяется новым набором показателей, больший вклад внесли

данные неинвазивного мониторинга гемодинамики.

В зависимости от сочетания объёмов интенсивной терапии проведен сравнительный межгрупповой анализ показателей ВРС у новорождённых без учета нозологической принадлежности на этапах исследования и демонстрацией изменения в выделенных классах интенсивной терапии: А – 62 человека; В – 115 человек; С – 46 человек (Таблица 9).

Таблица 9 – Группы новорождённых в зависимости от интенсивности терапии на этапах исследования

Этап	Группа А (без ИВЛ, без ВАП)	Группа В (с ИВЛ, без ВАП)	Группа С (с ИВЛ, с ВАП)
1	62	115	46
2	46	128	49
3	119	89	15
4	204	15	4

В группах новорождённых, которым требовалось проведение инвазивной респираторной поддержки, и пациентов без ИВЛ не обнаружено значимых различий в спектральном анализе при сохраненном соотношении волн LF / HF $\times 0$ (Таблица 10). Вазоактивная терапия явилась определяющим аспектом в снижении LF и росте показателей монотонности сердечного ритма за счет изменений ВАР.

Таблица 10 – Показатели ВРС в зависимости от потребности в респираторной и вазоактивной терапии у новорождённых на этапах исследования

Этап	Показатель	Группа А (без ИВЛ, без ВАП)	Группа В (с ИВЛ, без ВАП)	Группа С (с ИВЛ, с ВАП)	Этап-этап	P
1	ИН	1 100 (660; 2 120)	2 290 (1 260; 2 880)	2 270 (1 780; 2 730)	1–2	0,000
					1–3	0,000
					1–2–3	0,000
	aMo	79 (59; 89)	89 (90; 98)	83 (64; 97)	1–2	0,000
					1–2–3	0,001
	ВАР	84 (58; 112)	50 (39; 75)	50 (31; 75)	3–1	0,000
					2–1	0,000
					1–2–3	0,000
	ПАПР	184 (130; 230)	215 (190; 240)	200 (170; 220)	1–2	0,004
					1–2–3	0,004
	LF	32 (26; 38)	30 (26; 34)	26 (22; 33)	3–2	0,006
					3–1	0,001
1–2–3					0,001	
HF	20 (16; 23)	23 (19; 28)	18 (16; 28)	1–2–3	0,036	

Продолжение таблицы 10

Этап	Показатель	Группа А (без ИВЛ, без ВАП)	Группа В (с ИВЛ, без ВАП)	Группа С (с ИВЛ, с ВАП)	Этап- этап	Р
2	ИН	810 (670; 1 830)	2 080 (1 100; 2 700)	2 300 (1 300; 2 900)	1–2 1–3 1–2–3	0,000 0,000 0,000
	аМо	77 (56; 83)	83 (80; 87)	79 (61; 87)	1–2 1–2–3	0,000 0,001
3	ИН	1 142 (700; 2 130)	2 130 (1 190; 2 740)	2 280 (1 990; 2 540)	1–2 1–2–3	0,012 0,011
	ВАР	181 (126; 246)	170 (114; 241)	152 (65; 406)	2–1 3–1 1–2–3	0,008 0,039 0,021
4	аМо	62 (55; 75)	64 (58; 69)	79 (61; 89)	1–2 1–2–3	0,025 0,022
	ПАПР	137 (115; 179)	138 (125; 180)	204 (150; 250)	1–2 1–2–3	0,010 0,011
Примечание: р – критерий значимости Краскела-Уоллиса, с поправкой Бонферрони для р < 0,05.						

Методом ROC-анализа выполнена оценка прогностической способности показателей КИГ и маркеров кардиоренального синдрома, проведено сравнение по их эффективности и определен критический порог значений, влияющий на выбор первоочередных действий в интенсивной терапии. Оценённый с помощью таблицы дожития риск наращивания дозы вазопрессоров по достижению значений ИН в хирургической группе более 3 000 усл. ед. (медиана 3 283 усл. ед.) составил 69 % ± 11,9 %, в соматической группе – более 4 000 усл. ед. (медиана 4 467 усл. ед.) составил 68,2 % ± 9,6 %. Наибольший рост потребности в ВАП отмечен в интервале значений ИН от 1 000 до 2 000 усл. ед. (Таблица 11).

Таблица 11 – Оценка зависимости риска ВАП с учетом значений индекса напряжения к концу первых суток

ИН, усл. ед.	Группа	Риск ВАП	
		абс.	%
1 000	Соматическая	6	6,5 ± 2,6
	Хирургическая	6	7,7 ± 3
2 000	Соматическая	13	17,1 ± 4,4
	Хирургическая	32	42,5 ± 7,1
3 000	Соматическая	17	26,9 ± 6
	Хирургическая	35	69 ± 11,9
4 000	Соматическая	19	34 ± 7,2
4 500	Соматическая	26	68,2 ± 9,6
7 000	Соматическая	37	100

Обнаружены значимости ИН и микроальбуминурии в качестве ориентиров инициации вазоактивной поддержки при высокой AUROC в хирургической группе. Риски потребности в медикаментозной стабилизации центральной гемодинамики выросли при значениях индекса более 2 280 усл.ед. (Se 72 %; Sp 69 %) и при появлении альбумина в моче более 35,7 мг/л (Se 70 %; Sp 71 %) (Таблица 12). На 3 этапе исследования характеристики точек отсечения были выше: альбуминурия 34,4 мг/л (Se 87 %; Sp 74 %). Прогностическая способность определена у маркеров кардиореспираторной дисфункции тропонина Т и коэффициента экстракции кислорода, пороговые значения: 0,089 нг/мл (Se 75 %; Sp 81 %) и 21 (Se 87 %; Sp 63 %) соответственно. В соматической группе изолированно значимы AUROC на этапе 1 тропонина Т в точке cut-off 0,11 нг/мл (Se 77 %; Sp 71 %), на этапе 3 миоглобина в точке cut-off равной 87 нг/мл (Se 64 %; Sp 96 %).

Таблица 12 – ROC-анализ показателей для прогнозирования потребности в вазоактивной поддержке в первые 3-е суток

Этап	Переменные	Группа	AUROC	SE	p	95 % CI	
						нижняя граница	верхняя граница
1	индекс напряжения, усл. ед.	1	0,644	0,060	0,017	0,526	0,762
		2	0,728*	0,070	0,000	0,607	0,889
	тропонин Т, нг/мл	1	0,731*	0,060	0,000	0,614	0,847
		2	0,496	0,078	0,960	0,343	0,649
	альбумин мочи, мг/л	1	0,454	0,063	0,462	0,331	0,577
		2	0,738*	0,068	0,000	0,605	0,870
2	индекс напряжения, усл. ед.	2	0,798*	0,051	0,000	0,699	0,898
	альбумин мочи, мг/л	2	0,744*	0,051	0,000	0,643	0,891
3	индекс напряжения, усл. ед.	1	0,659	0,098	0,127	0,417	0,802
		2	0,689*	0,077	0,037	0,589	0,790
	коэффициент экстракции O ₂ , усл. ед.	1	0,394	0,088	0,229	0,222	0,567
		2	0,789*	0,064	0,000	0,663	0,914
	тропонин Т, нг/мл	1	0,481	0,092	0,833	0,299	0,662
		2	0,823*	0,047	0,000	0,731	0,915
	миоглобин, нг/мл	1	0,773*	0,090	0,002	0,598	0,949
		2	0,572	0,131	0,584	0,314	0,829
альбумин мочи, мг/л	1	0,694	0,084	0,021	0,529	0,859	
	2	0,786*	0,049	0,000	0,690	0,882	
Примечание: * – AUROC ≥ 0,7, группы: 1 – соматическая, 2 – хирургическая							

Потребность в инфузии катехоламинов в группах оказала значимое влияние на режимы трансфузии альбумина (в соматической $\chi^2 = 22,8$; $p = 0,000$, в хирургической $\chi^2 = 12,0$; $p = 0,002$). В соматической группе при поступлении показанием к пролонгированному введению считали альбуминемию менее 25 г/л (Se 59 %; Sp 92 %), AUROC 0,75 (SE 0,06; $p = 0,000$), а к сокращенному – менее 28, но выше 25 г/л (Se 52 %; Sp 81 %), AUROC 0,71 (SE 0,07; $p = 0,002$), на 3-и сутки альбуминурию более 40 мг/л (Se 72 %; Sp 87 %) с AUROC 0,83 (SE 0,047; $p = 0,000$). У новорождённых после хирургического лечения показанием к пролонгированной трансфузии также был уровень альбумина в крови менее 25 г/л (Se 52 %; Sp 86 %) AUROC 0,72 (SE 0,045), но показания к сокращенной инфузии на этапе 3 определены значениями альбуминурии более 100 мг/л (Se 57 %; Sp 82 %) AUROC 0,84 (SE 0,035; $p = 0,000$). Хирургическое лечение значимо повышало частоту трансфузии альбумина ($\chi^2 = 10,8$, $p = 0,003$, OR равно 4 (95 % CI 1,7; 9,5) в сокращенном режиме введения (χ^2 Пирсона 40,8; $p = 0,000$) в группе 2. Необходимость в ограничении суточной потребности в жидкости не оказала влияния на режим трансфузии альбумина у 36 пациентов с сердечно-лёгочной дезадаптацией ($\chi^2 = 5,8$; $p = 0,054$). Выявлено значимое прямое влияние трансфузии альбумина на динамику кардиоренальных маркеров (показатели дисперсия до 50 %).

Прогнозирование потребности в дополнительной гидратации проведена с учётом суточного и кумулятивного водных балансов. В хирургической группе: отрицательный баланс –3 мл/кг за 1-е сутки (Se 89 %; Sp 56 %) и менее отражал отсутствие дополнительной водной нагрузки, баланс +7 мл/кг (Se 73 %; Sp 83 %) и более соответствовал проведенной дополнительной инфузии; у пациентов с соматической патологией: 4 мл/кг (Se 80 %; Sp 64 %) и 14 мл/кг (Se 57 %; Sp 85 %) соответственно. Инфузионная нагрузка для предоперационной подготовки сопряжена с ранним ростом пептида (NT-proBNP) от 2 300 до 6 600 пг/мл (Se 82 %; Sp 58 %) к концу 1-х суток. На 3-и сутки рост среднего артериального давления более 55 мм рт. ст. (Se 77 %; Sp 62 %) и повышение сатурации (ScvO₂) более 72 % были благоприятными маркерами эффективности регидратационной терапии. К дополнительному объёму инфузии пациенты соматической группы были толерантны с третьих суток. Снижение индекса напряжения менее 1 050 усл. ед. (Se 90 %; Sp 65 %) и волн спектра LF менее 27 % (Se 88 %; Sp 63 %) представляли ответную реакцию на инфузию. В первые трое суток интенсивной терапии диуретическая терапия широко представлена в соматической группе. Изолированный рост высокочастотного спектра более 35 % в этой группе отражал эффективность включения диуретиков в терапию: AUROC 0,72 ± 0,006, (95 % CI 69,4; 87,7).

Оценка вероятности гемодинамической перегрузки и применения

диуретической терапии на 3-и сутки разработана для каждой группы по отдельности. Прогностические модели построены на логистической регрессии (метод исключения по Вальду), разделяющее значение логистической функции p составляло 50 %. В хирургической группе определен вклад показателей (значения сердечного индекса и индекса напряжения). Установлена значимость модели $p = 0,006$.

$$p = [1 / (1 + e^{-z})] \times 100 \%, \quad (1)$$

где p – вероятность волемиической перегрузки и применения диуретической терапии (%);

z – вычисляется по формуле:

$$z = -0,2 + 10^{-3} \times X_1 - 0,8 \times X_2 \quad (2)$$

где X_1 – ИН – индекс напряжения, усл. ед.,

X_2 – СИ – сердечный индекс, л/мин/м².

Для новорождённых соматического профиля при возможности биохимического определения маркера NT-proBNP на третьи сутки полезна следующая модель логистической регрессии ($p = 0,012$):

$$p = [1 / (1 + e^{-z})] \times 100 \%, \quad (3)$$

где p – вероятность волемиической перегрузки и применения диуретической терапии (%);

z – вычисляется по формуле:

$$z = -5,8 + 10^{-3} \times X_1 \quad (4)$$

где X_1 — концентрация NT-proBNP, пг/мл.

С учетом коэффициентов регрессии риск волемиической перегрузки увеличивался при росте концентрации маркера NT-proBNP. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка в полученной прогностической модели был учтен на 41 % фактор, оказывающий влияние на риск возникновения волемиической перегрузки на 3-и сутки.

Сроки госпитализации в ОРИТ тесно связаны с показателем возраста, так как начало проведения интенсивной терапии соответствовало первым 2 дням жизни (медиана). Оценка рисков летального исхода по критериям сроков нахождения в ОРИТ и возрасту новорождённого близки (Таблица 13).

Таблица 13 – Оценка зависимости риска летального исхода в зависимости от возраста

Возраст, дни	Риск летального исхода	
	абсолютное значение	%
В первые 7	2	4 ± 2
14	5	15 ± 7
21	0	15 ± 7
28	6	23 ± 10
Свыше 1 месяца	0	23 ± 10

В соответствии с полученными данными, летальный исход у пациентов группы 2 наступал значительно раньше (в 1,5 раза), чем в группе 1 ($p = 0,025$). Фактор недоношенности в 2 раза увеличивал вероятность наступления 28-суточной летальности ($p = 0,021$). При поступлении пороговое значение cut-off оценки по шкале aSOFA выше в соматической группе: 9 баллов (Se 98 %; Sp 89 %) по сравнению с хирургической: 6 баллов (Se 97 %; Sp 83 %). Послеоперационный период сопряжен с ростом органной недостаточности до 10 баллов (Se 98 %; Sp 93 %) в первые сутки и 6 баллов (Se 98,6 %; Sp 95 %) к концу недели, оценка по aSOFA 11 баллов и выше прогнозировала высокие риски 28-суточной летальности (Таблица 14).

Таблица 14 – ROC-анализ показателей aSOFA, NT-proBNP, индекса напряжения на этапах (прогнозирование летального исхода)

Этап	Переменные	Группы	AUROC	SE	p	95 % CI	
						нижняя граница	верхняя граница
1	aSOFA, баллы	1	0,800	0,090	0,001	0,623	0,977
		2	0,727	0,051	0,000	0,627	0,828
2	aSOFA, баллы	2	0,932	0,027	0,000	0,879	0,984
3	aSOFA, баллы	1	0,890	0,035	0,000	0,821	0,959
		2	0,966	0,020	0,000	0,926	1,000
4	aSOFA, баллы	1	0,783	0,050	0,000	0,684	0,881
		2	0,993	0,002	0,000	0,988	1,000
1	ИН, усл. ед.	1	0,860	0,066	0,000	0,731	0,989
		2	0,830	0,140	0,013	0,556	0,956
2	ИН, усл. ед.	2	0,817	0,061	0,019	0,738	0,977
3	ИН, усл. ед.	1	0,845	0,082	0,000	0,685	1,000
		2	0,990	0,000	0,000	0,950	1,000
4	ИН, усл. ед.	1	0,715	0,145	0,139	0,431	0,999
		2	0,991	0,009	0,000	0,973	1,00

Продолжение таблицы 14

Этап	Переменные	Группы	AUROC	SE	p	95 % CI	
						нижняя граница	нижняя граница
1	NT-proBNP, пг/мл	1	0,890	0,041	0,000	0,809	0,971
		2	0,561	0,073	0,399	0,419	0,703
2	NT-proBNP, пг/мл	2	0,739	0,095	0,012	0,553	0,925
3	NT-proBNP, пг/мл	1	0,930	0,030	0,000	0,872	0,988
		2	0,750	0,091	0,006	0,571	0,929
4	NT-proBNP, пг/мл	1	0,955	0,021	0,000	0,914	0,996
		2	0,961	0,022	0,000	0,918	1,000

Примечание: * – AUROC \geq 0,9, группы: 1 – соматическая, 2 – хирургическая

В соматической группе с 3-х до 7-х суток значение aSOFA 7 баллов с ростом специфичности от (Se 75 %; Sp 88 %) до (Se 72 %; Sp 99 %) соответствовало наступлению неблагоприятного исхода. Максимальная площадь под ROC-кривой, определяющая взаимосвязь прогноза летального исхода и aSOFA, была у новорождённых хирургической группы на 7-е сутки и составила $0,993 \pm 0,002$; 95 % CI: 0,988–1,0. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,000$). Прогностическая ценность маркера NT-proBNP определена на этапе 4 в группе 2, пороговое значение NT-proBNP 8 550 пг/мл определило неблагоприятный исход. В соматической группе ROC-кривые показателя на всех этапах исследования имели высокие характеристики, снижая показатель cut-off маркера с 8 800 (Se 92 %; Sp 82 %) до 7 400 пг/мл (Se 96 %; Sp 94 %).

При поступлении пороговые cut-off индекса напряжения в группах выше в соматической: 2 733 (Se 94 %; Sp 74 %) против 1 906 (Se 93 %; Sp 76 %) в хирургической. Валидность ROC-кривой максимальна на 7-е сутки исследования у новорождённых после хирургического лечения. Риски летального исхода определялись ростом ИН более 2 920 усл. ед. (Se 96 %; Sp 92 %), значение 6 940 было максимально специфичным. В первые сутки послеоперационного периода ROC-анализ имел слабые характеристики и более низкие cut-off индекса напряжения: 1 606 усл. ед. (Se 73 %; Sp 71 %). В хирургической группе на этапе 4 прогностическая репрезентативность ROC-кривых выше, чем в соматической.

Использование комплексного функционального динамического мониторинга и более глубокое интерпретирование состояния АНС у новорождённых в критических состояниях является перспективным направлением. Реализация возможна через создание прогностических моделей или угрозометрических систем, но только после проведения основного хирургического лечения и стабилизации витальных показателей.

Программа гемодинамической поддержки у новорождённых

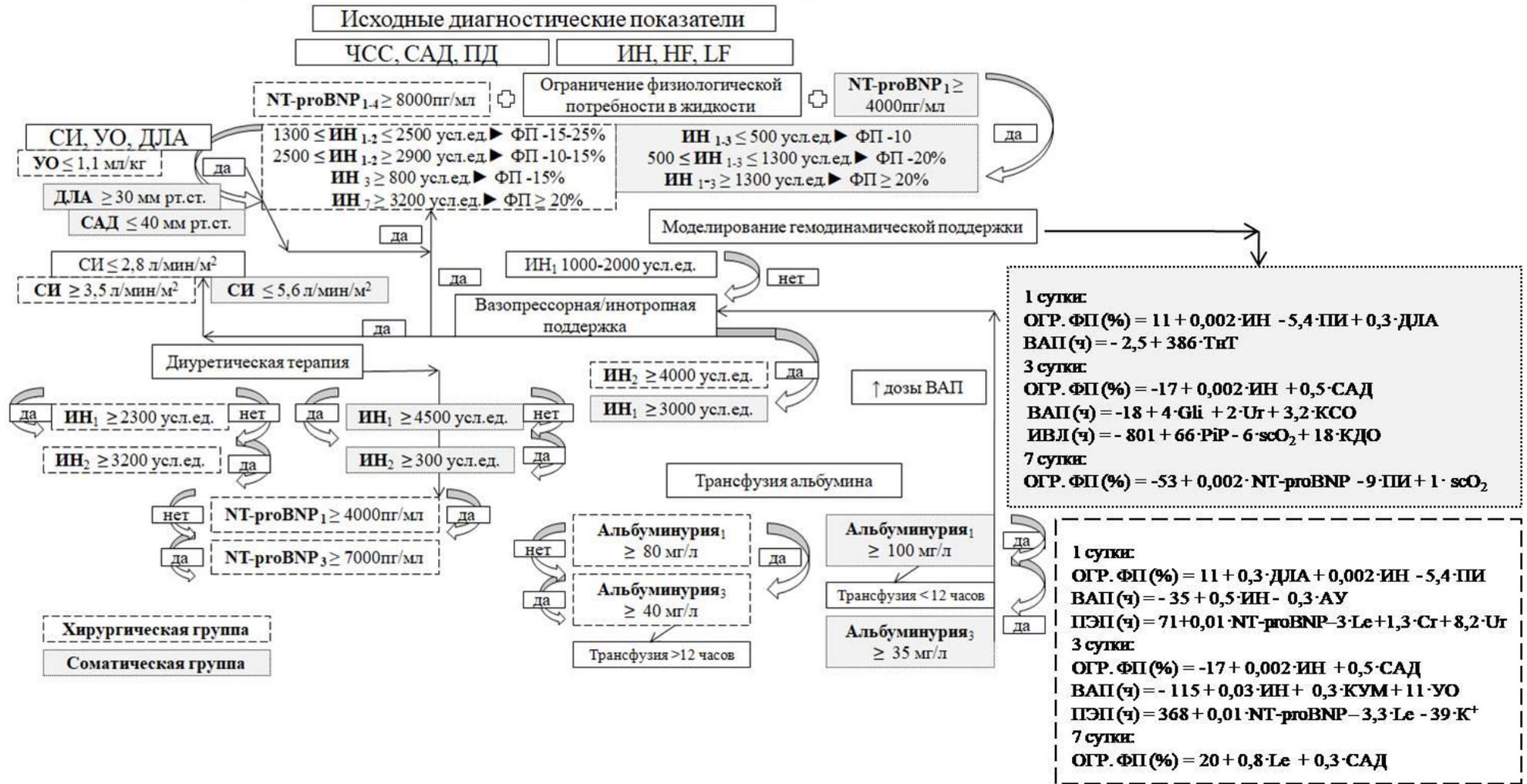


Рисунок 4 – Программа гемодинамической поддержки у новорождённых на этапах

В терапии критических состояний персонифицированный подход необходимо реализовывать через разработку новых направлений интенсивной терапии с целью восстановления ауторегуляции функций целостного организма, расширение возможностей гемодинамического контроля при снижении инвазивности биохимического мониторинга, оценку метаболического ответа с расчетом индивидуального энерго-пластического обеспечения.

Результатом применения методов вероятностно-статистического моделирования (дерево решений CHAID, логлинейный анализ, ROC-анализ) для формализации решения проблемы, заключающейся в повышении качества гемодинамической поддержки у новорождённых в критических состояниях, стала разработанная программа коррекции инфузионной, вазоактивной поддержек (Рисунок 4). Применена стратификация показателей с учетом принадлежности новорождённых к хирургической и соматической группам.

В 2023 году в детском отделении реанимации и интенсивной терапии ГНОКБ проведено пилотное исследование эффективности и безопасности внедрения программы гемодинамической поддержки (концепция 0/1) у новорождённых в клиническую практику. Принадлежность профильности и этапность фиксации показателей сохранены. Антропометрические и возрастные характеристики в группах сопоставимы. Группа 1 («концепция 0») включила данные пациентов с соматической патологией, которым проводились ИВЛ и ВАП (из фазы 2 исследования). В группу 2 вошли 28 новорождённых, интенсивная терапия которых следовала концепции программы («концепция 1»). Летальность в группе («концепция 1») отсутствовала.

При поступлении разницы в оценки тяжести СПОН по шкале aSOFA у новорождённых с соматической патологией не выявлено, в группе «концепция 1» регресс проявлений СПОН был значимым в первые трое суток (этап 2, $p = 0,000$; этап 3, $p = 0,048$). Оценка конечных точек показала значимое влияние разработанной программы на длительность протекции витальных функций, снижение медикаментозной нагрузки (Таблица 15). Отмечено значимое снижение прибавки жидкости с третьих суток.

Сравнительный анализ абсолютных величин значимости не выявил, однако показано клинически значимое снижение потребности в препаратах крови, медикаментозной нагрузке в группе «концепция 1» (Таблица 16).

Таблица 15 – Динамика длительности интенсивной терапии и показателя кумулятивного баланса на этапах в группах новорождённых соматического профиля

Показатель	Группа 1 («концепция 0») N = 29	Группа 2 («концепция 1») N = 13	U-критерий, р
Длительность ИВЛ, ч	110 (60; 156)	46 (36; 63)	0,001
Длительность инфузии инотропного препарата, ч	29 (18; 61)	19 (17; 24)	0,043
Максимальная доза инотропного препарата, мкг/кг/мин	10 (5; 12)	7 (5; 8)	0,047
Длительность парентерального питания, ч	150 (95; 186)	95 (79; 136)	0,023
Трансфузия альбумина, ч	34 (22; 47)	18 (16; 20)	0,028
Трансфузия альбумина от t поступления	5 (3; 10)	3 (2; 5)	0,248
Кумулятивный баланс на 1-е сутки, мл/кг	9 (-10; 21)	11 (2; 15)	0,097
Кумулятивный баланс на 3-и сутки, мл/кг	8 (1; 27)	2 (-12; 21)	0,037
Кумулятивный баланс на 7-е сутки, мл/кг	17 (10; 28)	16 (11; 28)	0,014

Таблица 16 – Динамика потребности в интенсивной терапии на этапах в группах новорождённых соматического профиля

Показатель	Группа 1 («концепция 0») N = 29	Группа 2 («концепция 1») N = 13	χ^2	р, точный Критерий Фишера
Гемотрансфузии, n	12 (41 %)	2 (15 %)	2,7	0,159
Трансфузия альбумина, n	15 (51 %)	8 (61 %)	1,1	0,333
Диуретики, n	16 (55 %)	6 (46 %)	0,3	0,741
Инфузия инотропного препарата, n	5 (17 %)	1 (8 %)	0,7	0,647

Принцип сравнения результатов лечения 31 новорождённого хирургического профиля («концепция 0») и 15 («концепция 1») был сохранён. Новорождённые хирургического профиля в группе «концепция 1» исходно имели значимые органические нарушения ($p = 0,005$), со 2 этапа различия были утрачены. Управление гемодинамикой и волевым статусом позволило значимо снизить потребность в

препаратах крови после внедрения программы (Таблицы 17). Различий по длительности ИВЛ, ВАП, ПЭП, по кумулятивному балансу не выявлено.

Таблица 17 – Динамика длительности интенсивной терапии и показателя кумулятивного баланса на этапах в группах новорождённых хирургического профиля

Показатель	Группа 1 («концепция 0») N = 31	Группа 2 («концепция 1») N = 15	U-критерий, p
Трансфузия альбумина (ч)	16 (11; 35)	8 (8; 10)	0,008
Трансфузия альбумина от t поступления	17 (6; 23)	6 (4; 7)	0,004

Внедрение программы привело к снижению частоты потребности в трансфузии альбумина, стабилизации гемодинамики за счет вазопрессорных препаратов (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика потребности в интенсивной терапии на этапах в группах новорождённых хирургического профиля

Показатель	Группа 1 («концепция 0») N = 31	Группа 2 («концепция 1») N = 15	χ^2	p, точный Критерий Фишера	OR	95 % CI
Трансфузия альбумина, п	26 (89 %)	9 (60 %)	5,3	0,04	5,9	(13; 1,2)
Инфузия вазопрессора, п	11 (37 %)	1 (7 %)	4,9	0,027	9	(76; 2,3)

ВЫВОДЫ

1. Индекс напряжения является неспецифическим маркером срыва адаптации нервной системы. У новорождённых индекс напряжения менее 500 усл. ед. является показателем адаптации автономной нервной системы к воздействию стресс-факторов, риск срыва адаптации сопряжен с индексом напряжения от 1 000 до 2 500 усл. ед. Показатель стресс-нормы у детей от 1 до 4 лет составил 600 усл. ед., у детей от 5 лет до 15 лет значения индекса составили 250 усл. ед. Снижение индекса напряжения в 2 раза соответствует разрешению регуляторного перенапряжения.

2. Интенсивность гемодинамической поддержки определяется ростом индекса напряжения. Риск наращивания дозы катехоламинов по достижению значений индекса в хирургической группе более 3 000 усл. ед., в соматической группе – более 4 500 усл. ед. Наибольший рост потребности в вазоактивной поддержке отмечен в интервале значений индекса от 1 000 до 2 000 усл. ед. Показатель более 4 000 усл. ед.

на третьи сутки имеет высокую прогностическую способность относительно неблагоприятного исхода наряду с такими высоковалидными показателями, как оценка полиорганной недостаточности по шкале aSOFA и концентрацией маркера NT-proBNP.

3. У детей старшего возраста с соматической патологией режим и объём экстренной регидратации полиионными солевыми растворами 10–15 мл/кг за час оказывает значимый симпатолитический эффект в виде роста вариабельности сердечного ритма за счет стимуляции волн низких частот LF. У новорождённых с соматической патологией снижение доли высоких HF сопряжено со срывом симпатической адаптации.

4. Однонаправленная тесная связь индекса напряжения с концентрацией кардиальных маркеров (креатинкиназы MB, миоглобина, NT-proBNP) стабильна в первые трое суток развития критических состояний. Рост маркера NT-proBNP у новорождённых с сердечно-лёгочной дезадаптацией более 4 000 пг/мл на 3-и сутки и более 8 000 пг/мл в послеоперационном периоде требует ограничения объёма суточной гидратации с подключением диуретической терапии.

5. Линейные данные ЭХО-КГ, показатели сократительной способности миокарда новорождённых в тяжёлом состоянии обладают прогностической ценностью. Сердечный индекс менее 2,8 л/мин/м² является критическим показателем гемодинамической нестабильности, требует подключения вазопрессорной и/или инотропной поддержки. На третьи сутки сердечный индекс и индекс напряжения имеют прогностическую способность относительно ограничения инфузионной терапии и подключения диуретической терапии.

6. Концентрация альбумина в моче является чувствительным маркером течения кардиоренального синдрома и показателем для трансфузии альбумина у новорождённых в критических состояниях. Регресс проявлений кардиоренального синдрома сопровождается снижением индекса напряжения и разрешением микроальбуминурии к 7-м суткам. Критические значения гипоальбуминурии, требующие трансфузии альбумина, определены концентрациями: при поступлении у новорождённых с сердечно-лёгочной дезадаптацией более 80 мг/л (Se 54 %; Sp 99,2 %), в раннем послеоперационном периоде – более 100 мг/л (Se 57 %; Sp 82 %).

7. Возможности математической модели с целевым показателем длительности проведения вазоактивной и респираторной поддержек, парентерального питания, процентом ограничения дотации жидкости на 1-е, 3-и, 7-е сутки позволяют прогнозировать темп интенсификации терапии у новорождённых с различной патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Патогенетически обоснованным является использование возможностей метода кардиоинтервалографии в интенсивной терапии у детей разных возрастов.

2. Целесообразно использовать показатели вариабельности сердечного ритма с целью постоянного мониторинга, выведение трендов индекса напряжения для оценки динамических сдвигов автономной нервной системы у детей в критических состояниях.

3. Снижение индекса напряжения в 2 раза в течение трёх дней у детей в критических состояниях соответствует разрешению регуляторного перенапряжения автономной нервной системы.

4. Оптимальным способом контроля гиперволемической перегрузки у новорождённых с ведущей сердечно-лёгочной дезадаптацией является динамика NT-proBNP: регресс от 8 307 пг/мл (3 600; 9 000) до 2 100 пг/мл (1 210; 4 263) может рассматриваться как специфический маркер разрешения гиперволемического статуса. Ограничение объёма вводимой жидкости следует рассчитывать в зависимости от значений индекса напряжения и (или) применения формул. Суточный баланс за первые сутки рекомендовано не превышать более чем на 5 мл/кг; кумулятивный баланс – не более 15 мл/кг на третьи сутки.

5. В первые сутки после операции у новорождённых рост NT-proBNP от 4 710 пг/мл (3 400; 6 989) до 7 640 пг/мл (4 100; 9 000) требует пересмотра качественно-количественного состава инфузионной терапии с приоритетом ограничения объёма вводимой жидкости и достижением отрицательного суточного баланса на первые сутки.

6. Целевым показателем вазопрессорной (инотропной) поддержки является значение сердечного индекса более 3,5 л/мин/м² у новорождённых с хирургической патологией, менее 5,6 л/мин/м² – у новорождённых с соматическими заболеваниями.

7. Прогностическим маркером трансфузии альбумина у новорождённых является уровень концентрации альбумина в моче. При сердечно-лёгочной недостаточности в раннем неонатальном периоде при альбуминурии более 40 мг/л трансфузию альбумина 10 % из расчета 10 мл/кг обосновано проводить в пролонгированном режиме (более 12 часов). Если потери белка с мочой в первые сутки после хирургического лечения более 100 мг/л, то показано введение альбумина 10 % из расчета 10 мл/кг в сокращенном режиме (до 12 часов).

8. В особо сложных случаях для прогнозирования длительности интенсификации заместительной терапии у новорождённых рекомендовано использовать математические формулы, учитывающие персонализированные клиничко-лабораторные данные.

9. Коррекцию объёма вводимой жидкости у новорождённых в критических состояниях рекомендовано проводить под контролем динамики индекса напряжения и концентрации NT-proBNP.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шмаков, А. Н. Сепсис: объект сотрудничества педиатра и анестезиолога-реаниматолога: руководство для врачей : **монография** / А. Н. Шмаков, **К. В. Бударова**. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2022. – 135 с. – тираж 500 шт. – ISBN: 978-5-299-01107-4.

2. **Бударова, К. В.** Сравнительная оценка информативности шкал полиорганной недостаточности у новорождённых с некротизирующим энтероколитом / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, С. И. Сирота // **Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии**. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 81–85.

3. Кумулятивный баланс инфузионной терапии новорождённых с некротическим энтероколитом / **К. В. Бударова**, И. А. Альянов, С. И. Сирота, А. Н. Шмаков // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2018. – Т. 38, № 3. – С. 66–70.

4. Методика оценки эффективности послеоперационного обезболивания / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, Д. С. Марамыгин [и др.] // **Российский журнал боли**. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 24–28.

5. Место низкомолекулярных гепаринов в интенсивной терапии печеночной недостаточности / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2020. – Т. 40, № 1. – С. 110–114.

6. **Бударова, К. В.** Вариабельность ритма сердца при сердечно-лёгочной недостаточности у новорождённых / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков // **Анестезиология и реаниматология**. – 2021. – № 1. – С. 25–31.

7. Варианты седации детей с черепно-мозговой травмой после декомпрессивной трепанации / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // **Политравма**. – 2021. – № 2. – С. 34–41.

8. Прозирование результатов лечения новорождённых с врождёнными пороками развития желудочно-кишечного тракта / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, М. Н. Чеканов [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2021. – № 190 (6). – С. 96–103.

9. Закономерности реакции автономной нервной системы на инфузионную нагрузку в комплексе интенсивной терапии у детей: проспективное сравнительное исследование / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // **Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова**. – 2022. – № 3. – С. 133–144.

10. **Бударова, К. В.** Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорождённых в критическом состоянии / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 79–86.

11. **Бударова, К. В.** Влияние сукцинсодержащих медикаментов на кислородный статус у детей / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, С. В. Данченко // **Российские биомедицинские исследования.** – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 58–61.

12. **Бударова, К. В.** Микроальбуминурия как индикатор кардиальной и ренальной дисфункции у новорождённых / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков // **Анестезиология и реаниматология.** – 2023. – № 4. – С. 6–11.

13. Гомеостаз раннего послеоперационного периода при ортотопической трансплантации печени у детей / А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, А. Н. Колосов [и др., в том числе **К. В. Бударова**] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2023. – № 4 (212). – С. 98–106.

14. **Свидетельство о государственной регистрации базы для ЭВМ № 2 022 622 760** Российская Федерация. Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорождённых в критическом состоянии (г. Новосибирск) : № 2022622628 : заявл. 21.10.2022 : опубл. 07.11.2022 / **Бударова К. В.**, Шмаков А. Н.; правообладатели ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». – 230 КБ.

15. **Свидетельство о государственной регистрации базы для ЭВМ № 2 023 621 194** Российская Федерация. Характеристика variability сердечного ритма и центральной гемодинамики у детей в критическом состоянии : № 2023620853 : заявл. 27.03.2023 : опубл. 12.04.2023 / **Бударова К. В.**, Шмаков А. Н.; правообладатель ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. – 968 КБ.

16. Прогностическая модель как способ формализации результатов исхода критических состояний в хирургии новорождённых / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // **Сибирский медицинский вестник.** – 2018. – № 3. – С. 3–8.

17. **Бударова, К. В.** Зависимость гомеостаза новорождённых от качественного состава плановой инфузии / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, С. В. Данченко // **Медицина: теория и практика.** – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 222–226.

18. Объективизация прогноза исходов послеоперационного периода в абдоминальной хирургии новорождённых / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // **Вестник интенсивной терапии имени**

А. И. Салтанова. – 2019. – № 3. – С. 65–68.

19. **Бударова, К. В.** Обратная сторона экстренной регидратации у новорождённых / **К. В. Бударова**, С. В. Данченко, Ю. В. Яковлева // Flores vitae, педиатрия и неонатология : тезисы 8-й Общероссийской конференции. – Москва, 2022. – С. 6.

20. **Бударова, К. В.** Динамика маркеров сердечно-сосудистой дезадаптации у новорождённых с хирургической и соматической патологией / **К. В. Бударова**, М. В. Иванова, М. А. Лыхина // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству : тезисы 9-го Общероссийского конференц-марафона и 2-й научно-практической конференции «Педиатрия 21-го века: новые парадигмы в современных реалиях». – Москва, 2023. – С. 97–98.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНС	– автономная нервная система
ВАП	– вазопрессорная поддержка
ВПР	– вегетативный показатель ритма
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ГНОКБ	– Государственная Новосибирская областная клиническая больница
ДЛА	– давление в лёгочной артерии
ИВЛ	– искусственная вентиляция лёгких
ИВР	– индекс вегетативного равновесия
ИН	– индекс напряжения (или SI, индекс Баевского)
ИУО	– индекс ударного объёма
КИГ	– кардиоинтервалография
КК-МВ	– креатинкиназа МВ
КУМ	– кумулятивный баланс
ЛГ	– лёгочная гипертензия
Me	– медиана
Огр. ФП	– ограничение потребности в жидкости
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ (OR)	– отношение шансов (Odds Ratio)
ПАПР	– показатель активности регуляторных процессов
ПД	– пульсовое давление
ПИ	– (PI) перфузионный индекс
ПЭА	– продленная эпидуральная анальгезия
ПЭП	– парентеральное питание
САД	– среднее артериальное давление
СИ	– сердечный индекс

СЛН	– лёгочно-сердечная недостаточность
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
Тр-Т	– тропонина Т
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭР	– экстренная регидратация
aMo	– амплитуда моды
ANOVA	– многофакторным дисперсионным анализом
aSOFA	– SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), адаптированная к неонатальному периоду
AUROC	– площадь под ROC-кривой
CI	– доверительный интервал
CHAID	– Chi Squared Automatic Interaction Detection
Cut-off	– точка отсечения
HF	– волны высоких частот
IC	– индекс централизации
LF	– волны низкой мощности
NT-proBNP	– N-терминальный пептид мозгового натрийуретического пептида
Q25 и 75	– нижний 25 и верхний 75 квартили
ScvO ₂	– насыщения центральной венозной крови кислородом
Se	– чувствительность
Sp	– специфичность
ULF	– волны ультранизкой частоты
VAR	– Вариационный размах
VLF	– волны очень низкой мощности
95 % CI	– 95 % доверительный интервал