

На правах рукописи

Касымов Виктор Анатольевич

**ТЕМПЕРАТУРНЫЙ БАЛАНС И РАСХОД ЭНЕРГИИ У
НОВОРΟЖДЁННЫХ В ТЯЖЁЛЫХ И КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Шмаков Алексей Николаевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Верещагин Евгений Иванович
(Новосибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ)

доктор медицинских наук
Лебедева Майя Николаевна
(Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии)

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ г. в _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.062.03, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел/факс (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «_____» _____ 2012 года

Ученый секретарь диссертационного совета

М.Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Для новорожденных термонеутральная зона значительно выше, чем у взрослых и составляет 32 – 34 °С. Теплопродукция у новорожденных обеспечивается перекисным окислением бурого жира. Мышечная дрожь как способ экстренного термогенеза в этой возрастной группе имеет ограниченное значение (Корниенко И.А., 1979). Снижение температуры тела на 1 °С повышает потребление кислорода на 60 %. Пойкилотермность новорожденного отражает мобильность систем, регулирующих термогенез и потребление кислорода. Классическими исследованиями (Adolph E., 1948) установлено, что теплопродукция у новорожденных возрастает в 2 раза при снижении температуры кожи на 2 °С. Экспериментально и клинически доказано, что новорожденные переносят снижение температуры внешней среды лучше, чем взрослые (Adolph E., 1948; Brück M., 1960), но в пределах адаптационных возможностей (Бабийчук Г.А., 1989). При истощении резерва холодовой адаптации быстро прогрессируют перекисные окислительные процессы и формируется полиорганная несостоятельность. При ИВЛ резко возрастают потери тепла конвекцией из нижних дыхательных путей (до 30 % – 45 %), компенсаторно снижаются потери тепла через кожу вследствие централизации кровообращения (Антонов А.Г., 2000). Известно, что у взрослых хирургическая агрессия повышает уровень основного обмена, но у детей этот феномен не доказан. Известно, что способность мышц новорожденных к дополнительному потреблению кислорода выше, чем у взрослых, но этот феномен изучен только в эксперименте и не разработан клинически. Расход энергии у новорождённых после перенесённого стресса может повышаться выше основного обмена, но, по другим авторам, угнетается сопоставимо с тяжестью состояния, причём степень угнетения расхода энергии, вероятно, является предиктором летального исхода. При этом вероятность связи вариабельности характеристик теплового баланса и расхода энергии в покое с характером стрессора не обсуждена в доступной литературе. Расход энергии в покое у новорождённых, определяемый методом

непрямой калориметрии, слабо освещён в литературе, а работ, количественно характеризующих температурную и энергетическую адаптацию новорожденных детей как совокупные факторы риска смерти, нам не встретилось. Таким образом, исследование связей между температурным балансом, потреблением энергии в покое, спецификой стрессоров и результатами интенсивной терапии новорожденных представляется актуальным.

Цель работы. Повысить качество диагностики критических состояний у новорожденных на основе анализа показателей температурной и энергетической адаптации к стрессу.

Задачи

1. Установить значимость гликемии, лактатемии, кожно-пищеводного температурного градиента для оценки риска неблагоприятного течения послеоперационного периода у новорождённых.

2. Провести анализ значимости показателей энергетического обмена и креатинина как маркеров риска смерти у новорождённых в критических состояниях.

3. Оценить зависимость величины и динамики показателей энергетического обмена от пусковых факторов критических состояний неонатального периода.

4. Исследовать показатели врожденного клеточного иммунитета при критических состояниях инфекционного и неинфекционного генеза.

Научная новизна. Впервые доказано значение исследования таких маркеров стресса, как: гликемии, лактатемии, кожно-пищеводного температурного градиента для количественной оценки стрессовой адаптации новорождённых. Впервые установлены количественные показатели непрямого калориметрического измерения расхода энергии в покое у новорождённых. Проведен анализ влияния стрессоров неонатального периода на энергетический обмен новорожденного ребенка.

Положения, выносимые на защиту

1. Маркерами неблагоприятного течения послеоперационного периода у новорождённых являются гипогликемия, гиперлактатемия, низкий кожно-пищеводный температурный градиент, сохраняющиеся после восстановления нормотермии.
2. Обмен энергии у новорожденных в критическом состоянии определяется этиологией и механизмами развития стресса.
3. Наиболее достоверным маркером, определяющим прогноз выживаемости новорождённых в критическом состоянии после перенесённого стресса, является продукция диоксида углерода.

Внедрение результатов диссертационной работы. Полученные в данной работе результаты внедрены в практику отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Государственной Новосибирской областной клинической больницы и детского отделения реанимации и интенсивной терапии Детской городской клинической больницы № 4 (г. Новосибирск).

Практическая значимость. Установлено время, необходимое для нормализации маркеров адаптации у новорождённых в послеоперационном периоде, позволяющее прогнозировать срывы адаптации. Получены данные, позволяющие уточнить рекомендуемые для новорождённых дозировки энергетических субстратов в раннем постстрессорном периоде. Предложена тактика нутритивной поддержки в раннем постагрессивном периоде, применяемая в стационарах любых уровней.

Апробация работы и публикации по теме диссертации. Основные положения, результаты, выводы и практические рекомендации доложены на международном конгрессе «Актуальные вопросы детской неврологии» (Ташкент, 2007), на XI всероссийском конгрессе анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2008), на V российском конгрессе «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» (Москва, 2009), на VIII межрегиональной научно-практической конференции «Современные

аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2011), на IX межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2012).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций основных результатов исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа оформлена в классическом стиле, изложена на 130 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. В работе содержится 2 рисунка, 28 таблиц. Список использованной литературы включает 372 источника ().

Личное участие автора. Весь клинический материал собран и обработан лично автором.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено этическим комитетом Государственной Новосибирской областной клинической больницы (протокол № 26 от 21.01.2008).

Дизайн исследования. Нерандомизированное, открытое, ретроспективное и проспективное, по типу случай-контроль.

В ретроспективном анализе прогностической значимости гликемии, лактатемии, кожно-пищеводного температурного градиента участвовало 164 новорождённых ребёнка, составившие группу I, в которой выделены подгруппы в зависимости от температуры тела после операции: Ia (температура в пищеводе ниже 35 °С – 114 человек) и Ib (температура в пищеводе 35-36 °С – 50 пациентов). Критерии исключения: летальный исход до 24 часов после операции; температура в пищеводе более 36° на момент окончания операции. Этапы исследования: а – первый час после операции; б – 6 часов после операции; с – 24 часа после операции. Исследования, выполненные в группе I, рассматривали как базовые для последующего проспективного исследования в

группах сравнения. В проспективном исследовании выделены группы сравнения в зависимости от ведущего пускового фактора критического состояния (острая кратковременная гипоксия, острая инфекционная патология, хирургическая агрессия). Критерий включения: необходимость искусственной вентиляции лёгких не менее 48 часов с момента начала наблюдения. Критерии исключения: необходимость $FiO_2 > 0,5$ (по техническим условиям эксплуатации метабологафа); отсутствие необходимости продлённой ИВЛ. В группу II включено 22 пациента с соматической патологией; в группу III – 15 пациентов с инфекционной патологией; в группу IV – пациенты хирургического профиля без сопутствующих инфекций, 19 участников. Дизайн исследования проиллюстрирован на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

В группах сравнения исследовали: расход энергии в покое (РЭП), суточную продукцию углекислого газа (VCO_2) и суточное потребление кислорода (VO_2) методом не прямой калориметрии (приборный комплекс «Микон», сертификат RU.C.39.003.A №13010, регистрационное удостоверение №29/09020301/2445-01 от 05.11. 2001, нормативный документ ТУ 9441-001-11848555-01, допуск № 23453-02). Параклинические методики: определения концентрации в крови лактата, креатинина выполнены на биохимическом

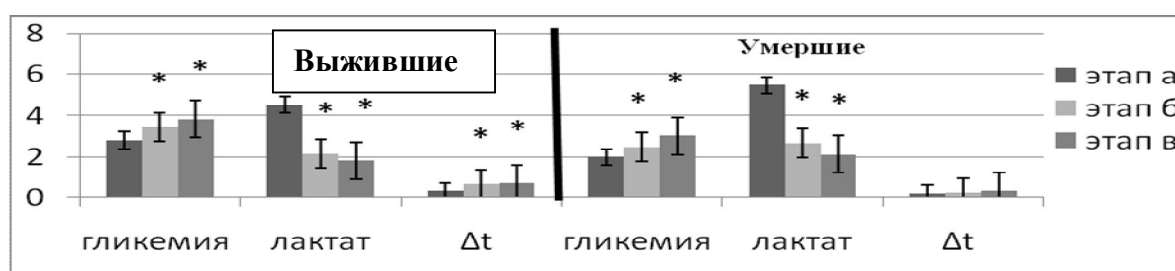
анализаторе Olympus AU 640; значения нитросинего тетразолиевого теста (НСТ) спонтанного (НСТ₀) и стимулированного (НСТ₊) по стандартной методике М.Е. Виксмана, А.Н. Маянского. Функциональные показатели: кожно-пищеводный температурный градиент (Δt) с помощью прикроватного монитора Infinity Gamma, Dräger, Германия; почасовой темп диуреза. Уровни неоптерина исследовали в сыворотке крови иммуноферментным методом Neopterin ELISA и сравнивали в группах II и III для оценки влияния на этот показатель инфекционной составляющей стресса. Этапы исследования: «1» – в пределах первого часа с момента поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, «2» – через 48 часов. Показатели массы в группах по критерию Ньюмена-Кейлса не отличались: в группе I – $2,38 \text{ кг} \pm 0,375 \text{ кг}$ (вариационный размах от 1,3 до 3,4 кг); в группе II – $2,38 \text{ кг} \pm 0,375 \text{ кг}$ (от 0,95 до 4,86 кг); в группе III – $2,47 \text{ кг} \pm 0,788 \text{ кг}$ (от 1,2 до 3,5 кг); в группе IV – $2,24 \text{ кг} \pm 0,608 \text{ кг}$ (от 1,5 до 3,8 кг). Все участники исследования к моменту начала наблюдения имели постнатальный возраст 0 – 2 суток.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием программы «Биостатистика». Для представления групп определяли среднее (M), стандартное отклонение (σ). Для исключения ложноположительных результатов использовались методы непараметрической статистики: динамика показателей по типу «до» – «после» по критерию Уилкоксона, качественные различия по критерию χ^2 . Значимость количественных различий между двумя группами оценивали по критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ по Спирмену. Множественные сравнения, после выполнения однофакторного дисперсионного анализа, проводили с использованием критерия Ньюмена-Кейлса.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В подгруппе Ia (рис. 2) на этапе (а) кожная и пищеводная температуры у выживших и умерших больных статистически значимо не отличались, но кожно-пищеводный температурный градиент (Δt) был существенно выше у

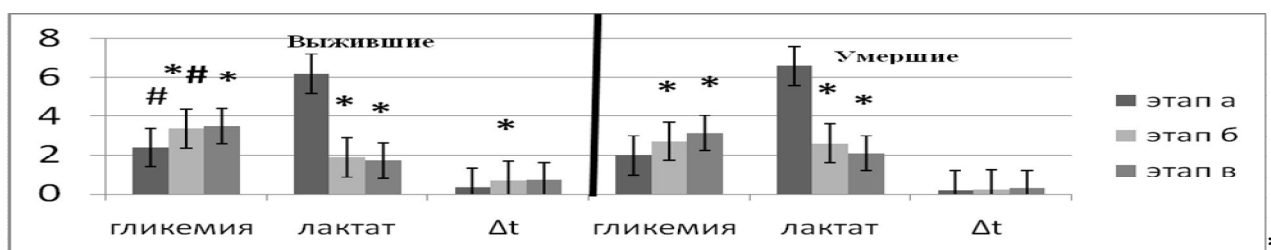
выживших. Эта закономерность сохранялась и на последующих этапах: нормализовались кожная и пищеводная температуры, но Δt оставался низким у больных с летальным исходом. К концу операции все больные имели повышенный уровень лактата, но при благоприятном исходе этот показатель также, как и гликемия, нормализовался к 6 часу после операции, а для пациентов с летальным исходом был характерен уровень лактата выше 2,5 ммоль/л к 6 часу. В конце операции гликемия имела тенденцию к снижению ниже стресс-нормы у выживших пациентов и была существенно ниже нормы у умерших.



* – значимое отличие от этапа (а) ($P < 0,05$. Критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони).

Рис. 2. Динамика исследуемых показателей в подгруппе Ia на выделенных этапах ($M \pm \sigma$)

Те же закономерности отмечены у больных из группы Ib (рис. 3). Особенностью данной подгруппы является значимо более низкая гликемия и более высокая лактатемия на этапе «а» у выживших по сравнению с пациентами из группы Ia. Межгрупповых отличий этих показателей на этапах «б» и «в» не отмечено, а Δt на всех этапах был сопоставим в обеих подгруппах.



– значимое отличие от этапа (а) ($P < 0,05$. Критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони).

– значимое отличие от аналогичного показателя в подгруппе Ia на данном этапе

Рис. 3. Динамика исследуемых показателей в подгруппе Ib на выделенных этапах ($M \pm \sigma$)

По количеству умерших подгруппы не отличались, поэтому для

дальнейшего анализа использовали всю совокупность: 138 выживших пациентов и 26 с последующим летальным исходом. Рассмотрели на этапах (б) и (в) встречаемость критических значений показателей: Δt – ниже $0,3^{\circ}\text{C}$; лактата сыворотки – более $2,5$ ммоль/л; гликемии – ниже 3 ммоль/л. При вычислении отношения шансов (Odds Ratio, «OR») на выживание в зависимости от встречаемости Δt менее $0,3^{\circ}\text{C}$ на этапе «б» – OR = 4,327; на этапе «в» – OR = 4,456. Для уровня лактата выше $2,5$ ммоль/л на этапе «б» – OR = 3,53; на этапе «в» – OR = 3,47. Для гликемии ниже 3 ммоль/л на этапе «б» – OR = 2,76; на этапе «в» – OR = 5,24.

Всю совокупность пациентов проспективных групп сравнения II, III, IV также проанализировали по принципу «выжил-умер», после чего исследуемые показатели у выживших и умерших численно сравнили по критерию Манна-Уитни, как показано в таблицах 1 и 2. На этапе 1 (таблица 1) пациенты с последующим летальным исходом имели: существенно более низкий показатель продукции диоксида углерода, более высокий уровень лактата и более ограниченный резерв нейтрофилов, способных к респираторному взрыву, чем выжившие.

Таблица 1

Значения и достоверность различий исследуемых показателей ($M \pm \sigma$) на этапе 1 у выживших и умерших пациентов из групп сравнения

Показатели	Выжили (n = 45)	Умерли (n = 11)	P
VCO_2 (л/сутки)	$8,62 \pm 6,38$	$6,09 \pm 5,924$	0,043
VO_2 (л/сутки)	$10,2 \pm 6,51$	$7,86 \pm 7,51$	0,087
РЭП (ккал/сутки)	$48,42 \pm 29,02$	$37,27 \pm 35,79$	0,066
РЭП/МТ (ккал/кг·сутки)	$19,67 \pm 9,2$	$18,27 \pm 13,24$	0,278
RQ (ед)	$0,86 \pm 0,293$	$0,78 \pm 0,073$	0,326
Δt ($^{\circ}\text{C}$)	$0,26 \pm 0,232$	$0,173 \pm 0,2$	0,156
Диурез (мл/кг·ч)	$1,514 \pm 1,319$	$1,295 \pm 1,624$	0,347
Лактат (ммоль/л)	$5,22 \pm 2,66$	$8,43 \pm 4,31$	0,014
Креатинин (мкмоль/л)	$92,7 \pm 44,9$	$101,5 \pm 33,5$	0,183
HCT_0 (%)	$36 \pm 17,15$	$28,7 \pm 17,75$	0,094
$\text{HCT}_+(\%)$	$61,24 \pm 19,98$	$46,64 \pm 19,61$	0,041

На этапе 2 (таблица 2) у пациентов с последующим летальным исходом по сравнению с выжившими отмечены: статистически значимо более низкая продукция диоксида углерода, более низкий расход энергии в покое, сниженный темп диуреза, высокий уровень лактата и отчётливое снижение бактерицидных свойств нейтрофилов как в спонтанном, так и в стимулированном нитросинем тесте.

Таблица 2

Значения и достоверность различий исследуемых показателей ($M \pm \sigma$) на этапе 2 у выживших и умерших пациентов из групп сравнения

Показатели	Выжили (n = 45)	Умерли (n = 11)	P
VCO ₂ (л/сутки)	14,18 ± 7,487	11,18 ± 13,24	0,021
VO ₂ (л/сутки)	15,41 ± 6,72	11,55 ± 11,24	0,055
РЭП (ккал/сутки)	75,64 ± 32,54	57,36 ± 57,49	0,038
РЭП/МТ (ккал/кг·сутки)	31,64 ± 11,04	26,73 ± 23,79	0,045
RQ (ед)	0,96 ± 0,412	0,878 ± 0,258	0,869
Δt (°C)	0,51 ± 0,23	0,41 ± 0,36	0,175
Диурез (мл/кг·ч)	2,57 ± 0,89	1,29 ± 1,353	0,002
Лактат (ммоль/л)	2,87 ± 1,29	5,655 ± 4,98	0,005
Креатинин (мкмоль/л)	62,87 ± 21,81	107,3 ± 70,22	0,160
НСТ ₀ (%)	36,71 ± 16,42	25,64 ± 14,88	0,041
НСТ ₊ (%)	64,64 ± 15,02	44,55 ± 23,48	0,004

В группу II включено 3 пациента с массивной аспирацией мекония, 9 с респираторным дистресс-синдромом (умер 1) и 10 с постгипоксической энцефалопатией вследствие острой интранатальной церебральной гипоксии (умерло 2). Полученные результаты в таблице 3. Отмечено значимое возрастание к этапу 2 продукции диоксида углерода и уровня расхода энергии в покое (РЭП).

В группе III 6 пациентов с врождённой пневмонией (умер 1) и 9 с тяжёлым сепсисом (2 умерли). Результаты отражены в таблице 4. На обоих этапах значения РЭП были сравнимы с уровнем стандартного основного обмена. Тенденция к повышению респираторного коэффициента свидетельствовала в пользу преимущественного окисления жиров на этапе 1 и

повышения толерантности к глюкозе на этапе 2. Концентрация лактата в плазме снизилась ко второму этапу, но среднее значение этого показателя оставалось значительно выше условной нормы (2,5 ммоль/л), что сочеталось с отсутствием положительной динамики по потреблению кислорода и РЭП.

Таблица 3

**Динамика регистрируемых показателей у новорождённых в группе II
(N = 22) на этапах исследования (M ± σ)**

Показатели	Этап 1	Этап 2	Разница по критерию Уилкоксона (W; P)
Δt (°C)	0,246 ± 0,182	0,386 ± 0,128	W = -141; P < 0,02
D (мл/кг·час)	2,4 ± 1,438	3,06 ± 1,057	W = -121; P = 0,036
SpO ₂ (%)	92,73 ± 3,48	95,27 ± 2,414	W = -174; P < 0,020
VCO ₂ (л/сут)	11,82 ± 8,387	16,09 ± 11,63	W = -186; P < 0,02
РЭП (ккал/сут)	62,23 ± 37,5	73 ± 42,63	W = -198; P = 0,001
РЭП/МТ (ккал/кг·сутки)	25,36 ± 10,59	29,86 ± 12,59	W = -156; P < 0,020
VO ₂ (л/сут)	13,05 ± 8,416	15,64 ± 8,451	W = -96; P > 0,048
RQ	0,93 ± 0,395	1,148 ± 0,556	W = -99; P > 0,048
Лактат (ммоль/л)	4,505 ± 3,507	3,136 ± 2,227	W = 123; P < 0,048
Креатинин (ммоль/л)	95,05 ± 47,55	59,64 ± 22,5	W = 222; P = 0,000
НСТ ₀ (%)	37,36 ± 18,94	28 ± 12,11	W = 142 ; P = 0,014
НСТ ₊ (%)	66,86 ± 20,1	53,18 ± 10,87	W = 137 ; P < 0,020
Неоптерин (нмоль/л)	27,25 ± 17	18,59 ± 10,56	W = 132; P < 0,020

В группе IV наблюдалось: 5 пациентов с диафрагмальными грыжами (умерло 2), 9 с врождённой кишечной непроходимостью (умерло 2), 5 с атрезией пищевода (умер 1). Критическое состояние в данной группе определялось хирургической агрессией (предоперационное голодание, боль, непреднамеренная гипотермия, операционная кровопотеря и токсические эффекты анестетиков). Результаты в таблице 5. Обнаружили значимую тенденцию к повышению на этапе 2: продукция CO₂ и потребление кислорода, что отчётливо отражалось на повышении расхода энергии в покое. Если на этапе 1 значения РЭП в группе IV были существенно ниже нормального уровня стандартного основного обмена, то на этапе 2 этот показатель превышал

основной обмен. Респираторный коэффициент при этом превышал 0,8, отражая преимущественное окисление углеводов. Характерно для пациентов данной группы быстрое снижение уровня лактата плазмы. Достаточно высокие показатели перекисной активности нейтрофилов на этапе 1 и их достоверное повышение на этапе 2 полностью объяснимы провоспалительной направленностью компонентов хирургической агрессии.

Таблица 4

**Динамика регистрируемых показателей у новорождённых в группе III
(N = 15) на этапах исследования ($M \pm \sigma$)**

Показатели	Этап 1	Этап 2	Разница по критерию Уилкоксона (W; P)
Δt (°C)	$0,373 \pm 0,333$	$0,333 \pm 0,244$	$W = 7; P > 0,048$
D (мл/кг·час)	$1,487 \pm 1,142$	$1,833 \pm 0,9897$	$W = -44; P > 0,05$
SpO ₂ (%)	$91,33 \pm 3,885$	$92,8 \pm 3,364$	$W = -52; P > 0,05$
VCO ₂ (л/сут)	$7,467 \pm 2,9$	$8,6 \pm 2,667$	$W = -58; P > 0,05$
РЭП (л/сут)	$48,67 \pm 21,88$	$50,93 \pm 15,35$	$W = -22; P > 0,048$
РЭП/МТ (ккал/кг·сутки)	$20,53 \pm 8,758$	$21,87 \pm 7,511$	$W = -24; P > 0,048$
VO ₂ (л/сут)	$10,39 \pm 4,874$	$10,63 \pm 3,236$	$W = -20; P > 0,048$
RQ	$0,741 \pm 0,128$	$0,818 \pm 0,1105$	$W = -65; P > 0,048$
Лактат (ммоль/л)	$6,213 \pm 3,288$	$4,993 \pm 3,967$	$W = 66; P > 0,048$
Креатинин (ммоль/л)	$99,93 \pm 55,01$	$91,13 \pm 59,33$	$W = 41; P > 0,048$
НСТ ₀ (%)	$37,87 \pm 22,56$	$44,87 \pm 24,22$	$W = -34; P > 0,05$
НСТ ₊ (%)	$62,6 \pm 15,67$	$65,93 \pm 23,12$	$W = -15; P > 0,048$
Неоптерин (нмоль/л)	$22,43 \pm 13,64$	$20,28 \pm 17,44$	$W = 20; P > 0,048$

При анализе корреляционных связей в группе II показатели РЭП и лактата отчётливо, достоверно, прямо коррелировали с массой тела на обоих этапах ($r = 0,8$). Общая тенденция в группе II: стремление всех корреляционных связей, выявленных на этапе 1, к снижению или исчезновению на этапе 2. В группе III обнаружена не менее отчётливая тенденция к повышению силы связей, то есть, общие факторы, влияющие на анализируемые показатели, реализовали свои эффекты с постепенным нарастанием и требовали комплексного ответа постепенно организующихся функциональных систем макроорганизма. В группе IV на обоих этапах прослеживалась высокая прямая

корреляционная связь только между РЭП и массой тела. В целом, тенденция ослабления корреляционных связей ко второму этапу проявилась между РЭП и спонтанным НСТ, лактатом и спонтанным НСТ, лактатом и температурным градиентом. Во всех остальных парах корреляционные коэффициенты ко второму этапу повысились.

Таблица 5

**Динамика регистрируемых показателей у новорождённых в группе IV
(N = 19) на этапах исследования (M±σ)**

Показатели	Этап 1	Этап 2	Разница по критерию Уилкоксона (W; P)
Δt (°C)	0,137 ± 0,083	0,726 ± 0,218	W = -155,0; P < 0,020
Диурез (мл/кг·час)	0,383 ± 0,098	1,86 ± 0,781	W = -169,0; P < 0,020
SpO ₂ (%)	93,58 ± 2,775	94,5 ± 2,86	W = -65,0; P > 0,050
VCO ₂ (л/сут)	4,368 ± 1,257	14,63 ± 6,78	W = -153,0; P < 0,020
РЭП (л/сут)	25,79 ± 7,75	87,42 ± 41,07	W = -187,0; P < 0,020
РЭП/МТ (ккал/кг·сутки)	11,58 ± 2,364	38,58 ± 16,24	W = -187,0; P < 0,020
VO ₂ (л/сут)	5,384 ± 1,621	18,27 ± 8,614	W = -186,0; P < 0,020
RQ (л/сут)	0,815 ± 0,037	0,811 ± 0,051	W = 33,0; P > 0,048
Лактат (ммоль/л)	7,111 ± 2,444	2,5 ± 0,762	W = 190,0; P < 0,020
Креатинин (ммоль/л)	89,32 ± 23,16	70 ± 32,36	W = 119,0; P < 0,020
НСТ ₀ (%)	28,74 ± 7,148	33,95 ± 8,592	W = -148,0 ; P < 0,020
НСТ ₊ (%)	45,21 ± 18,61	65,26 ± 19,72	W = -143,0; P < 0,020

Таким образом, отчётливо определены критические значения показателей, характеризующих неадекватность симпатического ответа: Δt ниже 0,3°C, гипогликемия менее 3ммоль/л, лактат плазмы более 2,5ммоль/л. К 6 часу послеоперационного периода эти значения характеризовали статистически значимый риск смерти по критерию «отношения шансов» – в 3-5 раз более реальный, чем при сохранении значений показателей выше критического уровня. Тем самым было доказано первое положение, вынесенное на защиту. В выделенных группах сравнения на этапе 1 самое высокое значение РЭП отмечено в группе пациентов, интранатально перенёсших острую гипоксию, а самое низкое – у пациентов хирургического профиля. На этапе 2 положение изменилось: у пациентов хирургического профиля РЭП повысился быстрее и

количественно значимее, чем у пациентов, перенесших гипоксию и больных тяжёлыми инфекциями. Таким образом, специфические эффекты стрессоров действительно влияли на расход энергии в покое, что доказывало справедливость второго положения, вынесенного на защиту. Для выживших были характерны более высокие значения продукции CO_2 , РЭП, темпа диуреза и бактерицидного резерва гранулоцитов, а также более низкий уровень лактата плазмы, чем для умерших. При этом не отмечено различий в потреблении O_2 выжившими и умершими. Следовательно, и третье защищаемое положение доказано.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация глюкозы в плазме крови ниже 3 ммоль/л, лактата крови выше 2,5 ммоль/л, а также показатель кожно-пищеводного температурного градиента ниже 0,3 °С, сохраняющиеся после 6 часов послеоперационного периода, являются достоверными маркёрами риска неблагоприятного течения послеоперационного периода у новорождённых.

2. Маркёрами риска смерти у новорождённых в критических состояниях можно считать длительное снижение расхода энергии в покое менее 50 % от основного обмена, низкий темп диуреза – менее 0,5 мл/кг·час в течение 48 часов с момента развития критического состояния.

3. Варианты послестрессового гипометаболизма зависели от причины критического состояния следующим образом: для кратковременной гипоксии головного мозга было характерно сочетание гипометаболизма с высоким респираторным коэффициентом, имеющим тенденцию к повышению в динамике выше 1,0, что является проявлением «аутоканнибализма»; для инфекционной патологии гипометаболизм сочетался с нормальным респираторным коэффициентом (0,74) и характеризовался медленным восстановлением; хирургическая агрессия характеризовалась глубоким гипометаболизмом без повышения респираторного коэффициента (0,85) и быстрым восстановлением обмена энергии до уровня основного обмена.

4. Спонтанный НСТ-тест значимо выше у пациентов с инфекционными

причинами критических состояний, в отличие от новорожденных, перенесших кратковременную гипоксию. Стимулированный НСТ-тест отражал снижение резерва бактерицидности гранулоцитов у пациентов с сепсисом и не снижался после гипоксии. Уровень неоптерина отражал повышение активности моноцитарной реакции независимо от инфекционного или неинфекционного механизма критического состояния.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В интенсивной терапии новорожденных целесообразно учитывать ведущую причину критического состояния при формировании программы нутритивной поддержки: перенесённую гипоксию головного мозга, тяжёлую инфекцию, хирургическую агрессию.

2. При гипоксически-ишемической энцефалопатии в первые двое суток целесообразно ограничить энергообеспечение за счёт углеводов до половины основного обмена (25-30 ккал/кг в сутки) и исключить жиры, параллельно поддерживая глубокую седацию.

3. Инфекционная причина критического состояния за исключением септического шока, диктует необходимость раннего, полного парентерального или зондового питания при быстром достижении обеспечения энергией в размере основного обмена (50 ккал/кг в сутки) и стандартном соотношении между жировыми эмульсиями и углеводами (40 % небелковых калорий за счёт липидов, 60 % – за счёт углеводов).

4. В раннем послеоперационном периоде начало энтеральной нутритивной поддержки должно определяться не только моторной функцией пищеварительного тракта, но и нормализацией лактата, гликемии и кожно-пищеводного градиента температур к 6 часу после операции. В первые сутки послеоперационного периода целесообразно ограничение энергообеспечения до 25 ккал/кг в сутки, а к 48 часам после операции показано активное расширение зондового и (или) парентерального питания со значительным увеличением белковой нагрузки.

5. НСТ-тест целесообразно использовать для предварительной

дифференцировки инфекционных и неинфекционных причин развития критических состояний у новорождённых.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шмаков А.Н. **Касымов В.А.**, Александрович Ю.С. Реанимационно-консультативный центр. Итоги, проблемы, перспективы // **Скорая медицинская помощь**. – 2009. – № 3. – С.10-19, автора – 0,42 п.л.

2. **Касымов В.А.**, Шмаков А.Н. Непреднамеренная гипотермия как фактор риска смерти оперированных новорожденных // **Детская хирургия**. – 2010. – № 4. – С.43-45, автора – 0,19 п.л.

3. Шмаков А.Н., **Касымов В.А.**, Кохно В.Н. Адъюванты интенсивной терапии острой церебральной недостаточности у новорожденных // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова**. – 2011. – № 2. – С60-63, автора – 0,17 п.л.

4. Шмаков А.Н., **Касымов В.А.**, Галиуллина Д.И., Данченко С.В. Непреднамеренная гипотермия как фактор риска смерти тяжелобольных новорожденных // **Сибирский консилиум**. – 2007. – Т. 63. – № 8. – С. 30-32, автора – 0,09 п.л.

5. Шмаков А.Н., **Касымов В.А.**, Гришин О.В., Гришин В.Г. Расход энергии в покое у новорождённых в критических состояниях, обусловленных острой гипоксией // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2012. – Т.9. – № 3. – С.46-50, автора – 0,16 п.л.

6. Данченко С.В., **Касымов В.А.**, Шмаков А.Н., Ягупов Д.П. Тактические факторы исходов неонатальной хирургической патологии // **Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия : мат-лы пятого Рос. конгресса**. – Москва, 2009. – С.96, автора – 0,03 п.л.

7. **Касымов В.А.**, Шмаков А.Н., Гришин О.В., Гришин В.Г. Расход энергии в покое у новорождённых в критических состояниях // **Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии : мат-лы IX межрегион. научно-практ. конференции**. – Новосибирск, 2012. – С.225-227, автора – 0,09 п.л.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИВЛ	искусственная вентиляция легких
НСТ ₀	спонтанный нитросиний тетразолиевый тест
НСТ ₊	стимулированный нитросиний тетразолиевый тест
ОО	основной обмен
ПКТ	прокальцитониновый тест
РЭП	расход энергии в покое
СРБ – С	реактивный белок
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
FiO ₂	концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
OR – Odds Ratio	отношение шансов
RQ – respiratory quotient	дыхательный коэффициент
SpO ₂	насыщение кислородом крови
VO ₂	суточное потребление кислорода
VCO ₂	суточная продукция углекислого газа
Δt	кожно-пищеводный температурный градиент
χ ²	хи-квадрат