

О.В.Філик

ВПЛИВ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ СИНДРОМУ ЗАГАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ОРГАНІЗМУ НА ЗАПАЛЕННЯ ТА ІНДЕКС ОКСИГЕНАЦІЇ У ДІТЕЙ З ТЯЖКИМ СЕПСИСОМ/СЕПТИЧНИМ ШОКОМ У ПЕРШІ 12 ГОДИН ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Наведено результати вивчення впливу динаміки показників синдрому загальної відповіді організму на запалення в перші 12 годин інтенсивної терапії при тяжкому сепсисі/септичному шоку у дітей. Відзначено, що основними показниками, які вірогідно змінювалися впродовж перших 12 год, є температура тіла, частота серцевих скорочень та індекс оксигенації ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).
Ключові слова: діти, синдром загальної відповіді на запалення, волемічна ресусцитація.

Тяжкий сепсис/септичний шок (ТС/СШ) займають перше місце за рівнем летальності серед дітей, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії. В структурі загальної смертності населення Україндитячого віку частка ТС/СШ становить 11–15% [1].

Однією з основних ознак розвитку шоку є порушення мікроциркуляції, що призводить до порушення перфузії всіх тканин, систем і органів в організмі. СШ належить до групи перерозподільчих шоків. Гіповолемія у разі СШ є відносною і може поєднуватися з розвитком симптомів позитивного гідробалансу (набряків). Результати лікування при ТС/СШ залежать від багатьох факторів, основними є своєчасність, обсяг та якісний склад інфузійної терапії. Внутрішньовенна інфузія рідини залишається найпростішим та водночас ефективним методом лікування, що поліпшує споживання кисню при ТС/СШ. Це першочерговий захід з підтримання гемодинаміки, насамперед серцевого викиду, що дає змогу підвищити або відновити киснево-транспортну функцію крові [3,6].

Волемічна ресусцитація сприяє нормалізації переднавантаження, доставки та споживання кисню, поліпшенню мікроциркуляції. Саме ці показники є критеріями ефективності терапії, що проводиться.

Існують два основних варіанти розвитку гострої інфекції: вона може завершитися на місцевому рівні (коли завдяки активації клітинної ланки імунітету збудники гинуть і відбувається регенерація пошкоджених тканин) або генералізуватися (коли

запальна відповідь набуває поширення, що сприяє ефективній боротьбі з інфекційним чинником, проте системне запалення є руйнуючим процесом і часто призводить до органної недостатності та смерті). Це явище описане як СЗВЗ, розвиток якого може призвести до моно- чи поліорганної дисфункції та смерті пацієнта. Наведене вище – це лише загальна схема великої кількості послідовних біохімічних процесів, які призводять до розвитку СЗВЗ, сепсису, СШ. Ступінь імунологічної реактивності та адаптації імунітету організму дитини у відповідь на проникнення в нього мікроорганізмів залежить від регуляції експресії відповідного патерну генів (урегуляція характерна для перших трьох діб розвитку СЗВЗ та сепсису, down-регуляція – для першої та третьої доби перебігу СШ) [10].

Важливими ланками патогенезу СЗВЗ є невідповідність між доставкою та споживанням кисню. При ТС/СШ виникають порушення транспорту кисню на вентиляційному, транспортному і тканинному етапах. Вони призводять до розвитку метаболічного ацидозу і порушення функції клітинних мембран [8]. При прогресуванні СЗВЗ відбувається вивільнення вазоактивних медіаторів (гістаміну, серотоніну, простагландинів, оксиду азоту, туморнекротизувального фактора, інтерлейкінів, лейкотрієнів), які спричиняють вазодилатацію і підвищують проникуваність судинної стінки, що призводить до виходу плазми крові в інтерстиційний простір та зниження перфузійного тиску [7].

При СЗВЗ відбувається ушкодження ендотелію капілярів, що виявляється гіпоксичним набуханням його клітин і адгезією до них активованих поліморфноядерних лейкоцитів. У розвитку органної недостатності при СЗВЗ провідну роль відіграють ендотеліальна дисфункція та активація прокоагулянтної ланки системи гемостазу. Це спричиняє каскад змін кровотоку на мікроциркуляторному рівні. Ацидоз та гіпоксія впливають на функції кардіоміоцитів (підвищують поріг їхньої збудливості). Все це призводить до розвитку та прогресування поліорганної дисфункції [4].

За відсутності своєчасного та адекватного лікування порушується доставка кисню до клітин організму, зростає ацидоз. Тривале зниження тканинної перфузії трансформується в глобальну ішемію з реперфузійним пошкодженням тканин. Органна дисфункція призводить до тканинної гіперперфузії та гіпоксії, що, в свою чергу, супроводжується зниженням мікроперфузії і призводить до тромбоутворення, тканинного набряку внаслідок підвищення судинної проникності, зниження перфузійного тиску через накопичення оксиду азоту (NO) і парезу судинної стінки. Крім того, клітини не можуть належним чином використовувати доступний кисень унаслідок пригнічення мітохондріального дихання, що пов'язано з дією NO. Нейтрофільні інфільтрати спричиняють пряме пошкодження тканин унаслідок дії лізосомальних ферментів і вільних кисневих радикалів [5]. Клінічно у дітей це виявляється змінами кольору шкіри (мармуровість кінцівок), тахікардією, задишкою, гіпотензією.

Діагноз ТС/СШ передбачає наявність у пацієнта СЗВЗ при доведеній чи передбачуваній інфекції [1,2]. Особливістю діагностики СЗВЗ у дітей є обов'язкова наявність одного з симптомів – лихоманки або лейкоцитозу. На підставі лише тахікардії і тахіпноє діагноз СЗВЗ і сепсису у дитини (на відміну від дорослої людини) встановити не можна [1].

Основними причинами летальних наслідків при сепсисі є рефрактерна недостатність кровообігу та подальший розвиток синдрому поліорганної недостатності [3].

Мега роботи – вивчити вплив лікування згідно з рекомендаціями ранньої ціль-орієнтованої терапії (Early Goal Directed Therapy – EGDT) на динаміку показників синдрому загальної відповіді організму на

запалення (СЗВЗ) у дітей з ТС/СШ упродовж перших 12 год проведення інтенсивної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження передбачало проведення ретроспективного аналізу історій хвороб дітей з ТС/СШ та проспективного дослідження дітей з ТС/СШ. Дослідження виконали на базі ВАІТ Львівської обласної дитячої клінічної лікарні “ОХМАТДИТ”. Ретроспективне дослідження проводили з 1 січня 2005 р. по 1 вересня 2009 р., проспективне – з 1 вересня 2009 р. по 1 квітня 2011 р.

Моніторне спостереження за хворими включало реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), пульсоксиметрію, вимірювання систолічного (АТс), діастолічного (АТд) і середнього (САТ) артеріального тиску осцилометричним методом (моніторна система UM-300) та з допомогою внутрішньоартеріального катетера (радіальна артерія).

У дослідження включено 39 дітей з ТС/СШ. Діагноз ТС/СШ встановлювали відповідно до критеріїв консенсусу SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (2001) [5].

Хворих з ТС/СШ розподілено на клінічні групи: в 1-шу групу ввійшли 12 пацієнтів з ТС раннього віку (2–5 років), у 2-гу – 6 пацієнтів із СШ раннього віку, в 3-тю – 5 пацієнтів з ТС шкільного віку (6–12 років), у 4-ту – 7 пацієнтів з ТС вікової категорії «підлітки та молодь» (13–18 років), у 5-ту – 9 пацієнтів із СШ 13–18 років.

Тяжкість стану пацієнтів оцінювали за шкалою PRISM, стан органної дисфункції – за шкалою P-MODS.

Середній рівень тяжкості стану у групі хворих з ТС становив (28,5±2,1) бала, у групі хворих з СШ – (34,6±3,3) бала, рівень органної дисфункції – відповідно (5,2±1,1) і (6,4±1,2) бала.

Усі хворі з ТС упродовж перших 3 год волемічної ресусцитації отримували в середньому (41,2±22,3) мл/кг інфузії, хворі з СШ – (48,5±20,5) мл/кг інфузії. Інотропну підтримку розпочинали не пізніше ніж через 3 год від моменту встановлення діагнозу ТС/СШ при діагностиці рідинно-рефрактерного шоку. Волемічне заміщення проводили, використовуючи кристалоїди та синтетичні колоїди, підтримуючи гематокрит на рівні понад 0,3.

Показники, які характеризують СЗВЗ, та індекс оксигенації реєстрували на момент госпіталізації пацієнта (Т₀), через 6 год (Т₆) та 12 год (Т₁₂). Загальну кількість лейкоцитів та кількість незрілих форм лейкоцитів у всіх пацієнтів оцінювали при госпіталізації і через 12–24 год від початку лікування.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Excel для Windows Vista. Для кількісних змінних визначали середнє арифметичне, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення.

Вірогідність змін кожного етапу дослідження встановлювали, порівнюючи зміни між показником на певному етапі та показником на момент госпіталізації пацієнта. Вірогідними вважали дані при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У дітей з ТС 1-ї групи ЧСС через 12 год знижувалася на 27%, 3-ї – на 24%, 4-ї – на 20% (табл.).

Усі пацієнти з ТС 1-ї та 3-ї клінічних груп через 3 год від початку інтенсивної терапії потребували проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Через 6 год 3 хворих 4-ї групи переведено на ШВЛ, через 12 год – ще 1 пацієнта, у решти наростання задишки не спостерігали.

Індекс оксигенації на момент госпіталізації у всіх хворих був дуже низьким (див. таблицю), впродовж перших 12 год волемічної ресусцитації він зростав на 27% у 1-й групі, на 19% – у 3-й групі, на 10% і досягав нормальних значень – 4-й групі (усі $p < 0,05$).

Для всіх хворих 1-ї та 3-ї груп характерним був лейкоцитоз, 4-ї групи – лейкопенія.

У хворих 2-ї групи при госпіталізації здебільшого мала місце незначна гіпотермія, яка через 12 год інтенсивної терапії переходила в нормотермію, у

пацієнтів 5-ї групи при госпіталізації переважно фіксували гіпертермію, проте через 12 год інтенсивної терапії температура тіла знижувалася до субфебрильної.

ЧСС через 12 год у пацієнтів з СШ 2-ї групи знижувалася на 14%, 5-ї групи на 22% ($p < 0,05$).

Усі хворі 2-ї групи впродовж перших 3 год проведення інтенсивної терапії потребували переведення на пролонговану ШВЛ.

Індекс оксигенації через 12 год у пацієнтів 2-ї групи зростав на 53%, 5-ї – на 21% ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Основними заходами, які можуть впливати на доставку кисню при розвитку критичного стану є

Таблиця Динаміка показників СЗВЗ та індексу оксигенації у дітей з ТС/СШ (M±m)

Показник	Група	T ₀	T ₆	T ₁₂
t, °C	1	36,2±0,4	36,7±0,1*	36,6±0,2*
	2	36,4±0,3	36,5±0,2	36,9±0,1*
	3	38,4±0,2	37,5±0,2	37,8±0,3**
	4	38,6±0,3	37,4±0,3	38,1±0,4**
	5	39,2±0,6	38,0±0,4*	37,3±0,1*
ЧСС, уд./хв	1	152±11	130±11*	111±15*
	2	145±9	137±5	125±8*
	3	141±9	120±12	107±17*
	4	122±24	102±10*	98±9*
	5	118±7	98±12*	92±7*
ЧД, хв ⁻¹	1	30±6	ШВЛ	ШВЛ
	2	32±4	ШВЛ	ШВЛ
	3	36±11	ШВЛ	ШВЛ
	4	28±12	ШВЛ (n=3) 22±4 (n=4)	ШВЛ (n=4) 21±3 (n=3)
	5	29±12	27±10	26±7
PaO ₂ /FiO ₂	1	180±15		245±35*
	2	145±40		310±15*
	3	235±20		290±20*
	4	280±35		310±15*
	5	270±25		340±35*
Кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /л	1	17,4±2,8		18,8±3,4
	2	4,9±2,2		5,2±1,8
	3	13,8±2,1		14,1±2,8
	4	4,8±1,4		4,3±1,2
	5	17,4±9,2		15,2±6,1
Кількість незрілих форм лейкоцитів, %	1	14±2		15±1
	2	5±1		4±1
	3	9±1		8±2
	4	5±2		4±1
	5	12±6		9±2

Примітка: * – $p < 0,05$

волемічна ресусцитація та своєчасне використання інотропних препаратів.

2. Динаміка показників СЗВЗ під час проведення EGDT є маркером ефективності лікування.
3. Основними показниками, які достовірно нормалізуються при EGDT упродовж перших 12 год, є: температура тіла, ЧСС та індекс оксигенації ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Моніторинг даних показників може бути маркером ефективності інтенсивної терапії впродовж перших 12–24 год лікування дітей з ТС/СШ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Георгіяню М.А., Корсунов В.А. (2009) Септичний шок у дітей. Принципи діагностики та інтенсивної терапії. Х.: «Золоті сторінки», 247 с.
2. Устинович Ю.А., Крстелева И.М. и др. (2011) Неинвазивная диагностика синдрома воспалительного ответа и полиорганной дисфункции у недоношенных новорожденных. Укр. мед. часопис, № 3(83), с. 113-115.
3. Корсунов В.А. (2011) Интенсивна терапія поліорганної дисфункції при септичних станах у дітей: Автореф. дис. ...д.мед.н.: спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія». К., 36 с.
4. Dellinger R.P., Vincent J-L. (2005) The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice. Crit Care Med; 9, 11: 653-654.
5. Cengiz P, Furhman B., et al. (2006) Pediatric critical care. Pediatric multiple organ dysfunction syndrome. Philadelphia: Mosby Elsevier: 1494-1508.
6. Кобзева В.В. (2010) Механизмы, последствия бактериальных инфекций и управление ими у больных с заболеваниями печени. Новости медицины и фармации. Инфекционные болезни, №330, с. 35-37.
7. Філик О.В. (2011) Роль волемічної ресусцитації в комплексній інтенсивній терапії у дітей з тяжким сепсисом/септичним шоком. Шпитальна хірургія, №2, с.40-44.
8. Філик О.В. (2011) Критерії волемічної ресусцитації у дітей з тяжким сепсисом/септичним шоком. Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г.О. Можасва, Т. 12, № 1, с.22-26.
9. Da Silva Ramos F.J., Azevedo L.C. (2010) Hemodynamic and perfusion end points for volemi resuscitation in sepsis. Shock.; 34: 34-39.
10. Wong H.R., Cvijanovich N., et al. (2009) Genomic expression profiling across pediatric systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock spectrum. Crit. Care Med.; 37(5): 1558-1566.

О.В.Филик

ВЛИЯНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИНДРОМА ОБЩЕГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА ВОСПАЛЕНИЕ И ИНДЕКС ОКСИГЕНАЦИИ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ/СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ В ПЕРВЫЕ 12 ЧАСОВ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Приведены результаты изучения влияния динамики показателей синдрома общего ответа организма на воспаление в первые 12 часов интенсивной терапии при тяжелом сепсисе/септическом шоке у детей. Отмечено, что основными показателями, которые статистически достоверно изменялись в течение первых 12 ч, были температура тела, частота сердечных сокращений, индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

Ключевые слова: дети, синдром общего ответа на воспаление, волемическая ресусцитація.

O.V.Filyk

THE DYNAMIC OF PARAMETERS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME AND OXYGENATION INDEX AT CHILDREN WITH SEVERE SEPSIS/SEPTIC SHOCK DURING FIRST 12 HOURS OF INTENSIVE THERAPY

The dynamic of parameters of systemic inflammatory response syndrome during first 12 hours of intensive therapy of children with severe sepsis/septic shock is described in this article. During the 12-hour intensive therapy the main parameters that became to normal significant parameters were the body temperature, heart rate, oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

Key words: children, systemic inflammatory response syndrome, fluid resuscitation.