

DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-2-16-20

ФАКТОРЫ ЯТРОГЕННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А. Н. ШМАКОВ¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ², Н. Л. ЕЛИЗАРЬЕВА¹, К. В. ПШЕНИСНОВ², В. Н. КОХНО¹¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

Критические состояния, развившиеся на фоне инфекционных заболеваний, являются одной из основных причин летальных исходов у детей.

Цель исследования: выявить опорные признаки ятрогенного риска критических состояний при инфекционных заболеваниях у детей.**Материалы и методы.** Изучены протоколы консультаций 1 237 детей в возрасте от 3 месяцев до 15 лет, находившихся в центральных районных больницах и наблюдавшихся специалистами отделения экстренной и плановой консультативной помощи в период с 2007 по 2011 г. по поводу сепсиса.**Результаты исследования.** В ходе ретроспективного анализа определена значимость несвоевременного начала интенсивной терапии для риска неблагоприятного исхода гастроинтестинальных инфекций у детей. Обосновано максимально допустимое время до начала интенсивной терапии – 45 мин. Определены факторы риска неблагоприятного исхода гастроинтестинальных инфекций на этапе лечения до перевода пациентов в отделение анестезиологии-реанимации: раннее назначение кишечных антисептиков на фоне противодиарейных препаратов (OR = 4,0) и применение парацетамола или ибупрофена (OR = 3,2).**Заключение:** максимально ранние мероприятия интенсивной терапии у детей с инфекционными заболеваниями, начатые в течение 15 мин от момента поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, ассоциируются с уменьшением риска летального исхода.**Ключевые слова:** сепсис, инфекционные заболевания, дети, отношение шансов, исход**Для цитирования:** Шмаков А. Н., Александрович Ю. С., Елизарьева Н. Л., Пшениснов К. В., Кохно В. Н. Факторы ятрогенного риска развития критических состояний у детей с инфекционной патологией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 16-20. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-16-20

IATROGENIC RISK FACTORS OF CRITICAL STATES IN CHILDREN WITH INFECTIOUS PATHOLOGY

A. N. SHMAKOV¹, YU. S. ALEKSANDROVICH², N. L. ELIZARYEVA¹, K. V. PSHENISNOV², V. N. KOKHNO¹¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Critical states developed during infectious diseases are amongst main causes of lethal outcomes in children.

The objective of the study: to find major signs of iatrogenic risk of critical states during infectious diseases in children.**Subjects and methods.** The examination protocols of 1 237 children in the age from 3 months to 15 years old were studied, all children had sepsis and were staying in central district hospitals and managed by doctors from emergency wards and planned care units from 2007 to 2011.**Results of the study.** The retrospective analysis proved the significance of the delayed start of intensive care for the risk of unfavorable outcome of gastrointestinal infections in children. The maximum permissible time of 45 minutes before the start of intensive care was substantiated. The risk factors of unfavorable outcome of gastrointestinal infections were defined for the period of treatment before the transfer to anesthesiology and intensive care wards: early prescription of intestinal antiseptics during in-take of antidiarrheal drugs (OR=4.0) and use of paracetamol and ibuprofen (OR=3.2).**Conclusion:** intensive care started as early as possible in children with infectious diseases and initiated within 15 minutes after the admission to intensive care ward is associated with the reduced risk of a lethal outcome.**Key words:** sepsis, infectious diseases, children, odds ratio, outcome**For citations:** Shmakov A.N., Aleksandrovich Yu.S., Elizaryeva N.L., Pshenisnov K.V., Kokhno V.N. Iatrogenic risk factors of critical states in children with infectious pathology. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, Vol. 15, no. 2, P. 16-20. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-16-20

Нет сомнений в актуальности всех аспектов проблемы сепсиса и септического шока: объективизации критериев системного воспалительного ответа; объемов и состава инфузионной терапии; интенсивности инотропной и вазопрессорной поддержки; принципов и тактики антибактериальной терапии; нюансов нутритивной терапии; оптимизации агрегатного состояния крови; оптимального способа экстракорпорального детоксикационного массообмена [2, 3, 5]. Все перечисленные аспекты допускают неоднозначные толкования, решения и терапевтические действия. Это вполне естественно, поскольку эмпиризм (метод «проб и ошибок») является неотъемлемой частью процесса принятия решения в медицине критических состояний. Все

пациенты индивидуальны, особенно растущие; далеко не всегда возможен адекватный выбор ведущего синдрома критического состояния при наличии «полиорганной несостоятельности» [6–8, 13]. Но до этапа интенсивной терапии пациент еще должен дожить, сохраняя при этом резервы энергии для обеспечения целостности организма как системы, возможности адекватного саногенеза и регенерации поврежденных тканей и органов [4, 11].

Формированием сепсиса, в том числе с манифестацией в септический шок, часто осложняются банальные кишечные инфекции у детей [10].

Острые вирусные заболевания осложняются развитием печеночной энцефалопатии (синдрома Рея), существенным компонентом которой является аб-

доминальный сепсис. В обеих ситуациях существенное значение имеют ятрогенные аспекты: позднее распознавание угрозы критического состояния и запоздалое начало интенсивной терапии; применение препаратов или методик, являющихся триггерами критического состояния. Эти аспекты не играют большой роли при госпитализации детей в специализированные стационары, но могут оказаться ведущими факторами провокации критического состояния в условиях центральных районных больниц [1, 10, 12].

Проведено ретроспективное исследование, цель которого – представить анестезиологам-реаниматологам, практикующим в стационарах любого уровня, опорные признаки ятрогенного риска критических состояний при поступлении детей, страдающих сепсисом или банальными инфекционными заболеваниями, угрожаемыми по развитию сепсиса.

Материал и методы

Изучены протоколы консультаций 1 237 детей в возрасте от 3 месяцев до 15 лет, пролеченных в центральных районных больницах, наблюдавшихся в отделении экстренной и плановой консультативной помощи Государственной областной клинической больницы с 2007 по 2011 г. по поводу сепсиса, из них умерло 245 (20%) пациентов. Пусковые события сепсиса распределились следующим образом: гастроинтестинальные инфекции – 837 случаев, умерло 118 (14%) детей; менингококковая инфекция – 125 случаев, умерло 53 (42%) ребенка; пневмонии – 242 случая, умерло 60 (25%) детей; острые респираторно-вирусные инфекции – 33 случая, умерло 14 (42%) детей. Все участники были приняты под дистанционное наблюдение в течение 2 ч с момента поступления или перевода в отделения анестезиологии-реанимации (ОАР) центральных районных больниц. Для оценки своевременности начала интенсивной терапии, значимости оцениваемых признаков для прогнозирования критического состояния использовали анализ трех выборок из генеральной совокупности по 100 человек, полученных с помощью генератора случайных чисел. Использовали непараметрические критерии, расчеты отношения шансов летального исхода. Для анализа значимости дефектов терапии на этапе, предшествовавшем переводу в ОАР, в данной работе рассмотрена группа гастроинтестинальных инфекций (сплошная выборка 837 пациентов).

Своевременность перевода из профильного отделения в ОАР определяется не временем перемещения с одного койко-места на другое, а моментом начала интенсивной терапии, причем точкой отсчета является время первого осмотра анестезиологом-реаниматологом, зависящее от своевременного определения врачом-педиатром необходимости консультации анестезиолога-реаниматолога.

Результаты

При анализе суммы трех выборок по 100 человек для установления связи между временем от распознавания врачами профильных отделений угрозы критического состояния до осмотра анестезиологом-реаниматологом, получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1. Время с момента распознавания события, требующего консультации анестезиолога-реаниматолога, до начала консультации, в сумме из трех случайных выборок по 100 участников

Table 1. The time from detection of the event requiring advice of an emergency physician to initiation of the advice, totaled up out of three random samplings of 100 participants

Градации (№)	Время (мин)	Число участников	Из них умерло
1.	< 10	39	3 (8%)
2.	10–30	88	7 (8%)
3.	31–60	87	27 (31%)
4.	> 60	86	32 (37%)
Всего:		300	69 (23%)

Временные интервалы от первого осмотра анестезиологом-реаниматологом до начала принципиально важных мероприятий интенсивной терапии (респираторной терапии, экстренной инфузионно-трансфузионной терапии, инотропной и вазопрессорной поддержки) анализировали в том же массиве данных, но предварительно увеличили количество градаций временных интервалов и определили для каждой градации чувствительность и специфичность относительно исхода лечения (табл. 2).

Дефекты терапии в интервале от поступления пациентов с гастроинтестинальными инфекци-

Таблица 2. Время от первого осмотра анестезиолога-реаниматолога до начала мероприятий интенсивной терапии в сумме из трех случайных выборок по 100 участников

Table 2. The time from the first examination by an emergency physician till the start of intensive care, totaled up out of three random samplings of 100 participants

№	Время (мин)	Число участников	Из них умерло	Чувствительность	Специфичность
1.	< 5	59	1 (1,7%)	0,98	0,25
2.	5–10	104	12 (11,5%)	0,82	0,53
3.	11–15	44	7 (15,9%)	0,875	0,43
4.	16–20	22	11 (50%)	0,77	0,25
5.	21–25	15	6 (40%)	0,84	0,27
6.	26–30	18	9 (50%)	0,72	0,375
7.	31–40	11	6 (54,5%)	0,74	0,33
8.	41–50	13	8 (61,5%)	0,53	0,5
9.	51–60	11	6 (54,5%)	0,33	0,675
10.	> 60	3	3 (100%)	∞	∞
Всего:		300	69 (23%)	–	–

ями в профильное отделение до первого осмотра анестезиологом-реаниматологом рассмотрены во всей генеральной совокупности данных о гастроинтестинальных инфекциях. В табл. 3 представлены дефекты, наличие которых ассоциировалось с неблагоприятным конечным результатом лечения: раннее, до купирования тошноты и рвоты, назначение противодиарейных препаратов (лоперамид и аналоги) и/или сорбентов изолированно или в сочетании с антибиотиком; назначение с целью снижения температуры тела ацетаминофена и/или ибупрофена, создающих риск печеночной дисфункции, повышенного липолиза и, как следствие, повышения проницаемости интестинального барьера для кишечной флоры [9, 14, 15].

Обсуждение результатов

В табл. 1 очевидно отсутствие отличий в летальности по градациям 1 и 2; различия в градациях 3 и 4 также незначительны ($\chi^2 = 0,485$; $p = 0,486$). При попарном объединении градаций 1 и 2 (от 0 до 30 мин), а также 3 и 4 (более 30 мин) обнаружено очевидное существенное различие ($\chi^2 = 26,990$; $p = 0,0001$). Таким образом, первый признак несвоевременности начала интенсивной терапии – время от распознавания угрозы критического состояния до вызова анестезиолога-реаниматолога более 30 мин.

Как показано в табл. 2, градации с 1 по 3 демонстрируют летальность, существенно меньшую, чем в остальных градациях, с чувствительностью более 0,85. Причем со временем менее 5 мин ассоциируется минимальная летальность. По мере увеличения интервала до начала интенсивной терапии чувствительность снижается, а специфичность остается невысокой, свидетельствуя о том, что несвоевременность начала интенсивной терапии как фактор риска смерти может оставаться замаскированной другими факторами. После объединения первых трех градаций с летальностью от 1,7 до 15,9% (207 человек, из них умерло 20, или 10%) и градаций с 4 по 10 с летальностью 40% и более (93 участника, из них умерло 49, или 53%) вычислили отношение шансов (odds ratio, OR) летального исхода, считая факто-

ром риска смерти время от осмотра анестезиологом-реаниматологом до начала активных действий более 15 мин. Получено $OR = 10,4$, что дает возможность заключить: время до начала интенсивной терапии более 15 мин повышает шанс летального исхода в 10 раз (показатель статистически значим, $\chi^2 = 64,671$; $p = 0,0001$), 95%-ный доверительный интервал (95% CI) 5,5–12,2.

Таким образом, на выживаемость детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями пищеварительного тракта прямо влияли своевременность первого осмотра пациентов анестезиологом-реаниматологом (не более 30 мин с момента констатации ухудшения состояния до осмотра) и начала интенсивной терапии (идеально не более 5 мин, не должно превышать 15 мин). Сумма временных интервалов не должна превышать 45 мин.

Из данных табл. 3 следует, что применение у детей с гастроинтестинальными инфекциями на фоне некупированной тошноты и рвоты сорбентов, замедляющих пассаж по кишке и (или) медикаментов, снижающих перистальтическую активность, было фактором риска смерти. Наличие данного фактора повышало шанс летального исхода в 4 раза: $OR 4,0$ (95% CI 2,7–5,3). Применение парацетамола, ибупрофена при кишечных инфекциях не рекомендуется из-за риска печеночной недостаточности и образования стрессовых поражений слизистой желудка. В данной работе применение парацетамола или ибупрофена повышало шанс летального исхода в 3 раза: $OR = 3,2$ (95% CI 2,1–5,1). Поскольку таблицы сопряженности в расчетах χ^2 включали повторяющиеся данные, для исключения эффектов множественного сравнения применена поправка Бонферрони, что не снизило демонстративную разницу как по критерию χ^2 , так и по отношению шансов летального исхода.

Таким образом, без учета фактора своевременности обращения за медицинской помощью и при допущении, что после перевода детей, страдающих гастроинтестинальными инфекционными заболеваниями, в ОАР, интенсивная терапия будет проводиться без нарушений, сделаны следующие выводы.

Таблица 3. Следствия дефектов терапии гастроинтестинальных инфекций до перевода пациентов в ОАР по оценке генеральной совокупности 837 пациентов

Table 3. Consequences of defects in gastrointestinal infection therapy till the transfer to patients to intensive care ward, calculated in the general population of 837 patients

Дефекты		Следствия	
Классы	n/N*	Классы событий	a/n*
Неадекватное применение кишечных антисептиков и антибиотиков	721/837 = 0,86	Снижение пассажа. Транслокация эндотоксина и микробных тел	422/721 = 0,59
Применение парацетамола, ибупрофена	330/837 = 0,39	Печеночная энцефалопатия (синдром Рея); ДВС	152/330 = 0,46
Неадекватная (избыточная) оксигенотерапия	262/837 = 0,31	ОРДС	95/262 = 0,36
Недостаточный объем регидратации	432/837 = 0,52	Повышенная вязкость крови, ОРДС, ДВС	101/432 = 0,23

Примечание: n – количество дефектов данного класса; N – численность генеральной совокупности (837); a – число событий данного класса; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

Выводы

1. Отсроченный перевод пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии и позднее начало мероприятий интенсивной терапии значительно увеличивают вероятность неблагоприятного исхода заболевания.

2. Максимально ранние мероприятия интенсивной терапии, начатые в течение 15 мин от момента

поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, ассоциируются с уменьшением риска летального исхода критических состояний у детей на фоне инфекционных заболеваний.

3. Нарушение пассажа по кишечнику на фоне применения медикаментов, провоцирующих транслокацию кишечной флоры и печеночную недостаточность (парацетамол, ибупрофен), повышают вероятность летального исхода в 3–4 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Гвак Г. В., Кузнецова И. В. и др. Проблемные вопросы оказания реаниматологической помощи новорожденным // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – № 2. – С. 23–28.
2. Александрович Ю. С., Гордеев В. И., Пшениснов К. В. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 320 с.
3. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Гордеев В. И. Интенсивная терапия критических состояний у детей. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2014. – 976 с.
4. Васильков В. Г., Сафронов А. И. Синдромология критических состояний. – Пенза: ГБОУ ДПО «ПИУВ» Минздрава России, 2013. – 105 с.
5. Зильбер А. П. Этюды критической медицины. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 568.
6. Прометной Д. В., Александрович Ю. С., Шмаков А. Н. Предикторы летального исхода у госпитализированных в экстренном порядке детей: результаты ретроспективного когортного исследования // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 424–430.
7. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. – М.: Медицина, 1988. – С. 287.
8. Рябов Г. А. Синдромы критических состояний. – М.: Медицина, 1994. – С. 368.
9. Хендерсон Д. М. Патофизиология органов пищеварения. 2-е изд., пер. с англ. М.: СПб.: БИНОМ – Невский Диалект, 1999. – С. 286.
10. Шмаков А. Н., Касымов В. А., Александрович Ю. С. Реанимационно-консультативный центр. Итоги, проблемы, перспективы // Скорая медицинская помощь. – 2009. – № 3. – С. 10–19.
11. Alpern E. R., Stanley R. M., Gorelick M. H. et al. Pediatric emergency care applied research network. Epidemiology of a pediatric emergency medicine research network: the PECARN Core Data Project // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2006. – Vol. 22, № 10. – P. 689–699.
12. Coakes J., Gain C., Craig G. Critical Care for children in a DGH; a review of the caseload and outcomes // *J. Int. Care Society.* – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 313–315.
13. Coleman N. E., Slonim A. D. Health-related outcomes in children after critical illness // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 482–483.
14. Rumack B. H. Acetaminophen overdose in children and adolescents // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 1986. – Vol. 33. – P. 691.
15. US Centers for Disease Control: Unintentional ingestions of prescription drugs in children under five years old/ *MMWR.* 1987; 36: 124.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Gvak G.V., Kuznetsova I.V. et al. Problems of intensive care provided to newborns. *Vestn. Anesteziologii I Reanimatologii*, 2009, no. 2, pp. 23-28. (In Russ.)
2. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Pshenisnov K.V. *Intensivnaya terapiya infektsionnykh zabolevaniy u detey.* [Intensive care of infectious diseases in children]. St. Petersburg, ELBI-SPb Publ., 2010, 320 p.
3. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Gordeev V.I. *Intensivnaya terapiya kriticheskikh sostoyaniy u detey.* [Intensive care of critical states in children]. St. Petersburg, Izd-vo N-L Publ., 2014, 976 p.
4. Vasilkov V.G., Safronov A.I. *Sindromologiya kriticheskikh sostoyaniy.* [Syndromes of critical states]. Penza, GBOU DPO PIUV Minzdrava Rossii Publ., 2013, 105 p.
5. Zilber A.P. *Etyudy kriticheskoy meditsiny.* [Sketches of emergency medicine]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2006, pp. 568.
6. Prometnoy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Shmakov A.N. Predictors of a lethal outcome in children admitted to hospital for emergency reasons: results of a retrospective cohort study. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2017, vol. 16, no. 5, pp. 424-430. (In Russ.)
7. Ryabov G.A. *Gipoksiya kriticheskikh sostoyaniy.* [Hypoxia of critical states]. Moscow, Meditsina Publ., 1988, pp. 287.
8. Ryabov G.A. *Sindromy kriticheskikh sostoyaniy.* [Syndromes of critical states]. Moscow, Meditsina Publ., 1994, pp. 368.
9. Henderson J.M. *Patofiziologiya organov pischevareniya.* (Russ. ed.: Henderson J.M. *Gastrointestinal Pathophysiology*). Moscow, St. Peterburg, BINOM - Nevsky Prospect Publ., 1999, pp. 286.
10. Shmakov A.N., Kasymov V.A., Aleksandrovich Yu.S. Intensive care consulting center. Results, problems, perspectives. *Skoraya Med. Pomosch*, 2009, no. 3, pp. 10-19. (In Russ.)
11. Alpern E.R., Stanley R.M., Gorelick M.H. et al. Pediatric emergency care applied research network. Epidemiology of a pediatric emergency medicine research network: the PECARN Core Data Project. *Pediatr. Emerg. Care*, 2006, vol. 22, no. 10, pp. 689-699.
12. Coakes J., Gain C., Craig G. Critical Care for children in a DGH; a review of the caseload and outcomes. *J. Int. Care Society*, 2011, vol. 12, no. 4, pp. 313-315.
13. Coleman N.E., Slonim A.D. Health-related outcomes in children after critical illness. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 13, no. 4, pp. 482-483.
14. Rumack B.H. Acetaminophen overdose in children and adolescents. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1986, vol. 33, pp. 691.
15. US Centers for Disease Control: Unintentional ingestions of prescription drugs in children under five years old/ *MMWR.* 1987; 36: 124.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

Шмаков Алексей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета.

Елизарьева Наталья Львовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета.

Кохно Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного
факультета.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»,
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной
педиатрии факультета послевузовского и дополнительного
профессионального образования.
E-mail: jalex1963@mail.ru

Пшениснов Константин Викторович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии-реаниматологии и неотложной
педиатрии факультета послевузовского и
дополнительного профессионального образования,
врач анестезиолог-реаниматолог Клинической больницы.

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny Ave.,
Novosibirsk, 630091.

Aleksey N. Shmakov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department of Therapy Faculty.

Natalya L. Elizaryeva

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department of Therapy Faculty.

Vladimir N. Kokhno

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department
of Therapy Faculty.

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2, Litovskaya St.,
St. Petersburg, 194100.

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology,
Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within
Post-graduate and Additional Professional Development
Faculty.
Email: jalex1963@mail.ru

Konstantin V. Pshenisnov

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Anesthesiology,
Intensive Care and Emergency Pediatrics Department
within Post-graduate and Additional Professional
Development Faculty