

Результаты. У новорожденных с пороками развития желудочно-кишечного тракта течение пред и раннего постоперационного периода сопряжено с сердечно-легочной дезадаптацией, что требует протекции витальных функций. К концу первой недели приоритетным считается терапия, направленная на восстановление моторики желудочно-кишечного тракта. Прогностическую ценность неблагоприятного исхода определили: индекс напряжения более 3503 Sp=98,36% (95%CI 86,3-99,2) и Se = 99,2% (95%CI 87,3-100), уровень лактаемии более 3,3 ммоль/л Sp=73,7% (95%CI 59,6-84,7) и Se=93,6% (95%CI 78,9–100). Значимым является контроль инфекционного процесса и подбор антибактериальной терапии, т. к. риски развития септического шока высоки. Продлённая эпидуральная анальгезия является оптимальным методом обезболивания и показана в предполагаемых случаях недостижения 75% объема энтерального питания к недельному сроку послеоперационного периода Sp 85,42% (95%CI 48,2–97,7), Se 46,8% (95%CI 62,0-84,2).

Выводы. Прогностические модели позволяют прогнозировать исход критических состояний и своевременно корректировать объем терапии.

Ключевые слова: новорожденные, пороки желудочно-кишечного тракта, прогноз, вариабельность сердечного ритма, лактат.

Possibilities of prognosis and improvement of treatment results in children with congenital malformations of the gastrointestinal tract

Summary:

The category of newborns with congenital malformations is considered the most difficult to treat. The influence of “stress” factors on the body in a short period of time triggers a pathogenetically determined chain reaction that leads to the development of multiple organ failure syndrome. The forecasting methodology determines the timeliness and directions of intensive care to approach and achieve positive results in this group of patients.

The aim of the study: Is to show the diagnostic and practical value of metabolic markers and functional indicators of homeokinesis in newborns with congenital malformations of the gastrointestinal tract.

Materials and methods. An observational study of 81 patients in the neonatal period. The prognostic assessment of functional parameters and biochemical markers was performed by ROC analysis.

Results. In newborns with malformations of the gastrointestinal tract, the course of the pre-and early postoperative period is associated with cardiopulmonary maladaptation, which requires the protection of vital functions. By the end of the first week, priority is given to therapy aimed at restoring the motility of the gastrointestinal tract. The prognostic value of the adverse outcome was determined: stress index greater than 3503 Sp = 98.36% (95%CI 86.3-99.2) and Se = 99.2% (95%CI 87.3-100), lactatemia level greater than 3.3 mmol/L Sp = 73.7% (95% CI 59.6-84.7) and Se = 93.6% (95% CI 78.9-100). The control of the infectious process and the selection of antibacterial therapy is important, since the risks of developing septic shock are high. Prolonged epidural analgesia is the optimal method of analgesia and is indicated in suspected cases of failure to achieve 75% of the volume of enteral nutrition by the week of the postoperative period Sp 85.42% (95%CI 48.2-97.7), Se 46.8% (95% CI 62.0-84.2).

Conclusions. Prognostic models allow predicting the outcome of critical conditions and timely adjusting the volume of therapy.

Keywords: newborns, gastrointestinal tract malformations, prognosis, heart rate variability, lactate
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение: Внедрение методологии процесса прогнозирования в медицинскую практику позволяет эффективно использовать рутинно мониторируемые данные пациента динамику течения патологического процесса и своевременно корректировать объём и состав терапии для получения проспективного желательного ближайшего и отдаленного

целевого результата [1]. Оптимальность дихотомической переменной исхода в интенсивной терапии определяется задачами исследователя: общепринятыми переменными считаются выживаемость и летальность, наличие заболевания, осложнения и т. д. Поиск критических точек (или точек отсечения - «cut-off»), как опорных практических маркеров, сроков, целевых показателей не менее актуально для усиления или редуцирования интенсивной терапии. Наиболее сложной и непредсказуемой группой являются новорожденные с врожденными пороками развития, требующей оперативной коррекции в раннем неонатальном периоде [2,3]. Сочетание таких факторов как рождение, перестройку функционирования сердечно легочной системы, необходимость поддержания температуры, воздействие окружающей среды (шум, свет, манипуляции) определяют уровень стрессовой адренергии. Нейрогуморальной основой опосредован через гиперфункцию симпатoadреналовой системы, где катехоламиновые эффекты совместно с кислородом направлены на усиление перекисных окислительных реакций, обеспечение мышечной работы и термогенеза, сопряженных с повышением расхода энергии. Пороки развития органов и систем, определяющую их структурную дисфункцию, в сочетании с недоношенностью, задержкой внутриутробного развития, факторами риска со стороны матери извращают ответ на стресс факторы в постнатальном периоде. Операционная травма, кровопотеря, переохлаждение инициируют события критического состояния: гипоксию, гипогликемию, гиповолемию, синдром ишемии реперфузии, ДВС-синдром. Формой ответа со стороны новорождённого является развитие «полиорганной недостаточности» (ПОН). Протокол интенсивной терапии критических состояний унифицирован и направлен на стабилизацию витальных функций (доставка, потребление кислорода, обеспечение сердечного выброса, поддержание водно электролитного баланса, коррекция метаболических нарушений, контроль инфекционного процесса, оптимальность нутритивной поддержки, обезболивание) [4]. Эти аспекты реализуются в выхаживание

новорожденных с врожденными пороками развития. Однако уровень сдвигов, критичность изменений не изучены в этой группе. Вариабельность сердечного ритма обладает перспективным потенциалом для понимания уровня зрелости и активности вегетативной нервной системы у новорожденных [5]. Потребность в более глубоком понимании изменений степени напряжения регуляторных систем и гомеостаза определяет поиск новых прогностических критериев для коррекции интенсивной терапии, комплексного функционального динамического мониторинга со снижением инвазивности определили актуальность исследования [1, 6].

Цель работы: На примере статистических моделей ROC-анализа показать диагностическую и практическую ценность метаболических маркеров и функциональных показателей гомеокинеза в группе новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материалы и методы: Обсервационное исследование проведено на базах отделением АРИТ Андиганского областного детского многопрофильного медицинского центра. Генеральная совокупность исследовательской выборки составила: 81 пациент от 0 до 1 месяца внеутробной жизни, госпитализированных с 2021 по 2022 года. В 43 случаях (53%) порок ЖКТ был диагностирован постнатально, с учетом клинической картины и дополнительных исследований. Возрастное распределение в группе: медиана 1 день, межквартильный размах - от 1 до 4 дней внеутробной жизни. Масса тела: медиана -2,84 кг, межквартильный размах -от 2,2 до 3,37 кг, 68% детей со сроком гестации более 36 нед. Гендерное распределение: мальчиков -43 (53%), девочек -38 (47%). Из общего числа умерли 5 (6,2%) человек; 3 случая -это новорожденные с диафрагмальной грыжа слева, гипоплазия обоих легких, нетолерантные к оперативному лечению, летальность в первые 2 суток после рождения, 1 ребенок с множественной атрезией тощей кишки, 1 ребенок с множественными ВПР, атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом, порок сердца, синдром Дауна, летальные исходы на в

послеоперационном периоде на 8 и 11 сутки жизни соответственно, по причине развития рефрактерного септического шока. Критерии включения в исследование необходимость хирургического лечения патологии кишечника; неонатальный период (до 28 суток жизни при поступлении). Нозологическая характеристика представлена, атрезия пищевода-12% (10), кишечная непроходимость высокая -15% (12), низкая -59% (48); гастрошизис -9% (7), диафраг- мальная грыжа -5% (4). С целью объективизации и динамической оценки тяжести ПОН была использована шкала «Sequential Organ Failure Assessment», адаптированная к периоду новорожденности (aSOFA) [4]. На момент исследования 30 (37%) новорожденный находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по алгоритму SIMV/PVS с наиболее существенными целевыми параметрами под контролем кислотно-основного крови, FiO₂ варьировали для поддержания SpO₂ 92–95%. 16,5% новорожденных (17) нуждались в инотропной и вазопрессорной (ВАП) поддержке дофамином в дозе от 5 до 10 мкг/кг/мин; 2,4% (2) пациентам потребовалась прессорная поддержка адреналином 0,5–1 мкг/кг/мин. Схема парентерального питания (ПЭП) была представлена составом: дотацией аминокислот «Аминовен-инфант 10%» с первых суток от 1-1,5 г/кг/сутки с увеличением до расчетных 3-3,5 г/кг/сутки в течение 3-5 суток по мере стабилизации гемодинамических показателей. Энергетическое обеспечение из расчета 130-150 небелковых ккал на 1 г Аминоазота. Инфузия глюкозы 20%-40% обеспечивала до 60-70% энергии, инфузия жировых эмульсий «Липофундин МСТ/ЛСТ» до 40-30% энергии. Ограничением для проведения ПЭП было развитие септического шока с потребностью в вазопрессорной терапии (норадреналин в любых дозировках). ПЭП проводилось 64 новорожденным (79%). Сроки начала энтерального питания (ЭП) зависели от хирургической патологии, выраженности пареза кишечника, от сроков купирования воспалительного процесса в брюшной полости. Субстратом для ЭП была гидролизная смесь «Альфаре». Режим питания инициировали с монотонного введения молочной смеси с периодами декомпрессии и

контроля застойного содержимого, по достижению «трофического» объема 20–25 мл/кг/сутки переводили на болюсное введение. Целевым параметром интенсивной терапии считалось достижение 60-70% объема ЭП. Сроки наращивания объема ЭП независимо от начала в послеоперационном периоде представлены разницей между сутками достижения 75% объема ЭП и 25% объема ЭП. Обезболивание в послеоперационном периоде было достигнуто региональным методом продленной эпидуральной анальгезия (ПЭА) 0,2%-раствором ропивакаина в течение 3 суток. Забор венозных проб соответствовал трём временным интервалам: 1. первые сутки после оперативного лечения, 2. третьи сутки послеоперационного периода, 3. седьмые сутки послеоперационного периода. Биомаркером метаболической дисфункции гликолиза и тканевой гипоксии был рассмотрен лактат крови (газоанализатор «ABL800 FLEX» («Radiometer», Дания), показатель воспалительной реакции был представлен абсолютным значением лейкоцитов. Состояние вегетативной регуляции изучалось методом кардиоинтервалографии (комплекс беспроводного мониторинга электрофизиологических сигналов «Колибри», Нейротех, Таганрог, РФ). Сбор данных проводился по типу скрининг обзора кратковременных периодических вариаций согласно существующим стандартам [7]. Анализировали выборку из 500 RR-интервалов, полученную при 5-10 минутной записи электрокардиограммы в состоянии полного покоя пациента. Статистическая согласованность индексов вариабельность сердечного ритма (BCP) позволила использовать для исследования изолированно индекса напряжения (ИН), как интегральный показатель напряженности регуляторных систем. Расчет $ИН = A_{Mo} / (2\Delta X * Mo)$, где A_{Mo} амплитуда моды, ΔX -вариационный размах, Mo мода. Статистическая обработка материала выполнена с применением программы «SPSS 2020». Математическая обработка проведена методами непараметрической статистики. В таблицах и графиках результаты представлены в виде медианы со значениями нижнего и верхнего квартиля [Q25; Q75]. Сравнение

динамических показателей на этапах проводили по критерию Уилкоксона. ROC-анализ представлен расчетом площади под ROC-кривой (AUC), стандартная ошибка (SE), 95% доверительным интервалом (ДИ), чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp). Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. Результаты Новорожденные с пороками ЖКТ поступали в ДОРИТ в первые сутки жизни (52 человека), в основном исследуемая когорта представлена доношенными или недоношенными I степени новорожденными с удовлетворительными массо-ростовыми показателями. В 43% случаев пациентам требовалось замещение внешнего дыхания, из которых в 63% сочеталось с поддержание гемодинамики за счет вазопрессоров. В основном это требовала патология, сопряженная морфофункционально с сердечно-легочной дезадаптацией в раннем неонатальном периоде (атрезии пищевода, свищевая форма диафрагмальная грыжа с гипоплазией легких; сочетанные пороки развития верхних отделов кишечника с пороками сердца). Именно сердечно-легочная недостаточность определила оценки по шкале «aSOFA», усиливая проявления ПОН в первые сутки послеоперационного периода. В шкалу не входит интерпретация проявлений основной в данной группе гастроинтестинальной недостаточности, поэтому, не смотря на разрешение ПОН к 7 суткам послеоперационного периода, пребывание в ДОРИТ было в 2-3 раза больше по срокам. Это объяснялось закономерным нарастанием пареза кишечника, нарушением пассажа кишечного содержимого, реализацией инфекционной составляющей, невозможностью достижения 75% объема ЭП, что определяло приоритеты интенсивной терапии к концу первой недели. В первые сутки после операционного периода был отмечен повышенный уровень лейкоцитов с существенным изменением в динамике уровень лейкоцитов более $20 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдался у 22 детей. К 7-м суткам нарастание показателя было отмечено у 12 больных (15%). Оценка уровне «С» - реактивного белка не включена в исследования по причине его отсроченного повышения в 2-3 дня. Показатель лактата (Me) соответствовал принятой для

новорожденных норме на этапах исследования, со значимым снижением по критерию Вилкоксона на 3-м этапе ($p=0,000$), но в пределах нормальных значений (с подтверждением по критерию Макнемара). Лактат был рассмотрен как показатель первичной адаптации, но в трёх неблагоприятных исходах его значения в первые сутки превышало 4,5 ммоль/л, с дальнейшим ростом при нестабильности витальных функций. В 40% случаев (51) обезболивание послеоперационного периода проводилось инфузией 0,2% раствора ропивакаина из расчета 0,2 мг/кг/ сутки в эпидуральный катетер в течение 3 суток, в остальных случаях опиоидные анальгетики в возрастной дозе по показаниям. Сочетание положительных аспектов данного обезболивание (отсутствие депрессии дыхания, ранняя экстубация, сохранение защитных рефлексов, минимальное влияние на гемодинамику). Интерес представляет сохранение гемодинамической стабильности у новорождённых по сравнению со взрослыми [8]. По данным исследований, это объясняется незрелостью автономной симпатической системы, более низким уровнем периферического сосудистого сопротивления, меньшим объемом венозного депо в нижних конечностях. ПЭА способствует восстановлению пассажа по желудочно-кишечному тракту за счет угнетения симпатической нервной системы, улучшается периферическое кровообращение, отмечается более гладкий эндокринный и метаболический ответ на операционный стресс. Немаловажным положительным моментом является ранний выход на целевой объем ЭП, снижение рисков развития инфекционных осложнений в следствие транслокации кишечной флоры. Проведен ROC -анализ прогностической оценки данного метода и сроков ЭП. Прогностической точкой с максимальным показателем индекса Йодена ($\text{index } J = 0,33$) был показатель более 6 суток, с более высокой $Sp = 85,42\%$ ($95\%CI 48,2-97,7$), и меньшей $Se = 46,8\%$ ($95\%CI 62,0-84,2$). Таким образом, в группе новорождённых с оперированным ЖКТ, с учетом обширности хирургического вмешательства, интраоперационной травматизации кишечника, резекции кишки, ПЭА показана, если сроки выхода на . объема

ЭП к концу недели не будут достигнуты. При сравнительном анализе времени наращивания ЭП с сутками достижения 25% и 75% объемов ЭП, выявлено влияние метода обезболивания не на фактические показатели во времени а на временной интервал AUCТ достиг = 0,724 с показателями SE 0,05, 95%CI (0,61; 0,81), $p < 0,0001$. Обсуждение учитывая что первые трое суток являются наиболее нестабильным периодом в выхаживании данной категории пациентов, интенсивная терапия должна быть направлена на стабилизацию гемодинамических показателей, как основных в обеспечении транспорта и доставки кислорода, снижении эффектов ишемии реперфузии, удержании почечного кровотока. Новорождённые способны быстро реализовать ответ на перенесенный операционный стресс централизацией кровообращения с её негативными последствиями [1, 4, 9]. Исходный уровень симпатикотонии и превалирование центрального контура регуляции сердечного ритма со значительными его колебаниями сопряжены с высоким риском дезадаптации и перехода в стадию декомпенсации патологического процесса [10]. Показатель ИН был изолированно оценен в первые сутки послеоперационного периода и составил 533 [191; 849] усл. ед. По результатам сравнительного анализа показателей и данных, представленных и графически, исход критического состояния определяет резервы регуляторных систем гемодинамики. Выделенные показатели: воспалительного ответа (лейкоциты), метаболических сдвигов (лактат), сутки наращивания ЭП, как критерий разрешения ПОН, ИН, как маркер общего стрессответа были оценены, как прогностические критерии обозначенных переменных исхода критических состояний летальность, ВАП, обезболивание (ПЭА), ИВЛ. Представлены высокие AUC (более 0,7). Универсальным критерием тяжести любого заболевания является исход, а выделенные показатели обладают высокой прогностической способностью. Точкой отсечения (index J = 0,98) был показатель индекса напряжения более 3503 $Sp=98,36\%$ (95%CI 86,3-99,2) и $Se=99,2\%$ (95%CI 87,3-100). Коррекции интенсивной терапии требовалась при превышении лактатемии более 3,3

ммоль/л (index J = 0,73) Sp = 73,7% (95%CI 59,6-84,7) и Se=93,6% (95%CI 78,9-100). Сроки достижения 75% ЭП в данном случае и показало высокие значения, но требует сомнительного отношения, так как летальный исход был в близкие сроки от оперативного лечения, что не позволило проводить энтеральное питание. Новорожденные с желудочно-кишечной непроходимостью, угрожаемые по развитию септического шока, контроль инфекционного ответа и подбор антибактериальной терапии требуют настороженности со стороны реаниматолога. Это подтверждает и прогностическая мера показателя относительно ИВЛ. Уровень лактаемии определяет возможность ПЭА косвенно, так гемодинамическая нестабильность в до и интраоперационном периоде ограничивает этот метод анальгезии. Стресс-индекс сопоставимо прогнозирует потребность в протекции витальных функций (по отношению в ВАП -0,698 (95% CI 0,571; 0,807). В заключение необходимо отметить, создание комплексного функционального динамического мониторинга и более глубокое интерпретирование вегетативного гомеостатического у новорожденных в критическом состоянии является перспективным направлением. Реализация возможна через создание прогностических моделей или угрозомерических систем, но после проведения основного хирургического лечения и стабилизацией основных витальных показателей. В терапии критических состояний персонализированный 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 энергопластического обеспечения.

Литература References

1. Александрович Ю. С., Паршин Е. В., Пшениснов К. В. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у

- новорожденных. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012; 9 (4): 36-42.
2. Payne N. R., Pfl eghaar K., Assel B., Johnson A., et al. Predicting the outcome of newborns with gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2009; 44 (5): 918-923. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.036
 3. Catre D., Lopes M. F., Madrigal A., Oliveiros B., [et al.]. Early mortality aft er neonatal surgery: analysis of risk factors in an optimized health care system for the surgical newborn. *Rev Bras Epidemiol*. 2013; 16 (4): 943-952.
 4. Шмаков А. Н., Кохно В. Н. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации). Новосибирск ООО «КОСТА», СПб: ИПК БИОНТ. 2007.
 5. Чиркова О. Ю., Хаспекова Н. Б., Чечельницкая С. М., Атаманов В. В. Спектральный анализ ритма сердца в оценке вегетативного статуса у детей. Школа здоровья. 1999; 6 (1): 90-101.
 6. Catre D., Lopes M. F., Madrigal A., Oliveiros B., et al. Predictors of major postoperative complications in neonatal surgery. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40 (5): 363-369. doi: 10.1590/S010069912013000500003
 7. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force European Society of cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal*. 1996; 17: 354–381.
 8. Сичкарь С. Ю., Афуков И. И., Степаненко С. М. Эпидуральная анальгезия у новорождённых в периоперационном и послеоперационном периоде. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (3): 65-70.
 9. Снисарь В. И., Сурков Д. Н. Лактат как предиктор тяжести и смертности детей и новорожденных в критическом состоянии. Боль, заболевания и интенсивная терапия. 2015; 4: 17-24.

10. Sokolov, S. F. Clinical significance of assessment of heart rate variability. *Heart*. 2001; 2: 72-76. (in Russ.) Соколов С. Ф. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. *Сердце*. 2001; 2: 72-76.