

Вплив транспорту кисню на тяжкість органних розладів та прогноз при септичних станах у дітей

В.А.Корсунов

Харківська медична академія післядипломної освіти
Харків, Україна

У статті обговорюються зміни в системі транспорту та споживання кисню при септичних станах у дітей. Досліджено споживання кисню та критично оцінено клінічну та діагностичну значущість маркерів тканинної гіпоксії (рівня лактату та показника $ScVO_2$) при сепсисі, тяжкому сепсисі та септичному шоці у дітей. Продемонстровано взаємозв'язок між рівнем споживання кисню, тяжкістю органних розладів та летальністю.

Ключові слова: сепсис, діти, транспорт кисню.

ВСТУП

Септичні стани у дітей залишаються однією з гострих проблем сучасної медицини. Повідомляється про частоту захворюваності на тяжкий сепсис (ТС) серед немовлят у США 5,2 на 1000 [1]. В Україні в структурі дитячої смертності сепсис (С) складає 12-15% [2]. Імовірність летального результату зростає відповідно до збільшення кількості уражених органів та категорії септичного стану (С – ТС – септичний шок (СШ)), а летальність за різними оцінками коливається від 10% до 50,8% [3-6].

Одним із провідних напрямків вивчення патофізіологічних розладів при септичних станах вважають дослідження системного транспорту кисню. Ранніми роботами було показано, що при сепсисі у дорослих утворюється лінійна залежність між транспортом та споживанням кисню, що зумовлено фіксованими можливостями його екстракції [7, 8]. Саме через ці дані на діагностику та усунення системної дизоксії спрямовані зусилля сучасної цільорієнтованої інтенсивної терапії. На жаль, дані щодо стану системного транспорту кисню при сепсисі у дітей дуже обмежені.

Отримано лише окремі докази доцільності використання цільорієнтованої терапії сепсису у дітей [9, 10]. Проте провідні дослідники зазначають, що доцільність вимірювання таких інтегральних показників тканинної оксигенації, як рівня лактату та сатурації у змішаній (SVO_2) або центральній венозній крові ($ScVO_2$) у дітей, не є доведеним через брак доказів та даних щодо стану системного транспорту кисню [11]. Отже, зважаючи на те, що цільорієнтована терапія септичних станів у дорослих здатна суттєво покращувати прогноз, а дані щодо стану кисневого транспорту у дітей обмежені, постає ряд ключових питань: чи існує лінійна залежність між транспортом і споживанням кисню при педіатричному сепсисі, а отже, і доцільність застосування цільорієнтованої терапії, яка ґрунтується на підтриманні $ScVO_2$ понад 74%? Чи є показники $ScVO_2$ та лактату надійними критеріями кисневого забезпечення тканин при сепсисі у дітей? Яким чином стан системного транспорту кисню при сепсисі у дітей впливає на тяжкість органних розладів, тривалість інтенсивної терапії та летальність?

Метою дослідження було вивчити залежність між транспортом та споживанням кисню при сепсисі у дітей. Визначити діагностичну значущість показників $ScVO_2$ та лактату як маркерів тканинної гіпоксії. Встановити вплив системного транспорту кисню на тяжкість органних розладів, тривалість інтенсивної терапії та летальність при сепсисі у дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було проведено ретроспективне когортне дослідження, до якого ввійшли 110 пацієнтів із септичними станами (С, ТС та СШ), які протягом 2003-2009 рр. надходили до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Для досягнення мети дослідження хворі були розподілені на дві групи: група з доставкою кисню (DO_2) понад 500 мл/

хв./м² – група HD (high delivery) та група з DO₂ менше 500 мл/хв./м² – група LD (low delivery). Діагноз С, ТС та СШ встановлювався у відповідності до критеріїв консенсусу SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (2001) [12]. Вік пацієнтів становив від 1 міс. до 16 років. Причиною розвитку сепсису у 42 пацієнтів були інфекції респіраторного тракту, у 36 – нейроінфекції, у 21 – бактеріальні гастроентероколіти, у 2 – інфекції сечовивідної системи, у 2 – інфекції шкіри та м'яких тканин, у 9 пацієнтів – інші причини.

Клінічне дослідження крові проводили за загальноприйнятим методом (В.Е.Предтеченський, 1960). Тяжкість стану оцінювалась за шкалами PRISM та SOFA. Моніторне спостереження за хворими включало визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС), середнього артеріального тиску (САТ) осцилометричним методом та центрального венозного тиску (ЦВТ), термометрію та пульсоксиметрію (монітори UM-300). Серцевий викид визначався за допомогою ехокардіоскопії в М-режимі (УЗ-сканер «Ultima PA»). Вимірювались кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систоличний (КСР) розміри лівого шлуночка (ЛШ). На підставі отриманих даних за формулою L.Teichholz та співавт. (1976) проводився розрахунок кінцево-систоличного (КСО) та кінцево-діастолічного (КДО) об'ємів ЛШ, ударного об'єму (УО), фракції викиду (ФВ). Хвилинний об'єм серця (ХОС) розраховувався за формулою $ХОС = УО \cdot ЧСС$. Серцевий індекс (СІ) розраховувався за формулою $СІ = ХОС / ППТ$, де ППТ – площа поверхні тіла. Також вимірювались час вигнання крові з аорти (ЕТ Aort) і параметри трансмітрального кровообігу: максимальні швидкості хвиль раннього діастолічного наповнення (Е) (V_{maxE}) та передсердної систоли (А) (V_{maxA}) з наступним визначенням їх співвідношення Е/А. Кінцево-діастолічний тиск (КДТ) у ЛШ розраховувався за формулою $КДТ_{ЛШ} = 1,06 + 15,15 \cdot VTI_{PeakA} / VTI_{PeakE}$ [13]. Для оцінки кінцево-діастолічної розтяжності (комплаєнсу) ЛШ використовували індекс $\Delta V / \Delta P = КДТ_{ЛШ} / КДО \cdot 100$.

Показники кислотно-основного стану (КОС) та газів артеріальної і центральної венозної крові визначались за допомогою аналізаторів AVL-995 (Австрія) та Gastat-mini (Японія). Рівень гемоглобіну (Hb) визначався колориметричним методом. Розрахунок доставки кисню проводився за формулою $DO_2 = СІ \cdot CaO_2$, споживання кисню за формулою $\dot{V}O_2 = СІ \cdot (CaO_2 - CVO_2)$, індекс тканинної екстракції кисню за формулою $ITEO_2 = DO_2 / VO_2$. Концентрацію С-реактивного протеїну (СРП) визначали методом ІФА (ELI-

ТАБЛИЦЯ 1

Загальна характеристика груп

Показники	HD, n=80	LD, n=30
Вік, міс.	29,6±4,5	24,2±7,9
Стать, хлопчики/дівчинки	41/39	17/13
Маса тіла, кг	12,7±1,1	11,2±2,2
ППТ, м ²	0,48±0,06	0,55±0,03

SA-test, США). Вміст лактату крові визначався ензиматичним методом – «Ольвексдіагностикум» (Росія) на біохімічному аналізаторі Stat Fax 1904 (США).

Для аналізу результатів була створена база даних у програмі Statistica 6. Достовірність відмінностей між групами визначалась за допомогою t критерію Стьюдента. Наявність кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками вивчалась за допомогою коефіцієнта рангової кореляції r (Спірмена).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До групи HD увійшли 80 пацієнтів, до групи LD – 30. Аналіз показників віку, росту, маси тіла, ППТ та гендерної характеристики дав підстави стверджувати, що хворі досліджуваних груп вірогідно не відрізнялись (табл. 1).

У хворих досліджуваних груп існували дві або більше ознак системної запальної відповіді у вигляді лейкоцитозу (максимальне значення $51,0 \cdot 10^9 / л$ у групі HD та $40,2 \cdot 10^9 / л$ у групі LD) або лейкопенії (мінімальне значення $1,5 \cdot 10^9 / л$ у групі HD та $3,1 \cdot 10^9 / л$ у групі LD), омолодження лейкоцитарної формули (максимальне значення 69% паличкоядерних + юних + мієлоцитів + метамієлоцитів у групі HD та 71% у групі LD), гарячки (максимальне значення у групі HD $41,5^\circ C$ та у групі LD $40,2^\circ C$) або гіпотермії (мінімальна температура у групі LD $35,6^\circ C$, у групі HD хворих із гіпотермією не було).

Рівень СРП у досліджуваних групах суттєво перевищував верхню межу норми (6 мг/л). Віро-

ТАБЛИЦЯ 2

Показники тяжкості системної запальної відповіді

Показники	HD, n=80	LD, n=30
Лейкоцити, $10^9 / л$	15,6±1,2	17,5±1,6
% молодих форм	20,1±3,2	20,1±2,0
Температура тіла, °C	38,3±0,1	37,7±0,3
СРП, мг/л	42,5±9,1	46,0±12,5

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідність відмінностей між групами.

ТАБЛИЦЯ 3

Показники кисневого бюджету при надходженні до ВІТ

Показники	HD, n=80	LD, n=30
Hb, г/л	113,2±2,3	91,3±3,4***
PaO ₂ , мм рт.ст.	117,8±7,0	127,9±16,3
SaO ₂ , %	95,7±0,5	95,0±1,0
CaO ₂ , мл	146,6±2,8	113,9±4,4***
PVO ₂ , мм рт.ст	45,0±1,6	48,5±3,7
ScVO ₂ , %	69,9±1,7	68,5±2,8
СVO ₂ , мл	106,7±3,1	84,2±5,0**
DO ₂ , мл/хв./м ²	710,2±16,3	384,0±16,5***
VO ₂ , мл/хв./м ²	194,0±12,7	108,3±12,1**
ІТЕО ₂ , %	28,0±3,0	27,0±2,0

Примітки: ** – p<0,01, *** – p<0,001 – вірогідність відмінностей між групами.

гідних відмінностей за середніми значеннями показників системної запальної відповіді між досліджуваними групами не було (p>0,05) (табл. 2).

Аналіз показників кисневого бюджету свідчить про те, що доставка та споживання кисню у групі HD майже вдвічі перевищували ці показники у групі LD (p<0,001 та p<0,01 відповідно). Варто зазначити, що парціальний тиск кисню та насичення Hb артеріальної крові киснем між групами вірогідно не відрізнялись (p>0,05). Натомість вміст Hb та показник вмісту кисню в артеріальній крові високовірогідно відрізнялись у хворих досліджуваних груп (p<0,001). Дуже цікавим є те, що попри вірогідні розбіжності у показниках доставки та споживання кисню, показники, що характеризують його тканинну екстракцію (PVO₂, ScVO₂ та ІТЕО₂) у групах HD та LD не мали вірогідних відмінностей (p>0,05) (табл. 3).

Таким чином, у дітей із септичними станами ми отримали підтвердження встановленого у дорослій популяції факту щодо лінійної залежності споживання кисню при сепсисі від його доставки. Також важливим здається те, що попри вірогідні розбіжності у показниках доставки і споживання кисню у групах HD та LD, показник ScVO₂ вірогідно не відрізнявся, а отже, є малоінформативним в якості маркера кисневого забезпечення тканин та якості системної оксигенації.

Аналіз показників гемодинаміки у хворих дає підстави для підтвердження результатів розгляду показників кисневого транспорту, адже у групі LD показники переднавантаження (КДО) та серцевого викиду (УО, УІ, ХОС, СІ) були вірогідно нижчими, ніж у групі HD (табл. 4).

Ми не знайшли вірогідного кореляційного зв'язку між показником ScVO₂ та СІ (r=-0,06;

ТАБЛИЦЯ 4

Показники центральної гемодинаміки

Показники	HD, n=80	LD, n=30
ЧСС, уд./хв.	145,0±2,8	133,9±5,9##
САТ, мм рт.ст	67,1±1,7	63,1±2,2##
КДО, мл	31,0±2,4	22,7±4,3#
УО, мл	19,2±1,4	13,2±2,1*##
УІ, мл/м ²	34,6±0,9	26,8±1,3***
ХОС, л/хв.	2,64±0,17	1,54±0,16**
СІ, л/хв./м ²	4,95±0,14	3,45±0,17***
ФВ, %	64±1	64±2
ІЗПСО, дин*с*см ⁵ /м ²	1113,5±47,3	1505,2±110,9**
Vmax Peak А, см/с	75,6±5,5	76,4±5,0
Vmax Peak Е, см/с	118,7±5,1	84,2±6,1***
Е/А	1,85±0,20	1,16±0,10**
КДТЛШ, мм рт.ст.	15,9±2,2	19,6±2,9
ΔV/ΔP, мл/мм рт.ст.	3,97±0,83	1,38±0,48*

Примітки: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – вірогідність відмінностей між групами.

p>0,05) і SVO₂ та DO₂ (r=-0,02; p>0,05), що свідчить про недостатню чутливість цього показника для моніторингу серцевого викиду при септичних станах у дітей на відміну від дорослих пацієнтів. Хотілося б звернути увагу на те, що у дітей досліджуваних груп ми не знайшли вірогідних відмінностей показника ФВ ЛШ, який відбиває його систолічну функцію. Натомість ми виявили вірогідні відмінності показників діастолічної функції ЛШ, а саме Vmax Peak Е, яка у хворих групи HD була вірогідно вищою, ніж у групі LD (p<0,001), та співвідношення Е/А, яке у групі HD також було вірогідно вищим, ніж у групі LD (p<0,01). Показник Е/А мав середньої сили позитивний зв'язок з DO₂ (r=0,48; p<0,05). Показник комплайнсу ЛШ у хворих групи HD також був вірогідно вищим, ніж у групі LD (p<0,05) (табл. 4).

Таким чином, ми маємо висловити думку щодо наявності певного взаємозв'язку між діастолічною дисфункцією ЛШ та зниженням серцевого викиду, а отже, і системного транспорту кисню при сепсисі у дітей.

ТАБЛИЦЯ 5

Показники КОС

Показники	HD, n=80	LD, n=30
PaCO ₂ , мм рт.ст	32,5±1,1	37,4±2,4
pH а	7,38±0,02	7,37±0,07
BE а, ммоль/л	-5,02±1,11	-5,28±3,49
AB а, ммоль/л	18,67±0,91	18,84±2,65
BB а, ммоль/л	41,23±1,11	40,38±3,52
А гар, ммоль/л	27,2±1,0	27,2±2,3
Лактат, ммоль/л	2,91±0,60	6,11±1,62

ТАБЛИЦЯ 6
Показники тяжкості стану та виходів

Показники	HD, n=80	LD, n=30
Бал за Glasgow	10,6±0,4	8,4±0,5**
Бал за PRISM	9,9±0,9	15,5±1,6**
Бал за SOFA	4,5±0,3	7,0±0,7**
PaO ₂ /FiO ₂	375,3±17,8	273,6±24,5**
Ліжко-день у ВІТ	9,5±1,1	14,9±2,0*
Кількість на ШВЛ	36(45,0±6,0%)	23(77,0±8,0%)**
Померло	8(10,0±3,4%)*	11(36,7±8,9%)*

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей між групами.

Аналіз показників КОС свідчить про наявність метаболічного ацидозу зі збільшеним аніонним інтервалом як у групі HD, так і групі LD, причому за всіма досліджуваними показниками КОС вірогідні відмінності між групами були відсутні ($p > 0,05$) (табл. 5).

Необхідно зазначити, що ми визначили наявність сильних негативних кореляційних зв'язків між лактатом та рН ($r = -0,73$; $p < 0,05$), лактатом та ВЕ ($r = -0,69$; $p < 0,05$), лактатом та НСО₃ ($r = -0,59$; $p < 0,05$), лактатом та ВВ ($r = -0,72$; $p < 0,05$) і позитивного із лактатом та А гар ($r = 0,63$; $p < 0,05$). Отже наявність метаболічного ацидозу зі збільшеним аніонним інтервалом у дітей із септичними станами з високою імовірністю свідчить про наявність гіперлактатемії. У той же час ми не знайшли достовірних кореляційних зв'язків між лактатом та СІ, DO₂, VO₂, ScVO₂ ($p > 0,05$), що може свідчити про наявність інших механізмів розвитку гіперлактатемії при сепсисі у дітей, ніж розлади системного постачання кисню. Як свідчать отримані дані, у хворих групи HD були вірогідно вищі показники оцінки за шкалою Glasgow, менший бал за шкалами PRISM та SOFA, більший коефіцієнт оксигенації, менший ліжко-день у ВІТ, кількість хворих на ШВЛ та летальність, ніж у хворих групи LD (табл. 6). Були визначені негативні кореляційні зв'язки між DO₂ та PRISM ($r = -0,28$; $p < 0,05$), DO₂ та SOFA ($r = -0,31$; $p < 0,05$), DO₂ та ліжко-днем у ВІТ ($r = -0,33$; $p < 0,05$); VO₂ та PRISM ($r = -0,26$; $p < 0,05$), DO₂ та SOFA ($r = -0,20$; $p < 0,05$), VO₂ та ліжко-днем у ВІТ ($r = -0,35$; $p < 0,05$). Натомість вірогідних кореляцій між показником ScVO₂ та оцінкою за шкалами DO₂ та PRISM і ліжко-днем ми не знайшли ($p > 0,05$).

Найбільш міцні позитивні кореляційні зв'язки між оцінкою за шкалами SOFA та PRISM ми спостерігали із показником лактату ($r = 0,59$; $p < 0,05$) та ScVO₂ ($r = 0,64$; $p < 0,05$) відповідно.

ВИСНОВКИ

1. Споживання кисню при септичних станах у дітей має пряму залежність від його доставки, отже підтримка адекватного кисневого забезпечення тканин має бути пріоритетним напрямком інтенсивної терапії.

2. Отримані дані свідчать про те, що низька доставка кисню є вагомим фактором негативно-го впливу на тяжкість стану, глибину поліорганних розладів, тривалість лікування у ВІТ та летальність.

3. На відміну від дорослих пацієнтів із сепсисом, за нашими спостереженнями, у дітей показник ScVO₂ погано корелює з показником серцевого викиду та доставкою кисню, а отже його використання в якості маркера ефективної доставки кисню та адекватного серцевого викиду виявляється недостатньо обґрунтованим та потребує уточнення.

4. Попри те, що рівень лактатемії корелює із тяжкістю стану хворого, він також не може бути повноцінним маркером адекватності кисневого транспорту, адже також не має кореляційних зв'язків із показниками серцевого викиду, транспорту та споживання кисню при сепсисі у дітей.

5. Цільорієнтована інтенсивна терапія гемодинамічних розладів при сепсисі у дітей потребує пошуку більш адекватних кінцевих точок, ніж показники ScVO₂ та лактату.

ЛІТЕРАТУРА

1. The epidemiology of severe sepsis in children in the united states / R.S.Watson, J.A.Carcillo, W.T.Linde-Zwirble [et al.] // Am. J. of Resp. and Critical Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 695-701.
2. Оцінка емпіричної антибіотикотерапії гнійних менінгітів у дітей: мат. науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби» / С.О.Крамарев, В.В.Євтушенко, О.О.Волошина, Л.В.Закордонцев. – Харків, 2001. – С. 87-89.
3. Cumulative influence of organ dysfunction and septic state on mortality of critically ill children / F.Leclerc, S.Leteurtre, A.Duhamel // Am. J. of Resp. and Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 348-353.
4. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom – the results of Paediatric Intensive Care Society sepsis audit / D.P.Inwald, R.Tasker, M.J.Peters [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2009. – №1. – P. 168-176.
5. Fofafoluwa O. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119. – P. 487-494.
6. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure / M.C.Kutko, M.P.Calarco, M.B.Flaherty [et al.] // Pediatric Crit. Care Med. – 2003. – №4. – P.333-337.

7. Марино П. Интенсивная терапия: пер с англ. / П. Марино. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. — 639 с.
8. Hotchkiss R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / Richard Hotchkiss, Irene Karl // The New England J. of Med. — 2003. — №2. — P. 138-150.
9. Pollack M.M. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock / M.M.Pollack, A.I.Fields, U.E.Ruttimann // Crit Care Med. — 1985. — Vol. 13. — P. 454-459.
10. ACCM/PALS hemodynamic support guidelines for pediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation / C.F.de Oliveira, D.S.de Oliveira, A.F.Gottschald [et al.] // Intensive Care Med. — 2008. — Vol. 34. — P. 1065-1075.
11. Мейер-Хеллман А. Лечение сепсиса. Освежающий курс лекций. Вып. 10 / А.Мейер-Хеллман, К.Власаков. — Архангельск, 2005. — С. 223-229.
12. Goldstein B. International pediatric consensus conference: Definition for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B.Goldstein, B.Giroir, A.Randolph // Pediatric Crit. Care Med. — 2005. — №6 (1). — P. 2-8.
13. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound / T.V.Stork, R.M.Muller, J.G.Piske [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 64. — P. 655-660.

В.А.Корсунов Влияние транспорта кислорода на тяжесть органных расстройств и прогноз при септических состояниях у детей. Харьков, Украина.

Ключевые слова: сепсис, дети, транспорт кислорода.

В статье обсуждаются изменения в системе транспорта и потребления кислорода при септических состояниях у детей. Изучено потребление кислорода и критически оценена клиническая и диагностическая значимость маркеров тканевой гипоксии (уровня лактата и показателя ScVO₂) при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке у детей. Продемонстрирована взаимосвязь между уровнем потребления кислорода, тяжестью органных нарушений и летальностью.

V.A.Korsunov. Influence of oxygen transport to the severity of organ disorders and prognosis in septic states in children. Kharkiv, Ukraine.

Key words: sepsis, children, oxygen transport.

The state of oxygen delivery and consumption in pediatric sepsis are discussed in this article. The oxygen consumption is investigated. Clinical and diagnostic role of tissue hypoxia markers (lactate level, ScVO₂) in sepsis, severe sepsis and septic shock are established. Author concludes that oxygen consumption is correlated with severity of organ failure and morbidity.

Надійшла до редакції 22.03.2010 р.