

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Р.Ф. Тепаев

**СИНДРОМ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА —
ОТ ИСТОКОВ К НАСТОЯЩЕМУ**

**АКТОВАЯ РЕЧЬ
на торжественном собрании, посвященном 257-летию
создания государственной системы охраны
здоровья детей в России**

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
23 сентября 2020 года

Глубокоуважаемые члены Ученого совета, уважаемые гости, коллеги, друзья!

Мне выпала большая честь выступить с актовой речью по проблемам интенсивной терапии и реанимации по случаю 257-й годовщины создания государственной системы охраны здоровья детей в России. Именно поэтому, прежде всего, хочется поблагодарить администрацию Центра, предоставившую эту почетную возможность.

Немного истории

История реаниматологии как науки насчитывает несколько тысячелетий, где были этапы удачных экспериментов и блестящих наблюдений, процессы медленной адаптации, забытые и вновь открытые идеи. Считается, что первую запись процесса реанимирования с использованием дыхания «рот в рот» можно найти в Библии. Вавилонский Талмуд содержит описание того, как баран с травмой шеи был спасен путем вставления «святой» тростинки в трахею [Cashdan E., 1989]. Бельгийский анатом Андреас Везалий (Andreas Vesalius) проводил подобные эксперименты спустя целое тысячелетие [Jonas A. и соавт., 2006]. Эти знания, однако, оставались без должного внимания до XVIII в., так как их применение у людей считалось невозможным. В 1768 г. было образовано Датское общество (Dutch Humane Society), члены которого — врачи и обычные люди, действуя совместно, оказывали помощь жертвам утопления.

Необходимо отметить, что основной причиной смерти в те годы был несчастный случай, а не сердечный приступ. Были разработаны и распространены правила реанимирования, и даже предложено денежное вознаграждение в случае их удачного применения [Safar P., 1989].



Рис. 1. Гравюра 1774 г., на которой изображена реанимация утонувшего человека путем вдувания в прямую кишку табачного дыма

Наружный массаж сердца был впервые описан Джоном Ховардом (John Howard) в XVIII столетии. В начале XX в. врач Джордж Крайл (George Crile) описал эксперимент на животных, в котором сочетались массаж сердца, искусственное дыхание и внутривенное введение адреналина. Пол Золл (Paul Zoll) провел первую успешную наружную дефибрилляцию у пациента с повторяющейся потерей сознания и фибрилляцией желудочков [Zoll P.M., 1956].

Питер Сафар (Peter Safar) и Джеймс Элам (James Elam) официально внедрили незаслуженно забытое искусственное дыхание «рот в рот» в 1958 г., а в 1960 г. эта техника, наконец-то, была скомбинирована с массажем сердца, чтобы стать сердечно-легочной реанимацией в том виде, в котором она существует и поныне [Заболотина О., 2010].

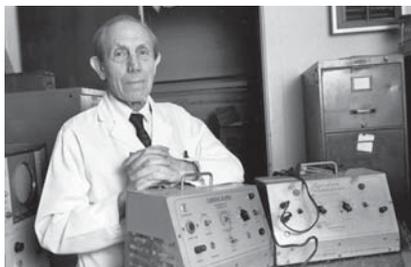


Рис. 2. Пол Золл провел первую успешную наружную дефибрилляцию

История отделения реанимации и интенсивной терапии Центра

Свое начало отделение реанимации и интенсивной терапии Центра (ОРИТ) берет с создания группы анестезиологии в составе отделения детской хирургии НИИ педиатрии АМН СССР во главе с О. Д. Кузьминовым. В последующем в состав группы входили А. У. Лекманов, Р. Ш. Хананов, Е. О. Осмоловский.

Андрей Устинович Лекманов возглавил научные направления в анестезиологической практике института и стал инициатором активного использования в научной и лечебной практике прямых методов исследования параметров центральной гемодинамики в ходе анестезиологического пособия у детей (методы разведения красителей и термомодификации).

Роберт Шаихович Хананов организовал и возглавил группу экстракорпоральных методов лечения в гепатологической и нефрологической практике. В 1985 г. анестезиологическая группа была преобразована в клиническое отделение реанимации и интенсивной терапии (заведующий отделением — к.м.н. О. М. Бецис; 1985–1992 гг.). С 1992 по 1999 г. отделение возглавлял к.м.н. А. Е. Александров. В 2000 г. была произведена реорганизация службы анестезиологии-реаниматологии и создано научное подразделение — отде-



Рис. 3. Доктор медицинских наук, профессор А. У. Лекманов



Рис. 4. Кандидат медицинских наук Р.Ш. Хананов

ление анестезиологии-реанимации Центра во главе с д.м.н., профессором А. У. Лекмановым. С 2002 г. отделением руководил д.м.н. А. Е. Александров. С 2012 г. организована группа реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей.

В июне 2012 г. отделение реанимации и интенсивной терапии с группой реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей выделено в отдельную структуру. Было развернуто отделение на 10 коек, три из которых предназначались для новорожденных и недоношенных детей.

С какими проблемами столкнулось отделение? Концептуально их можно разделить на следующие группы.

1. *Кадровые.* Штатное расписание не соответствовало требованиям, предъявляемым к работе ОРИТ, регламентированном Порядком оказания медицинской помощи по профилю анестезиология-реаниматология, по количеству ставок как врачей, так и среднего медицинского персонала: важно отметить, что



Рис. 5. Коллектив отделения реанимации и интенсивной терапии с группой реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей



Рис. 6. Реаниматологи неонатальной группы на осмотре пациента: к.м.н. Рябкова М.Г., Чеботаева Л.И., хирург, д.м.н., профессор Киргизов И.В.

в отделении не было ни одной ставки младшей медицинской сестры и санитарки, работу которых выполняли медицинские сестры-анестезистки вопреки санитарно-эпидемиологическим требованиям.

2. *Оснащение.* Отделение располагало тремя аспираторами на 10 коек, не было достаточного количества аппаратов для проведения механической вентиляции легких, отсутствовали аппаратура для проведения почечно-заместительной терапии, оборудование для инвазивного и неинвазивного гемодинамического мониторинга и мониторинга гемокоагуляционных расстройств.
3. *Клинические/логистические.*
 - Переход от плановой хирургии к оперативным вмешательствам высокого хирургического риска: реконструктивные операции на органах брюшной полости после неоднократных хирургических неудач, требовавших установки длительно функционирующих венозных доступов и продленного парентерального питания.
 - Концентрация в отделении детей различных профилей, включая неонатальный, педиатрический, кардиохирургический, ревматологический.
 - Отделение принимало детей из различных регионов Российской Федерации с тяжелыми нозокомиальными инфекциями как микробной, так и грибковой этиологии, что было обусловлено в подавляющем большинстве случаев нерациональной антиинфекционной терапией, что наблюдается и в настоящее время.

Остановлюсь на вышеизложенных тезисах подробнее.

Пациенты абдоминального профиля хирургии являются наиболее угрожаемыми по развитию нозокомиальных инфекций в сравнении с другими областями хирургии, что в первую очередь связано с потенциальной контаминацией полых органов желудочно-кишечного тракта. Основными факторами риска развития сепсиса и/или инвазивного кандидоза являются:

- предшествующая антибактериальная терапия;
- наличие внутрисосудистых катетеров;
- длительное полное парентеральное питание;
- лечение в ОРИТ более 7–10 дней.

Как следует из вышеперечисленного, все пациенты, находящиеся в ОРИТ после неоднократных вмешательств, обладают этими факторами риска.

Госпитальные инфекции — одна из ведущих причин заболеваемости и смертности в отделениях интенсивной терапии новорожденных (ОИТН). Новорожденные, особенно недоношенные, особо уязвимы для внутрибольничных инфекций из-за незрелости иммунной системы, обилия инвазивных процедур в процессе лечения и необходимости частого контактирования с медицинским персоналом в процессе лечения в стационаре [Lee J. H., 2011]. Инфицирование центральных венозных катетеров с развитием катетерассоциированных инфекций кровотока является самой частой приобретенной госпитальной инфекцией в ОИТН, составляя 45–55% всех инфекционных осложнений. Летальность при катетерассоциированных инфекциях кровотока достигает 38% в сравнении с летальностью у новорожденных в ОРИТН [Dueñas L. и соавт., 2011].

С 2004 г. на базе Центра открыто ревматологическое отделение, которое возглавила профессор, а ныне член-корреспондент РАН Е. И. Алексева. Развитие и прогрессирование ревматических болезней определяется сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов, запускающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы [Frosch M., Roth J., 2008; Mellins E. и соавт., 2011]. Характерны активация врожденного звена иммунитета и гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и др.), активация приобретенного звена иммунитета, гиперпродукция ИЛ-17, фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF), пролиферация и активация Т- и В-лимфоцитов, продукция аутоантител [De Benedetti F., 1998; Martini A., 2007; Woo P., 2011; Nigrovic P., 2014]. Таким образом, у пациентов с ревматическими болезнями имеет место, с одной стороны, активация врожденного и приобретенного звена иммунитета с проявлениями синдрома системного воспаления, с другой — выраженная иммуносупрессия на фоне цитостатической, иммуносупрессивной и генно-инженерной биологи-

ческой терапии с высоким риском развития инфекционных осложнений. Кроме того, иммунопатологические изменения, развитие тяжелых васкулитов, включая некротизирующие, сопровождаются гемокоагуляционными расстройствами, явлениями полиорганной недостаточности.

В 2014 г. в структуре многопрофильной хирургической клиники НИИ детской хирургии НЦЗД было развернуто кардиохирургическое отделение, возглавляемое к.м.н. М. В. Тараяном, а впоследствии к.м.н. Д. В. Рябцевым. В связи с завершением строительства корпуса высоких технологий Центра в 2014 г. на базе ОРИТ развернут зал на 6 коек для пациентов данного профиля. В целом период характеризовался активным внедрением новых технологий как в самом Центре, так и в ОРИТ. Экстракорпоральное кровообращение в виде искусственного кровообращения и экстракорпоральной мембранной оксигенации, с одной стороны, обеспечивает надежную и безопасную основу сердечно-легочной поддержки, с другой — приводит к активации врожденной иммунной системы с развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и полиорганной недостаточности.

Инфекционный центр НМИЦ здоровья детей в период пандемии COVID-19

2020-й год ознаменовался вступлением Центра в борьбу за здоровье детей в условиях пандемии COVID-19. Отделение реанимации и интенсивной терапии было перепрофилировано в ОРИТ Инфекционного центра НМИЦ здоровья детей. Данный этап характеризовался неопределенностью как в плане диагностики, так и в сфере терапевтических опций лечения данного заболевания. Достаточно сказать, что первоначальный набор медикаментозных средств, приобретенных Центром для лечения тяжелых пациентов, включая лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, как показала практика, не является эффективным в лечении тяжелых форм COVID-19 у детей, в связи с чем данные препараты были исключены из протоколов терапии. Важно отметить, что пандемия COVID-19, характеризующаяся высоким уровнем летальности, особенно у пациентов взрослой популяции и детей с врожденной и/или приобретенной иммуносупрессией, объединила усилия за жизнь пациентов как научное сообщество, так и практических врачей всего мира. В течение нескольких месяцев в глобальной сети появилось большое количество сообщений специалистов различных профилей — intensivистов, инфекционистов, ревматологов, пульмонологов, патологоанатомов и других исследователей о клинических наблюдениях,

клинико-лабораторных и гистологических характеристиках заболевания. ССВО и его COVID-ассоциированный фенотип — мультисистемный воспалительный синдром как основа патофизиологических изменений и танатогенеза при COVID-19 — приобрели основополагающее значение. Таким образом, ССВО является краеугольным камнем, лежащим в основе патофизиологических изменений в организме, приводящим к развитию органных дисфункций, гемокоагуляционных расстройств на фоне инфекционных, иммунопатологических и других стимулов неинфекционной природы. Позвольте остановиться на данном вопросе подробнее в историческом аспекте.

Синдром системного воспалительного ответа

Определение ССВО впервые было предложено Американской коллегией врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (The American College of Chest Physicians, ACCP) и Обществом критической медицины (Society of Critical Care Medicine, SCCM) на совместной согласительной конференции в 1992 г. Конференция была инициирована в надежде уточнить неоднозначную терминологию, применявшуюся в то время к иммунному ответу на инфекционные и неинфекционные стимулы. ССВО определялся как патологическое состояние с наличием не менее двух или более следующих переменных:

- частота сердечных сокращений более 90 уд./мин;
- тахипноэ более 20 дыханий в минуту или PaCO_2 менее 32 mm Hg;
- лейкоцитоз более $12,0 \times 10^9/\text{L}$ или лейкопения менее $4,0 \times 10^9/\text{L}$, или более 10% палочкоядерных нейтрофилов;
- температура выше чем 38°C или ниже 36°C .

Кроме того, на основе дефиниции ССВО было дано определение сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока у взрослых пациентов [Crit Care Med, 1992;20(6):864–874].

В 2005 г. на Международной согласительной конференции педиатров по сепсису [Goldstein B. et al., 2005] были даны рекомендации по диагностике ССВО у детей. Определение не претерпело серьезных изменений в сравнении со взрослыми критериями:

- частота сердечных сокращений более 2 SD выше возрастной нормы, или у детей раннего возраста брадикардия менее десятого перцентиля от возрастной нормы;
- температура тела, измеренная орально, ректально, через катетер Foley или через центральный венозный катетер, более $38,5^\circ\text{C}$ или менее 36°C ;
- тахипноэ более 2 SD выше возрастной нормы, или необходимость механической вентиляции, не связанная с нейромышечными заболеваниями или с использованием анестезии;

- лейкоцитоз или лейкопения, не связанные с химиотерапией, или более 10% палочкоядерных нейтрофилов.

Важно отметить, что указанные критерии обладают низкой специфичностью, в связи с чем члены согласительной комиссии рекомендовали интерпретировать наличие данных симптомов у детей строго в клиническом контексте.

Сепсис

Сепсис был определен как системный воспалительный ответ на предполагаемую или подтвержденную инфекцию (культуральными, микроскопическими методиками или с помощью полимеразной цепной реакции) или как клинический синдром, патогномичный для инфекции.

В те годы критерии ССВО разрабатывались главным образом с учетом инфекционной этиологии и патофизиологических процессов при сепсисе. Представлю основные патофизиологические процессы, возникающие при сепсисе (по Schuster H. P. и соавт., 1999).

Микроорганизмы, а точнее такие патогенассоциированные молекулы, как эндотоксин или липополисахарид грамотрицательных бактерий, липотейхоевая кислота грампозитивных бактерий, пептидогликаны как грампозитивных, так и грамотрицательных бактерий, маннаны грибов, ДНК и РНК вирусов, в процессе



Рис. 7. Активация воспалительной каскадной системы при сепсисе

формирования нормального иммунного ответа индуцируют разнообразные эффекторный механизмы: 1) продукцию провоспалительных медиаторов, таких как цитокины и хемокины; 2) рекрутмент клеточных элементов иммунной системы; 3) активацию адаптивной иммунной системы; 4) регуляцию острого иммунного ответа в контексте сохранности собственных тканей. Начальным шагом активации врожденного иммунитета является синтез *de novo* полипептидов, называемых цитокинами, способных вызывать разнообразные реакции различных клеточных линий, иммунных эффекторов, гладких мышц сосудов и паренхиматозных клеток. В патогенезе сепсиса наиболее значимыми являются TNF, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), опосредующие септический шок. Связывание цитокинов с соответствующим рецепторами приводит к активации сигнального каскада воспалительного ответа с участием системы врожденного иммунитета и развитием следующих реакций: лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии, активации прокоагулянтного потенциала крови, индукции синтеза оксида азота с развитием, в конечном счете, гипоперфузии тканей, полиорганной недостаточности. При отсутствии своевременной диагностики и адекватной терапии септический шок неминуемо заканчивается летальным исходом.

Необходимо отметить, что эксперты, принимавшие участие в разработке дефиниции ССВО в 2005 г., осознавали, что синдром не является специфической реакцией на инфекционный процесс и может быть вызван неинфекционными стимулами. В этой связи в качестве альтернативного варианта его рекомендовано диагностировать в случае отсутствия инфекционного процесса и при наличии двух или более критериев ССВО. Сочетание ССВО с органными дисфункциями определено как «тяжелый синдром системного воспалительного ответа».

Последующие рекомендации по диагностике сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока были опубликованы в 2013 г. Международной организацией «Движение за выживание при сепсисе» [Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012; Dellinger R. P., 2013].

Согласно представленным рекомендациям, сепсис определяется как присутствии (вероятное или документированное) инфекционного процесса с системными проявлениями инфекции.

Диагностическим критерием сепсиса у детей является наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании:

- с гипер- или гипотермией;
- тахикардией,
а также наличием как минимум одной из следующих органных дисфункций:
- нарушенное сознание;
- гипоксемия;

- повышение уровня сывороточного лактата;
- переменный пульс.

В 2016 г. III Международный консенсус в отношении определения сепсиса и септического шока (Sepsis-3) был принят Обществом критической медицины (Society of Critical Care Medicine) и Европейским обществом интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) [Singer M. et al., 2016]. К сожалению, представленные рекомендации касаются исключительно пациентов взрослого возраста. Дано следующее определение сепсиса: «Сепсис — угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию».

Как следует из представленных данных, определение «сепсис» претерпело незначительные изменения, наиболее значимое из которых заключается в формальном отсутствии дефиниции «системный воспалительный ответ», однако по содержанию это понятие присутствует в диагностических критериях сепсиса у детей.

Так в чем же причина ограниченного использования понятия «системный воспалительный ответ» при диагностике сепсиса? Ответ прост — высокая чувствительность и низкая специфичность метода. В качестве иллюстрации достаточно привести данные исследования SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients — Возникновение сепсиса у остро больных пациентов), опубликованного в 2006 г.: 93% пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии, соответствуют диагностическим критериям ССВО [Sprung C. L., 2006]. ССВО может быть диагностирован при различных заболеваниях неинфекционной природы: при тяжелой травме, панкреатите, оперативных вмешательствах, реперфузионном синдроме и т. д.

Для более точного определения ССВО мы должны ответить на вопрос, существуют ли различия в природе возникновения ССВО при сепсисе и при стерильном воспалении?

В последние годы установлено, что инициальный ответ организма на инфекционный стимул с точки зрения молекулярной биологии существенно отличается от ответа на стерильное воспаление,

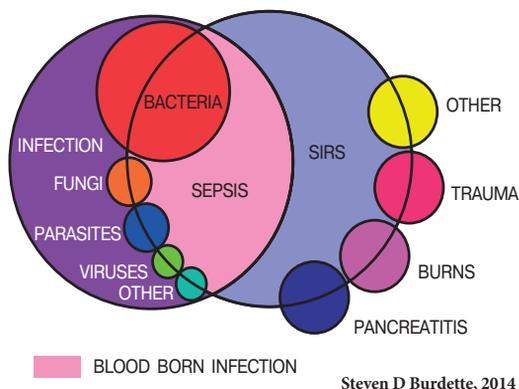


Рис. 8. Причины активации врожденной иммунной системы в ответ на различные стимулы

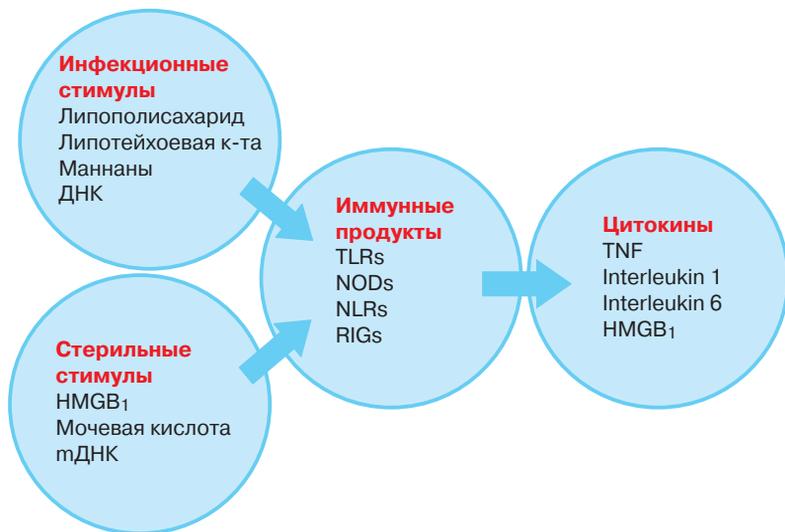


Рис. 9. Инфекционные и неинфекционные стимулы, способные активировать врожденную и адаптивную иммунную системы

возникающее при неинфекционных стимулах, таких как травма, ожоги, реперфузионный синдром, т.е. состояниях, сопровождаемых массивным клеточным некрозом. В качестве примера, Toll-подобный рецептор и NOD-подобный протеин вызывают клеточные реакции, совокупность которых реализует фенотип сепсиса. Указанные рецепторы активируются такими молекулярными структурами, как липополисахарид–эндотоксин или липотейхоевая кислота–экзотоксин.

Важно отметить, что реализация воспалительного ответа опосредована системой врожденного иммунитета — филогенетически древним механизмом защиты, обеспечивающим немедленный ответ на широкий спектр инфекционных (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) и неинфекционных (damage-associated molecular patterns, DAMPs) стимулов. Система включает различные клеточные линии, в частности моноцитов, нейтрофилов, эндотелиальных, дендритных и клеток неокостномозгового происхождения. Пути активации рецепторов врожденной иммунной системы при распознавании микробных и немикробных лигандов, патологически присутствующих в экстрацеллюлярном пространстве, схожи. Так, HMGB1-протеин (high-mobility group protein B1) секретируется активированными макрофагами и моноцитами как цитокиновый медиатор при инфекционных процессах. Однако HMGB1-протеин может высвобождаться также при некрозе клеток и тканей.

После высвобождения из клеток белок связывается с рецептором врожденного иммунитета Toll-подобным рецептором 4, что приводит к секреции цитокинов макрофагами и опосредует повреждение собственных тканей. Таким образом, как в случае инфекционного процесса, так и при стерильном тканевом некрозе реализуются схожие процессы, а именно: воспаление, коагулопатия, изоляция и уничтожение микроорганизмов, восстановление тканей с позиций самосохранения организма. Взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета сопровождается эрадикацией микробной инвазии (в случае сепсиса) и/или восстановлением поврежденных тканей (при сепсисе и стерильном повреждении тканей) [Roh J. S., Sohn D. H., 2018].

Таким образом, необходимо признать, что в период с 1992 по 2016 г. определение ССВО из основополагающего понятия, определяющего суть патофизиологических сдвигов при сепсисе, нивелировалось до дисрегуляторного ответа на системную инфекцию. Необходимо отметить, что основным доводом такого отношения к ССВО как к диагностическому критерию были его высокая чувствительность и низкая специфичность. Однако последнее определение сепсиса, на наш взгляд, является наиболее общим и не определяющим сути происходящих в организме патофизиологических процессов.

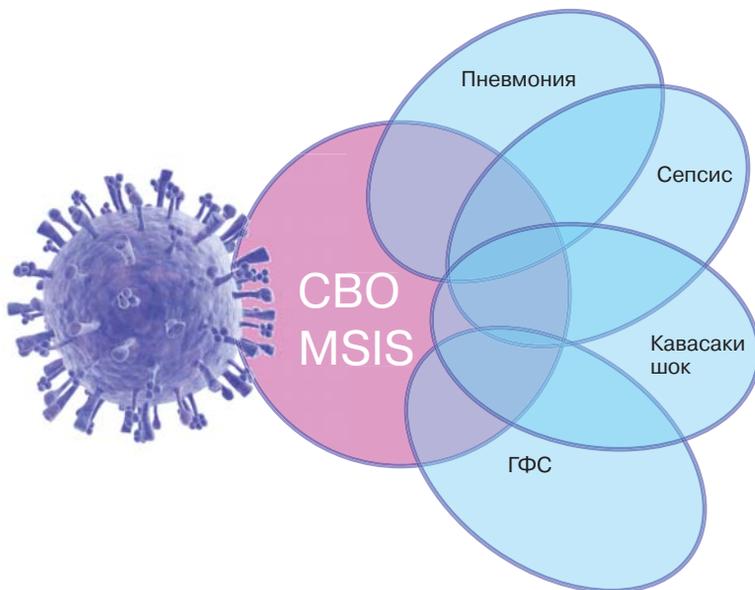


Рис. 10. Концептуальная модель патофизиологических вариантов течения COVID-19
Примечание. ГФС — гемофагоцитарный синдром, MSIS — мультисистемный воспалительный синдром.

Период пандемии COVID-19 2019–2020 гг. ознаменовался новым подходом и осмыслением ССВО как основополагающего патофизиологического процесса, возникающего в организме под влиянием коронавируса SARS-CoV-2. Были выделены такие фенотипы ССВО, как «цитокиновый шторм», мультисистемный воспалительный синдром, COVID-ассоциированный острый респираторный синдром, синдром активации макрофагов, Кавасаки-подобный синдром. Такое разнообразие клинических проявлений заболевания, на наш взгляд, объясняется объединением усилий в диагностике и лечении COVID-19 широкого круга врачей различных специальностей, обладающих глубокими знаниями в области патофизиологии ССВО различного генеза, обусловленного как инфекционными, так и неинфекционными стимулами. Экстраполяция опыта диагностики и лечения «цитокинового шторма» при других заболеваниях была критически необходима для предотвращения прогрессирования иммунопатологических процессов, повышения эффективности лечения и снижения риска летального исхода у пациентов с критическими формами COVID-19.

«Цитокиновый шторм»

Позвольте проиллюстрировать современное представление о патогенетических аспектах «цитокинового шторма», к семейству которого относят первичный (семейный) и вторичный гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы (ГЛГ) — тяжелые гипервоспалительные синдромы, которые вызываются патологически активированными макрофагами и цитотоксическими клетками.

Наследственная форма синдрома «цитокинового шторма» характеризуется невариабельным аутосомно-рецессивным типом наследования, биаллельными изменениями структуры генов, регулирующих функцию натуральных киллеров (NK) и CD8+ Т-лимфоцитов [Henderson L. A., 2020].

Триггерным фактором первичного ГЛГ, как правило, является вирусная или бактериальная инфекция. Примерно у 30% пациентов с первичным ГЛГ цитолитическая дисфункция развивается вследствие гомозиготных или компаунд мутаций в гене *PRF1*, кодирующем перфорин — белок, продуцируемый цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами (механизм адаптивного иммунитета) и NK-клетками (механизм врожденного иммунитета), для индукции апоптоза инфицированных клеток. При выделении перфорина в межклеточное пространство перфорин-полимеразы создают межклеточный канал (иммунный синапс), через который из цитолитических клеток в целевую клетку поступает гранзим B22 и активирует процесс ее апоптоза. Другие варианты первичного ГЛГ развиваются вследствие мутаций в генах *MUNC13-4*, *STX11* и *STXBP2*, которые кодируют белки, участвующие в транспорте гранул, содержащих перфорин и гранзим по межклеточному каналу. Цитолитические клетки у пациентов с эти-

ми мутациями продуцируют достаточное количество перфорина, но нарушение процесса его высвобождения в межклеточный канал приводит к значительному снижению цитолитической активности иммунных клеток [Henderson L. A., 2020].

Критическая форма COVID-19 является разновидностью «цитокинового шторма», а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. При критическом течении COVID-19 происходит патологическая активация механизмов врожденного и приобретенного (Th-1 и Th-17 типы) иммунитета, дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18. Вместе с тем в патогенезе синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19 центральную роль играют ИЛ-6 и ИЛ-1 [McGonaglea D., 2020].

Гипервоспалительный синдром при COVID-19 не является классическим синдромом активации макрофагов (SAM). Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, что связано с тропизмом коронавируса к клеткам легочной ткани, а также умеренным повышением уровня ферритина сыворотки крови. Все это отличает COVID-19-индуцированный SAM/ГЛГ от других форм вирусиндуцированного «цитокинового шторма». Кроме того, в раннем периоде пневмонии при COVID-19 наблюдаются нормальный уровень фибриногена крови, регионального фибринолиза и высокий уровень D-димера, что не характерно для острого SAM. Этот процесс можно расценивать как SAM-подобное внутрилегочное воспаление, которое усиливает выраженность локальной сосудистой дисфункции, включающей микротромбоз и геморрагии, что с большей вероятностью приводит к развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии, чем к ДВС [McGonaglea D., 2020].

У пациентов с критическим течением COVID-19 развиваются васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с антителами к фосфолипидам с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Вместе с тем клинические и патологические изменения при COVID-19 трудно дифференцировать с полиорганным тромбозом при ДВС и тромботической микроангиопатии, тем более что клиническая картина антифосфолипидного синдрома и повышение уровня антител к фосфолипидам отмечаются при многих инфекциях.

Таким образом, «цитокиновый шторм», развивающийся при COVID-19, является фенотипом SAM/ГЛГ с учетом постоянного поступления вируса из респираторного тракта и усиленного иммунного ответа, включая гиперпродукцию интерферона и Т-клеточный ответ, который обеспечивает уничтожение вируса,

но индуцирует повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром. САМ-подобный синдром при COVID-19 может иметь признаки как первичного, так и вторичного ГЛГ, риск летального исхода при котором зависит от наличия вируса в легочной ткани [McGonaglea D., 2020].

Подводя итог вышеизложенному, мы пришли к пониманию того факта, что как в случае инфекционного процесса, так и в случае стерильного тканевого некроза, т. е. при развитии системного воспаления, реализуются схожие процессы — воспаление, коагулопатия, изоляция и уничтожение микроорганизмов, восстановление тканей с позиций самосохранения организма. Синдром полиорганной недостаточности, таким образом, определяется не фактом наличия или отсутствия инфекционного агента, а выраженностью системного воспаления на ранних фазах болезни или иммунным параличом — на поздних. Взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета сопровождается эрадикацией микробной инвазии (в случае сепсиса) и/или восстановлением поврежденных тканей (при сепсисе и стерильном повреждении тканей).

Приоритеты практической и научной деятельности

Вышеперечисленные факторы определили приоритеты практической и научной деятельности как ОРИТ профильных отделений, так и диагностических служб:

1. Определение структуры микробиоты детей в ОРИТ, ее чувствительность к антибиотикам, распространенность и механизмы резистентности как основные инструменты рациональной антибиотикотерапии и механизмы снижения летальности от гнойно-септических осложнений.
2. Внедрение методов неинвазивного и инвазивного гемодинамического мониторинга.
3. Проведение почечно-заместительной терапии и методик пурификации крови.
4. Изучение структуры осложнений и возможности их преодоления путем длительного полного парентерального питания, включая диагностику и лечение нозокомиальных катетерассоциированных инфекций, гепатобилиарные осложнения.
5. Изучение гемокоагуляционных расстройств, включая геморрагические и тромботические осложнения, ДВС-синдром различного генеза.

Микробиологический контроль

Повышение агрессивности терапевтических и хирургических видов лечения, частоты использования внутрисосудистых катетеров, расширение области применения иммуносупрессивной и цитостатической терапии и транспланто-

логии, рост инфекций, вызванных полирезистентными патогенами, сопровождается ежегодным (до 1,5% в год) приростом заболеваемости сепсисом у детей [Angus D. C., 2001; Watson R. S., 2003]. Отделение совместно с лабораторией микробиологии во главе с д.б.н., профессором Л. К. Катосовой, а с 2012 г. — д.м.н. А. В. Лазаревой, принимало участие в изучении нозокомиальных инфекций, катетерассоциированных инфекций кровотока, механизмов развития резистентности микроорганизмов и возможностей снижения гнойно-септических осложнений.

Согласно рекомендациям международной организации «Движение за выживание при сепсисе» (Surviving Sepsis Campaign), эмпирическую антиинфекционную терапию необходимо инициировать в течение 1 ч от момента диагностики сепсиса после получения образцов биологических жидкостей для микробиологического исследования. Как известно, каждый час отсрочки антиинфекционной терапии сопровождается снижением выживаемости пациентов на 9% [La Scola B., 2011]. Наиболее распространенный способ предполагает традиционное микробиологическое культивирование, направленное на получение чистой культуры возбудителя с его последующей идентификацией на основе морфологических, биохимических и серологических критериев. Метод обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, но имеет важный минус — длительность выполнения (от 48 до 96 ч). В 2014 г. в лаборатории микробиологии внедрена методика на основе идентификации возбудителя по масс-спектрометрическому профилю его рибосомальных белков, полученному по технологии матрица-активированной лазерной десорбции/ионизации протеинов образца — MALDI-TOF (от англ. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight). Результаты работы показали перспективность применения масс-спектрометрической идентификации возбудителя в мономикробной гемокультуре. Масс-спектрометрия может быть оправдана в качестве дополнительного исследования, позволяющего сократить время идентификации на 24–48 ч и, следовательно, ускорить применение адекватных антимикробных препаратов с учетом природной (видовой) резистентности возбудителя [Чеботарь И. В., Пономаренко О. А., Лазарева А. В., Карасева О. В., Горелик А. Л., Бочарова Ю. А., Тепаев Р. Ф., 2015].

Важным этапом инфекционного контроля в ОРИТ являются определение структуры микробиоты детей в ОРИТ, ее чувствительность к антибиотикам, распространенность и механизмы резистентности как основные инструменты рациональной антибиотикотерапии и механизмы снижения летальности от гнойно-септических осложнений.

Антибиотикорезистентность расценивают как одну из значимых угроз для человечества в XXI в. [Morrill H. J., Gniadek T. J., 2017]. Это связано с тем, что на фоне замедления разработки новых антимикробных препаратов наблюдается

повсеместный рост резистентности к ним и появление панрезистентных штаммов микробов [MacDougall С., 2008; Edelstein M. V., 2013; Лазарева А. В., 2018].

Совместно с А. В. Лазаревой и О. А. Крыжановской мы проанализированы данные о распространенности устойчивости к β -лактамам антибиотикам, в том числе карбапенемам, у изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в ОРИТ. Диапазон устойчивости к цефалоспорином среди изолятов *K. pneumoniae* составил 81–90%, к карбапенемам — 24–28%. Наибольшую чувствительность изученные возбудители сохраняли к колистину. Полученные данные, безусловно, являются ключевыми в понимании механизмов развития антибиотикорезистентности и позволяют оптимизировать антибактериальную терапию у детей с жизнеугрожающими инфекциями.

Как известно, инвазивные микозы/кандидемии составляют от 8 до 15% в структуре нозокомиальных инфекций. В отделении проводится непрерывный мониторинг видового состава грибов, выделяемых из различных локусов.

В 2015 г. получены результаты исследовательской работы «Характеристика видового состава и спектра антибиотикорезистентности грибов рода *Candida*, выделенных в ОРИТ педиатрического стационара в 2013–2015 гг. [Лазарева А. В., 2015]. Представленные данные свидетельствуют о превалировании *Candida albicans* (51%) в структуре грибковой микробиоты у пациентов ОРИТ в те годы, что соответствует общемировым тенденциям. Обращал на себя внимание тот факт, что второе место по распространенности занимала *Candida parapsilosis* (22%), вчетверо превышая аналогичный показатель зарубежных

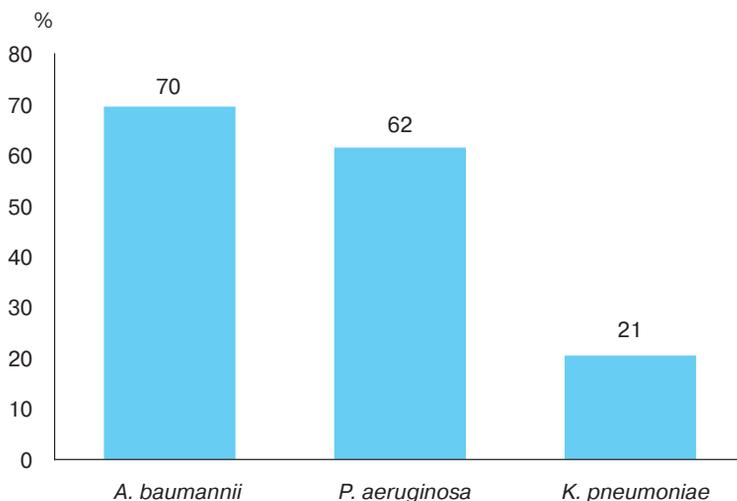


Рис. 11. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных бактерий, выделенных от детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии

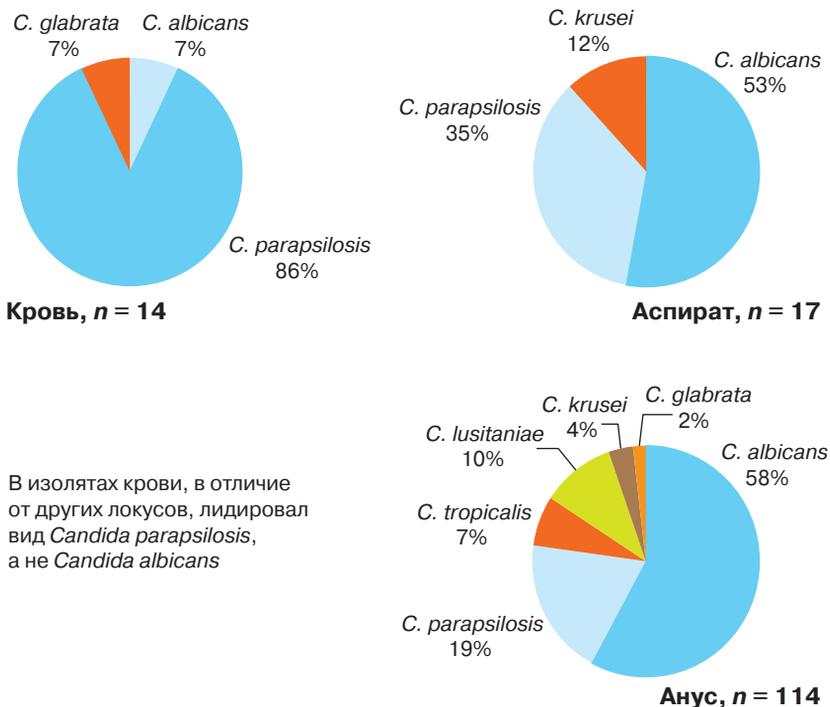


Рис. 12. Локусы выделения грибов рода *Candida*, изолированных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии в 2013–2015 гг.

исследователей. Как известно, высокий показатель контаминации *C. parapsilosis* свидетельствует о неблагополучии в инфекционном контроле, эпидемиологической обстановке, а также о высоком уровне горизонтального пути передачи инфекции в отделениях реанимации. Активная работа в эпидемиологическом направлении, актуализация локальной чувствительности микроорганизмов к антимикотикам принесли плоды. В настоящее время в структуре грибковой микрофлоры *C. parapsilosis* составляет 11% [Лазарева А. В., 2020].

Результаты исследования доложены на 17-м Ежегодном Европейском конгрессе в 2014 г. (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) [Selimzyanova L., Namazova-Baranova L., Vishneva T., Lazareva A., Katosova L., Kryzanovskaya O., Tepaev R., 2014].

Инфицирование центральных венозных катетеров с развитием катетерассоциированных инфекций кровотока является самой частой приобретенной госпитальной инфекцией в ОРИТ, составляя 45–55% всех инфекционных осложнений. По данным литературы, наиболее частыми возбудителями катетерассоцииро-

№	Изолированный вид	Кол-во, %
1.	<i>Candida albicans</i>	51,5 (67)
2.	<i>Candida parapsilosis</i>	22,3 (29)
3.	<i>Candida lusitanae</i>	9,2 (12)
4.	<i>Candida tropicalis</i>	6,2 (8)
5.	<i>Candida krusei</i>	3,1 (4)
6.	<i>Candida glabrata</i>	2,3 (3)
7.	<i>Candida spp. (dublinskiensis, kefy, guilliermondii, pelliculosa, robusta)</i>	5,4 (7)
	Всего:	100% (n = 130)

Рис. 13. Видовой состав грибов рода *Candida*, изолированных у детей в ОРИТ в 2013–2015 годах

ванных инфекций кровотока являются грамположительные бактерии — стафилококки и энтерококки, гораздо меньшее значение имеют микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae. Неферментирующие бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) и дрожжеподобные грибы выделяются относительно редко, хотя вызванные ими инфекции имеют неблагоприятное течение [Бережанский Б. В., Жевнерев А. А., 2006]. Мы провели ретроспективный анализ собственных данных: культуральные бактериологические исследования образцов крови, полученных из центральных катетеров у 93 детей в период с 01.04.2012 по 01.04.2013 г. Установлено, что из 381 представленного образца рост получен в 41 (10,76%) случае. При этом наиболее часто выделялся *Staphylococcus epidermidis* — 16 образцов (39,2%), в 5 (12,19%) — *K. pneumoniae*, в 2 (4,87%) — *Leuconostoc lactis*, в 2 (4,87%) — *Acinetobacter baumannii*, в 6 случаях — другие бактериальные возбудители. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* выделены в 11 образцах: в 9 (21,95%) — *C. parapsilosis* и по одному случаю (по 2,43%) — *C. glabrata* и *C. albicans*. В целом, важно отметить, что уровень контаминации центральным венозным катетером в нашем исследовании был ниже средних показателей по России. Результаты исследования доложены на 7-м Конгрессе Europaediatrics в 2015 г. (Италия; Тепаев Р.Ф.).

Гемодинамический мониторинг

В соответствии с последними рекомендациями по лечению тяжелого сепсиса и септического шока у детей, опубликованными Международной организацией «Движение за выживание при сепсисе» в 2013 г. [Dellinger R. P. et al., 2013], и рекомендациями Американского общества по критической медицине (ACCM) — в 2017 г. [Davis A. L. et al., 2017], терапия на этапе стабилизации гемодинамики должна проводиться в условиях неинвазивного и инвазивного мониторинга. Терапевтическая цель на данном этапе, т. е. на этапе волемической нагрузки,

гормональной и кардиоваскулярной терапии, заключается в нормализации возрастного тканевого перфузионного давления (систолическое артериальное давление $[55 + (\text{возраст} \times 1,5)]$ – центральное венозное давление), достижении сатурации центральной венозной крови более 70% ($\text{ScvO}_2 > 70\%$) и уровня сердечного индекса в диапазоне от 3,3 до 6,0 л/мин/м² поверхности тела, в связи с чем в отделении внедрены методики как неинвазивного, так и инвазивного кардиоваскулярного мониторинга.

Неинвазивный кардиомониторинг проводится с использованием транспортного монитора USCOM, основанного на принципе ультразвуковой доплеровской технологии с непрерывным излучением. Прибор позволяет определить основные гемодинамические параметры, такие как частота сердечных сокращений, ударный объем, индекс ударного объема, собственно сердечный выброс, сердечный индекс, системное сосудистое сопротивление, индекс системного сосудистого сопротивления и др.

Кроме того, нами внедрена методика инвазивного кардиомониторинга с использованием PiCCO® монитора, основанного на транспульмональной термодилуции и анализе формы пульсовой волны. Применение данных методов делает возможным наблюдение за волевым статусом пациента, реакцией сердца на объемную нагрузку, эффективностью инотропной и вазопрессорной поддержки, позволяет оценить количество жидкости в интерстиции легких, эффективность и безопасность проводимой почечно-заместительной терапии.

Совершенствование методов кардиореспираторной поддержки у детей является краеугольным камнем развития реаниматологии и интенсивной терапии в педиатрии, поскольку дыхательные нарушения, острое повреждение легких, респираторный дистресс-синдром занимают ведущее место среди причин госпитализации в отделение реанимации и ассоциируются с высокими показателями летальности.

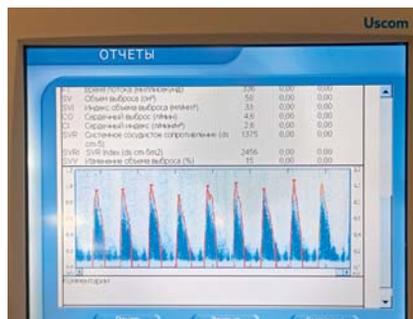


Рис. 14. Монитор неинвазивного кардиомониторинга Uscom

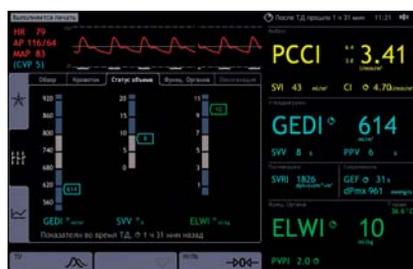


Рис. 15. Монитор инвазивного кардиомониторинга PiCCo2



Рис. 16. Бичастотный аппарат механической вентиляции легких Twin Stream

Искусственная вентиляция легких и ЭКМО. Современные технологические возможности отделения позволяют реализовать новейшие режимы как неинвазивной (Smart Care Ventilation), так и инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ; airway pressure realize ventilation, APRV); BiLEVEL/BIPAP, Mandatory Minute Ventilation (MMV), Auto Flow*/PCV+, высокочастотная осцил-

ляторная ИВЛ, высокочастотная струйная ИВЛ, комбинированная бичастотная вентиляция. В случае развития острой респираторной, сердечной или кардиореспираторной недостаточности, рефрактерной к проводимой терапии, в отделении используются методики экстракорпоральной поддержки жизни — веноартериальная, веновенозная экстракорпоральная мембранная оксигенация.



Рис. 17. Проведение полного комплекса экстракорпоральной поддержки жизни (ЭКМО, продленная вено-венозная гемофильтрация, ИВЛ)

Почечно-заместительная терапия и пурификация крови

Острое почечное повреждение (ОПП) преренального и ренального генеза является одним из проявлений синдрома полиорганной недостаточности у детей, находящихся в критическом состоянии. Наиболее частыми патофизиологическими вариантами ОПП являются острый канальцевый некроз и острый тубулоинтерстициальный нефрит, обусловленные в первом случае стойкими нарушениями гемодинамики различного генеза, во втором — инфекционными, аутоиммунными заболеваниями. В связи с вышеизложенным нами внедрены непрерывные методы лечения пациентов с ОПП, наиболее распространенными из которых являются вено-венозный гемодиализ (CVVHD), цитратно-кальциевый диализ, непрерывная вено-венозная гемофильтрация (CVVH). Методы почечно-заместительной терапии позволяют обеспечить гемодинамическую стабильность, контроль жидкостного баланса организма, выведение токсичных продуктов метаболизма, удаление уремических токсинов, коррекцию нарушений водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия.

Кроме того, учитывая тот факт, что в основе критических состояний у детей лежит активация врожденной иммунной системы, стимулированной инфекционными и неинфекционными стимулами, с реализацией системного воспалительного ответа, опосредованного цитокиновым каскадом, отделение активно внедряло методики пурификации крови, включая продленные методы липополисахаридной и цитокиновой сорбции. С целью определения показаний для проведения липополисахаридной сорбции и оценки фармакологического контроля уровня эндотоксемии в отделении внедрен метод оценки активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay, EAA). В литературе имеются противоречивые данные об эффективности липополисахаридной и цитокиновой сорбции у детей в критических состояниях, в связи с чем видится перспективным дальнейшее изучение их эффективности.

Парентеральное питание

Важным разделом научно-практической деятельности отделения являлось изучение методологии проведения длительного парентерального питания (ПП), структуры осложнений и возможности их преодоления при ПП, что было обусловлено высокой хирургической активностью в области абдоминальной хирургии и концентрацией в хирургическом отделении пациентов с синдромом короткой кишки.

Проведение длительного полного ПП ассоциируется с развитием широкого спектра различных по степени тяжести осложнений. Осложнения ПП обусловлены следующими причинами [Koletzko B., 2006]:

- наличием центрального венозного катетера;
- нестабильностью растворов ПП;

- взаимодействием между вводимыми растворами и фармакологическими препаратами;
- метаболическими расстройствами.

Наиболее грозными осложнениями длительного ПП у пациентов с синдромом короткой кишки являются гепатобилиарные расстройства. Большинство печеночных осложнений ПП носят транзиторный характер и обратимы после его отмены. Длительное ПП приводит к развитию различных гепатобилиарных осложнений, «инициатором» которых является ПП-ассоциированный холестаз. В случае несвоевременной диагностики и лечения он приводит к тяжелому прогрессирующему поражению печени, развитию фиброза, цирроза, печеночной недостаточности, к коме и смерти. В зарубежной литературе данную группу осложнений объединяют терминами «заболевание печени, ассоциированное с парентеральным питанием» (parenteral nutrition associated liver disease, PNALD) или «заболевание печени, ассоциированное с кишечной недостаточностью» (intestinal failure associated liver disease, IFALD), или «холестаз, ассоциированный с парентеральным питанием» (parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC) [Тепяев Р. Ф., 2012]. Очевидно, что представленные выше определения включают в себя группу гетерогенных патологических состояний мультифакториально-го генеза. Важно отметить, что, несмотря на широкую дискуссию, открытую в литературе о возможностях диагностики, профилактики и лечения данного осложнения, развитие фиброза печени на фоне длительного парентерального питания является фатальным осложнением. Результаты исследований доложены на 14-м Конгрессе Венгерской ассоциации детских хирургов и 22-м Конгрессе Азиатской Ассоциации детских хирургов. Изданы учебное пособие и рекомендации для врачей по проведению ПП у детей.

Гемокоагуляционные расстройства

Современные данные позволяют рассматривать внешний путь коагуляции в качестве центрального, критического, компонента врожденной иммунной системы в реализации системного воспалительного ответа. Эндотоксин, пептидогликаны и другие патогенассоциированные молекулы стимулируют экспрессию тканевого фактора на моноцитах, эндотелиальных клетках через индукцию ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Поверхностная экспрессия и высвобождение тканевого фактора активирует VII фактор, который инициирует внешний каскад коагуляции с активацией Ха-фактора и в комбинации с VII фактором трансформирует протромбин в тромбин, фибриноген в фибрин. Важно отметить, что тромбин обладает потенциальным провоспалительным эффектом, поддерживающим системное воспаление. Данный механизм филогенетически рассматривается как механизм локализации патогенов в зоне их распознавания для предупреж-

дения системной диссеминации. Таким образом, активируется прокоагулянтный потенциал крови, снижается активность противосвертывающей, фибринолитической систем и активируются PAI-1 (plasminogen-activator inhibitor-1) и TAFI (thrombin-activated fibrinolysis inhibitor). Указанные реакции приводят к избыточному тромбообразованию, нарушению перфузии и органным дисфункциям [Esmon C. T., 1999].

В рамках работы нашего Центра, в частности отделения реанимации, мы встретились с превалированием двух патофизиологических вариантов развития ДВС-синдрома, реализуемых в ответ на инфекционные (сепсис) и неинфекционные стимулы (экстракорпоральное кровообращение, ревматические болезни), а в ряде случаев — с их комбинацией.

В клинической практике схематично картину ДВС-синдрома условно можно разделить на 3 варианта течения:

- 1) ДВС-синдром с преобладанием тромбообразования над потреблением: артериовенозный тромбоз в бассейне мелких сосудов, акральная ишемия, а также тромбозы и тромбоэмболии;
- 2) преобладание потребления над тромбообразованием: выраженная гипокоагуляция, кровоточивость, патологический фибринолиз;
- 3) лабораторно подтвержденный ДВС-синдром без признаков тромбоза и кровотечения. Сложная ситуация, поскольку любые назначения могут повернуть процесс в сторону как гипокоагуляции, так и тромбообразования.

Искусственное кровообращение (ИК) является неотъемлемой частью операций на открытом сердце, которое, с одной стороны, обеспечивает надежную и безопасную основу сердечно-легочной поддержки, с другой — неподвижное, свободное от крови операционное поле, крайне необходимое для успешного выполнения оперативного вмешательства. Проведение ИК сопряжено с развитием таких состояний, как гемодилюция, потребление плазменных факторов, гипотермия, контакт клеток крови с синтетическими поверхностями экстракорпорального контура, неппульсирующий характер кровотока. Вышеперечисленные факторы приводят к развитию ССВО, увеличению выработки тканевого фактора и тромбина, снижению продукции протеина С и антитромбина III [Sniecinski R. M., 2011]. Вследствие воздействия экстракорпорального кровообращения, операционной травмы отмечается активация системы фибринолиза. Неппульсирующий характер кровотока сопровождается дисфункцией эндотелиальных клеток с высвобождением оксида азота и простациклина. С первых минут ИК отмечается снижение тромбоцитов до 50% от дооперационного уровня, нарушение функциональных показателей тромбоцитов, повышение уровня биохимических индикаторов активации тромбоцитов — тромбоцитарного фактора 4, β -тромбоглобулина

и тромбксана В2 [Gu Y. J., 2011]. Указанные факторы способствуют развитию ДВС-синдрома, повышают риск как тромботических, так и геморагических осложнений, а в ряде случаев сопровождаются полиорганной недостаточностью.

В рамках выполнения диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Предикторы тромботических осложнений у детей после искусственного кровообращения» (аспирант В. А. Ластовка) нами совместно с сотрудниками ОРИТ и операционным блоком (руководитель — д.м.н. А. Е. Александров), отделения кардиохирургии (руководитель — к.м.н. А. А. Лежнев), отделения интенсивной кардиологии (руководитель — д.м.н., профессор Е. Н. Басаргина), централизованной лаборатории (руководитель — д.м.н. Е. Л. Семикина, руководитель отдела — к.м.н. М. Г. Вершинина), лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (руководитель — К. В. Севостьянов) проведено исследование, целью которого являлось изучение клинико-лабораторных предикторов и создание математической модели прогнозирования тромботических осложнений у детей после искусственного кровообращения.

Изучена частота и структура тромботических осложнений у детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: установлено, что в структуре тромботических осложнений преобладают нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (51%).

На основе анализа клинических и широкого спектра лабораторных показателей впервые выявлены предикторы тромботических осложнений у детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Установлено, что к предоперационным предикторам развития послеоперационных тромбозов относятся активность лактатдегидрогеназы, активность ТАГ1, фактора фон Виллебранда, протеина С.

Используя клинические и лабораторные характеристики пациентов, нами разработана математическая модель прогнозирования тромботических осложнений у детей. Чувствительность модели — 95,3%, специфичность — 97,2%.

Результаты исследований доложены на 24-м Всемирном конгрессе неврологии в 2019 г. (Дубай, Объединенные Арабские Эмираты; Глоба О. В., Кузенкова Л. М., Ластовка А. В., Тепаев Р. Ф.), на Международном симпозиуме по интенсивной терапии и неотложной медицине в 2019 г. (Бельгия; Ластовка В. А., Гордеева О. Б., Тепаев Р. Ф.) и на 26-м Ежегодном международном конгрессе по тромбозу (Греция; Ластовка В. А., Гордеева О. Б., Тепаев Р. Ф.).

Наиболее сложными в плане терапии являются гемокоагуляционные расстройства у пациентов с хроническими иммуноагрессивными заболеваниями, включая юношеский артрит с системным началом, системные заболевания соеди-

нительной ткани (системная красная волчанка, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит и др.). В большинстве случаев ревматические болезни характеризуются комбинацией вышеуказанных вариантов течения ДВС-синдрома, включая кожный геморрагический синдром, профузные кровотечения со слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, почечные кровотечения и в наиболее тяжелых случаях — гемофтиз, геморрагический альвеолит, легочные кровотечения. Кроме того, данные заболевания сопровождаются мультиорганными поражениями, включая поражение центральной нервной системы (нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому и/или ишемическому типу, PRESS-синдром), сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной (нефритический синдром) систем. В ряде случаев возникает необходимость проведения почечно-заместительной терапии с использованием продленной высокодозной гепаринизации в условиях течения взаимно противоположных гемостазиологических процессов, что потребовало значительного совершенствования методов диагностики и лечения гемокоагуляционных расстройств в нашем Центре. Так, в отделении внедрена методика тромбоэластографии — интегрального метода исследования системы гемостаза, позволяющего в течение одного теста оценить все звенья свертывающей системы крови — плазменное, тромбоцитарное и систему фибринолиза.



Рис. 18. Тромбоэластограф TEG

Полученные данные о времени образования сгустка, скорости его роста, величине, упругости и растворении сгустка в процессе фибринолиза лежат в основе оценки всех ключевых моментов в системе гемостаза, что позволяет своевременно назначить патогенетически обоснованную терапию либо про-верить эффективность назначенных и адекватность подобранной дозировки.

Кроме того, в рамках проведения интенсивной терапии пациентам с явлениями острого почечного повреждения в комбинации с геморрагическим синдромом различного генеза в отделении освоен метод продленного цитратно-кальциевого диализа, позволяющего исключить необходимость использования гепарина и снизить риски гемокоагуляционных осложнений при проведении почечно-заместительной терапии.

В период пандемии COVID-19 отделение приняло активное участие в работе инфекционного Центра, развернутого на базе НМИЦ здоровья детей Минздрава России. В процессе практической работы, анализа текущей информации, полученной из всемирной сети, установлено, что патофизиологической основой COVID-19 и его «критических» форм является активация врожденной иммунной системы. SARS-CoV-2 в первую очередь инфицирует пневмоциты типа II и многие другие клетки, экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент 2, который выполняет функцию вирусного рецептора. Репликация SARS-CoV-2 оказывает цитопатическое действие на клетки-мишени, вызывая их пироптоз (провоспалительная форма программируемой гибели клеток — апоптоза), индуцирующий синтез ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов миелоидными клетками в рамках активации врожденного иммунитета (Toll-рецепторы).

Понимание патофизиологических изменений при данном заболевании и низкая эффективность предложенных терапевтических схем послужили основанием для разработки системы стратификации и протоколов лечения детей, инфицированных SARS-CoV-2. Выделены наиболее тяжелые, критические, формы заболевания:

- тяжелая внутрибольничная пневмония и/или бактериальная суперинфекция;
- сепсис, септический шок;
- острый респираторный дистресс-синдром.

Варианты мультисистемного воспалительного синдрома:

- «цитокиновый шторм»/вторичный гемофагоцитарный синдром;
- Kawasaki-подобный синдром.

У большинства пациентов COVID-19 имеет нетяжелую форму, однако примерно в 15% случаев тяжелое течение заболевания требует кислородной терапии, а в 5% развиваются критические формы, которые осложняются сепсисом, дыхательной недостаточностью, тяжелой интерстициальной пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом.

Факторами риска неблагоприятного течения болезни вплоть до летального исхода являются пожилой возраст, коморбидные состояния, фармакологическая иммуносупрессия, избыточная масса тела, лимфопения, повышенные уровни трансаминаз, лактатдегидрогеназы, D-димера, ферритина и растворимого рецептора ИЛ-2 в крови [<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74232682/5>].

Сотрудники отделения принимали участие в разработке Временных методических рекомендаций «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2» (утв. Министерством здравоохранения РФ, июль 2020 г.). Накопленный опыт по лечению детей с COVID-19 и анализ мировой литературы послужили основой разработки новых информационных подходов к популяризации наших знаний: заведующий ОРИТ, д.м.н. Р. Ф. Тепаев, неоднократно принимал участие в качестве лектора в работе вебинара «COVID + дети: в эфире эксперты из «красной зоны».

Образовательная и консультативная работа

С 2016 г. заведующий ОРИТ, д.м.н. Р. Ф. Тепаев, является ведущим консультантом отдела телемедицинских консультаций ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по специальности «Детская анестезиология и реаниматология» и профессором кафедры педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова Сеченовского Университета; в период с 2019 по 2020 г. участвовал более чем в 250 телемедицинских консультациях детей, находящихся в критическом состоянии в регионах Российской Федерации. Кроме того, являясь сотрудником научно-методического отдела планирования и развития Центра, участвует в реализации Федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных технологий по профилю педиатрия и детская хирургия». В рамках данного проекта принимает участие в качестве лектора в ежемесячных телеконференциях для всех регионов Российской Федерации.

С 2014 по 2019 г. в соответствии с Распоряжениями Правительства РФ от 23 января 2014 г. № 65-р и от 12 июня 2017 г. № 1217-р анестезиологи-реаниматологи ОРИТ совместно с сотрудниками ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России участвуют в реализации Российской образовательной программы «Принципы оказания неотложной помощи детям», созданной профильными экспертами Центра в соответствии с современными международными стандартами и рекомендациями Всемирной организации здравоохранения.

За эти годы на базе симуляционно-тренингового центра прошли обучение 720 педиатров из 17 стран СНГ, Азии, Африки, Латинской Америки.

В 2017 г. в 6 городах РФ и Республике Азербайджан (Баку) в рамках проекта «Школьная медицина», осуществляемого Национальным медицинским исследовательским центром здоровья детей совместно с Правительством Российской Федерации, в образовательных организациях было обучено навыкам оказания первой помощи 420 человек. Обучение проходили медицинские работники образовательных учреждений, педагоги, ученики старших классов.

С 2011 г. в Центре инициирована программа высшего образования — ординатура по специальности 31.08.02 «Анестезиология-реаниматология». С 2019 г. заведующий ОРИТ, д.м.н. Тепаев Р. Ф., является профессором кафедры детской хирургии с курсом детской анестезиологии и реаниматологии института подготовки медицинских кадров ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. С 2011 г. обучено 23 ординатора, подавляющее большинство которых трудоустроены в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Научная деятельность

В рамках направления 31.06.01 «Клиническая медицина» на базе ОРИТ выполняются две диссертационные работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на темы:

- 1) Предикторы тромботических осложнений у детей после искусственного кровообращения (аспирант Ластовка В. А., 2017–2020 гг.);
- 2) Иммунобиологические маркеры развития инфекционно-воспалительных осложнений у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения (аспирант второго года обучения Биджиев А. Р., 2018–2021 гг.)

С 2012 г. после выделения ОРИТ в отдельную структуру сотрудниками отделения опубликовано 48 печатных работ, из них:

- 29 — в журналах ВАК;
- 4 — в журналах, индексируемых в Scopus;
- 5 — в журналах, индексируемых в Web of science, а также
- учебные пособия — 2;
- руководство для врачей — 1;
- клинические рекомендации — 3.

Перспективы

Дальнейшее развитие научно-практической деятельности отделения определяется, с одной стороны, разнообразием патологических состояний, требующих интенсивной терапии пациентов (хирургического, кардиологического, ревматологического, нефрологического, гастроэнтерологического, пульмонологического и психоневрологического профиля), с другой — тенденциями развития современной интенсивной терапии.

Совершенствование методов кардиореспираторной поддержки у детей является краеугольным камнем развития реаниматологии и интенсивной терапии в педиатрии, поскольку дыхательные нарушения, недостаточность кровообращения занимают ведущее место среди причин госпитализации в отделение реанимации и ассоциируются с высокими показателями летальности.

В отделении планируется дальнейшее развитие эфферентных методов терапии, экстракорпоральной поддержки жизни, включая экстракорпоральную мембранную оксигенацию, методы почечно-заместительной терапии и пурификации крови.

Одним из приоритетных направлений развития считаем разработку интенсивных протоколов лечения иммуноагрессивных заболеваний с внедрением адъювантных методов терапии, таких как плазмообмен и каскадная плазмосорбция.

