

## Контроль эффективности детоксикационной терапии у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией

М.В. Кушнарера, Э.А. Юрьева, Е.С. Кешишян, Г.М. Дементьева, Е.С. Воздвиженская

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России

## Monitoring the efficiency of detoxification therapy in newborn infants with ventilator-associated pneumonia

M.V. Kushnareva, E.A. Yuryeva, E.S. Keshishian, G.M. Dementyeva, E.S. Vozdvizhenskaya

Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Исследовали эффективность флюориметрического метода определения общей и эффективной концентрации альбумина и индекса токсичности в капиллярной крови у 60 новорожденных детей с массой тела при рождении от 864 до 4020 г и с бактериальной пневмонией для оценки тяжести эндогенного токсикоза и контроля детоксикационной терапии. Метод позволяет быстро, объективно и точно оценить адекватное повышение функциональной активности альбумина, которая соответствует увеличению общей и эффективной концентрации альбумина крови и снижению индекса токсичности на 20% и более. Купирование симптомов пневмонии и инфекционного токсикоза и нормализация как абсолютных показателей альбумина, так и индекса токсичности является основанием для отмены детоксикационной терапии. Метод позволяет существенно улучшить объективный контроль за эффективностью терапии инфекционного токсикоза, осложняющего течение бактериальной пневмонии у новорожденных детей, и обеспечить их адекватное лечение.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, пневмония, эндотоксикоз, альбумин, флюориметрия

The efficiency of a fluorometric method for measuring the total and effective concentrations albumin and toxicity index in capillary blood was investigated in 60 neonates having a birth weight of 864 to 4020 g and bacterial pneumonia to evaluate the severity of endogenous toxicosis and to monitor detoxification therapy. The method can rapidly, objectively, and exactly estimate the adequately enhanced albumin functional activity that corresponds to an increase in total and effective blood albumin concentrations and a decrease in toxicity index by 20% or more. To alleviate the symptoms of pneumonia and infectious toxicity and to normalize both absolute albumin values and toxicity index are a ground to discontinue detoxification therapy. The method can substantially improve the objective monitoring of the efficiency of therapy for infectious toxicosis that complicates the course of bacterial pneumonia in newborns and ensure their adequate treatment.

**Key words:** newborn infants, pneumonia, endotoxycosis, albumin, fluorometry

Среди тяжелых бактериальных инфекций у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) наиболее часто встречается «вентилятор-ассоциированная» пневмония. Особенностью бактериальной «вентилятор-ассоциированной» пневмонии у недоношенных новорожденных является стремительное развитие заболевания и формирование тяжелого инфекционного токсикоза [1–4]. Эндотоксикоз при пневмонии развивается в результате повреждающего действия

бактериальных токсинов на ткани органов дыхания в условиях повышенного катаболизма и блокады детоксикационных систем организма, которые сопровождают инфекционно-воспалительный процесс [4]. Важная роль в развитии эндотоксикоза принадлежит дефициту альбуминов, нарушению их структуры и функции [5].

Эффективное лечение «вентилятор-ассоциированной» пневмонии у новорожденных детей и профилактика таких тяжелых осложнений, как сепсис, бронхолегочная дисплазия, тяжелые поражения ЦНС, в равной степени обусловлены как применением адекватной антибактериальной терапии, так и проведением своевременных детоксикационных мероприятий. Объем детоксикационной терапии зависит от степени токсического поражения тех или иных систем, органов и тканей организма, вовлеченных в патологический процесс. Коррекция токсических нарушений гомеостаза может включать восстановление нарушений водно-электролитного баланса, функции почек и печени, лечение анемии, применение инфузионной терапии (растворы глюкозы, хлорида натрия, хлорида калия, глюконата

© Коллектив авторов, 2016

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2016; 1:37–41

Адрес для корреспонденции: Кушнарера Мария Васильевна – д.б.н., проф., гл. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии Кешишян Елена Соломоновна – д.м.н., проф., руководитель того же отделения

Дементьева Галина Михайловна – д.м.н., проф. того же отделения

Юрьева Элеонора Александровна – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. лаборатории общей патологии того же учреждения

Воздвиженская Екатерина Сергеевна – к.б.н., ст. научн. сотр. той же лаборатории

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

кальция) и парентерального питания (аминовен, липофундин), введение эритроцитной массы, свежезамороженной плазмы, альбумина, прямое переливание крови, проведение инотропной терапии [1–4].

В последние годы идет поиск новых лабораторных маркеров, которые позволяют определить степень инфекционного токсикоза, интенсивность его нарастания или убывания в динамике развития инфекционного заболевания и его лечения. Так, внимание исследователей обращено на изучение общей и эффективной концентрации альбумина как биохимического маркера инфекционного эндотоксикоза. При обследовании взрослых пациентов с пневмонией установлено, что в плазме крови имеет место дефицит альбумина и возрастание индекса токсичности в 2–3 раза по сравнению со здоровыми [6].

Нарушения в системе альбумина были показаны также у новорожденных детей с неинфекционной неонатальной патологией. Так, у недоношенных новорожденных детей 30–34 нед гестации с ранними неонатальными отеками II–III степени развивалась выраженная гипоальбуминемия с существенным увеличением индекса токсичности по сравнению со здоровыми детьми [5]. В том же исследовании было установлено, что у недоношенных детей с гипербилирубинемией и задержкой внутриутробного развития также имели место низкие значения общей и эффективной концентрации альбумина и крайне высокий уровень индекса токсичности (0,76–0,88 при норме 0,1–0,2) с низкой резервной способностью связывания альбумина, которая составила 50% при норме 90–100% [5]. Были выявлены нарушения билирубинсвязывающей функции альбумина у недоношенных детей с желтухой новорожденных [7] и снижение транспортной функции альбумина у недоношенных с РДС и ранними отеками [8].

В последние годы разработан и предложен в клиническую практику флюоресцентный метод определения эффективной и общей концентрации альбумина в крови [9]. В качестве флюората использован отечественный зонд К-35. Принцип метода заключается в том, что этот флюоресцентный зонд с высокой аффинностью избирательно связывает альбумин. В водной среде К-35 флюоресцирует незначительно, но интенсивность его флюоресценции возрастает более чем в 100 раз, если зонд связывается с активными центрами альбумина и перемещается в гидрофобную среду. В крови интенсивность флюоресценции флюората К-35 определяется при разных значениях рН (4,0 и 7,4). При физиологическом значении рН 7,4 интенсивность флюоресценции К-35 соответствует фракции альбумина, имеющей свободные связывающие центры. Эта величина пропорциональна эффективной концентрации альбумина и дает представление о реальной связывающей способности центров альбумина. При рН 4,0 с альбумином диссоциируют все переносимые им физиологические и патологические лиганды и освободившиеся центры связывания зани-

мает флюорат К-35. Интенсивность флюоресценции К-35 при рН 4,0 позволяет определить в крови общую концентрацию альбумина [9]. Преимуществами данного метода являются: отсутствие необходимости в специально обученном персонале (тест может быть выполнен медицинской сестрой или врачом у постели больного непосредственно в клиническом отделении), быстрота получения результатов (длительность исследования 20 мин, включая взятие крови и получение надосадочной жидкости, которую используют для измерения концентрации альбумина), а также использование биологического материала (периферической крови) в минимальном объеме (0,025 мл крови), что особенно важно для новорожденных детей.

Настоящая работа проводилась на клинической базе отделения реанимации новорожденных детей и в отделениях второго этапа выхаживания недоношенных детей городской клинической больницы №13 Москвы. В основу работы положена идея исследования общей и эффективной концентрации альбумина с расчетом индекса токсичности в крови у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией и тяжелым инфекционным токсикозом для оценки эффективности детоксикационной терапии и обеспечения адекватного лечения.

**Цель:** определить эффективность флюориметрического метода исследования общей и эффективной концентрации альбумина и индекса токсичности в крови для оценки тяжести эндогенного токсикоза и контроля детоксикационной терапии у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией.

#### Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 60 новорожденных детей с массой тела при рождении от 864 до 4020 г и гестационным возрастом от 26 до 41 нед. Из них 30 детей были с бактериальной «вентилятор-ассоциированной» пневмонией различной степени тяжести, развившейся на фоне РДС или аспирационного синдрома и ИВЛ. Диагноз пневмонии был поставлен на основании результатов клинико-лабораторного обследования и подтвержден рентгенологически. У большинства детей пневмония развивалась на 4–6-й день жизни. Дети с пневмонией составили три основные группы исследования, которые формировали с учетом гестационного возраста: 1-я группа включала 10 доношенных детей с гестационным возрастом 38,5–41 нед; 2-я группа – 8 детей с гестационным возрастом 35–37 нед; 3-я группа – 14 детей с гестационным возрастом 26,5–34 нед. Также были обследованы три контрольные группы для установления нормативных показателей альбумина у детей с различным гестационным возрастом. Контрольная группа 1а включала 10 здоровых доношенных новорожденных с гестационным возрастом 38–40 нед, в контрольную группу 2а вошли 10 недоношенных новорожденных детей с гестационным возрастом

35–37 нед, контрольную группу 3а составили 8 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 30–34 нед. У детей контрольных групп 2а и 3а основной патологией была недоношенность. По массе тела, длине тела и гестационному возрасту при рождении пары групп с соответствующим периодом гестации не различались. Исследование проводили не менее двух раз: на 4–15-й и 16–28-й дни жизни, в отдельных случаях при затяжном инфекционно-воспалительном процессе – трижды. При выборе сроков обследования учитывали начало инфекционного токсикоза и наиболее вероятный период его регресса на фоне проводимой терапии.

Определение общей концентрации альбумина (ОКА) и эффективной концентрации альбумина (ЭКА) проводили в капиллярной крови (для исследования брали 0,025 мкл крови) флуоресцентным методом на флюометре модели АКЛ-01 (Россия) с использованием специального набора реактивов «Зонд-альбумин» производства фирмы НИМВЦ «Зонд» (Москва). Показатели рассчитывали в граммах на 1 л [9]. Рассчитывали также относительный показатель системы альбумина – индекс токсичности (ИТ) по формуле: ОКА/ЭКА-1 и выражали в условных единицах (ед) [9]. Не менее чем через 10 дней после первого исследования показатели ОКА и ЭКА определяли повторно.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования альбумина в сыворотке крови у здоровых доношенных новорожденных и условно здоровых недоношенных новорожденных детей представлены в табл. 1. Как следует из табл. 1, у здоровых доношенных детей не было различия между показателями альбумина в первой и второй половине неонатального периода.

У условно здоровых недоношенных детей с гестационным возрастом при рождении 35–37 нед все показатели альбумина достоверно не различались

в динамике наблюдения, но имела место тенденция к возрастанию показателя ОКА в среднем на 12% ( $t=1,9$ ). У условно здоровых недоношенных детей с гестационным возрастом менее 35 нед ОКА и ЭКА достоверно не менялись во второй половине неонатального периода, однако отмечена тенденция к снижению ИТ по сравнению с показателями в первой половине неонатального периода. Можно предположить, что это связано с тем, что у глубоконедошенных детей на 3–4-й неделе жизни на фоне постепенного морфологического созревания печени синтезируется большее количество молекул альбумина с активными центрами, вступающими в биохимические реакции.

При сравнении показателей альбумина в крови между группами установлено различие у детей с разным гестационным возрастом, а именно: чем меньше гестационный возраст, тем меньше уровень ОКА, ЭКА и выше ИТ. Это связано с морфофункциональной незрелостью печени, что сопровождается снижением ее синтетической функции. Так, у глубоконедошенных детей контрольной группы 3а показатели ОКА и ЭКА были выше, а ИТ ниже, чем у доношенных детей в течение всего неонатального периода. Кроме того, у этих детей ИТ был ниже в первые 2 нед жизни, чем на 3–4 неделе жизни. У более зрелых недоношенных детей контрольной группы 2а в первой половине неонатального периода ЭКА была ниже, а ИТ выше, чем у доношенных. Во второй половине неонатального периода достоверных различий в показателях альбумина между этими двумя группами не было. При сравнении показателей между группами недоношенных детей в первые 2 нед жизни отмечено снижение ЭКА ( $p<0,05$ ) у детей с более низким гестационным возрастом. Показатель ОКА демонстрировал тенденцию к снижению, показатель ИТ – тенденцию к повышению у глубоконедошенных детей. На 3–4-й неделе жизни показатели альбумина между группами недоношенных детей не различались.

Таблица 1. Концентрация общего и свободного альбумина, индекс токсичности в крови у здоровых доношенных и условно здоровых недоношенных новорожденных детей,  $M \pm m$  (min–max)

Группа контроля	Период обследования, день жизни	ОКА, (г/л)	ЭКА, (г/л)	ИТ, ед.
1а (доношенные)	4–15-й	38,0±2,76 (30–40)	32,3±2,86 (25–41)	0,163±0,026 (0,073–0,19)
	16–28-й	40,7±1,44 (30–44)	34,7±2,60 (31–41)	0,184±0,0514 (0,073–0,29)
2а (срок гестации 35–37 нед)	4–15-й	32,4±1,66 (28–39)	25,6±1,15 (20–30)	0,264±0,0297 (0,15–0,32)
	16–28-й	36,5±1,71 (30–40)	29,0±1,95 (23–35)	0,236±0,0272 (0,14–0,30)
3а (срок гестации 30–34 нед)	4–15-й	27,0±2,33 (20–34)	20,2±1,82 (16–25)	0,340±0,039 (0,25–0,36)
	16–28-й	29,5±3,05 (22–39)	23,8±2,79 (18–33)	0,248±0,0270 (0,18–0,32)

Результаты исследования альбумина в крови у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией представлены в табл. 2. Как следует из табл. 2, в неонатальном периоде у детей с пневмонией показатели ОКА, ЭКА и расчетный показатель ИТ в крови менялись (увеличивались или уменьшались) при нарастании и убывании признаков инфекционного токсикоза на фоне антибактериальной терапии и детоксикационных мероприятий.

Так, у доношенных детей в начале развития пневмонии были снижены показатели ОКА, ЭКА ( $p < 0,05$ ) и повышен ИТ ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой, что указывало на недостаточность защитной альбуминовой системы и сопровождалось появлением инфекционного токсикоза. В динамике наблюдения в период улучшения клинического состояния с уменьшением или исчезновением симптомов токсикоза средний по группе показатель ОКА был выше нормы на 25%, а остальные средние показатели достоверно не отличались от нормы ( $p > 0,05$ ). Имела место только тенденция к увеличению среднего показателя ИТ.

В двух группах недоношенных детей в начале заболевания были низкие показатели ЭКА относительно нормы ( $p < 0,001-0,05$ ), что сочеталось с развитием инфекционного токсикоза. Через 10–15 дней лечения в обеих группах средний показатель ИТ был достоверно выше нормы. При этом средний показатель ОКА у детей 2-й группы превышал норму, а показатель ЭКА не отличался от нормальных значений. В 3-й группе показатели ОКА и ЭКА не отличались от нормы. Таким образом, несмотря на нормальную или повышенную концентрацию альбумина, расчет производной величины ИТ показал недостаточную защитную функцию альбумина у недоношенных детей при положительной клинической динамике, что требовало продолжения детоксикационной терапии.

Однако, как видно из табл. 2, во всех группах в динамике течения пневмонии при стабилизации состояния и улучшении клинической картины отмечалось повышение показателей ОКА и ЭКА, тенденция к снижению ИТ по сравнению с исходными величинами. Это указывало на усиление синтеза альбумина в печени и активацию его детоксикационной функции. Положительные биохимические изменения сочетались с уменьшением или исчезновением признаков инфекционного токсикоза, что соответствовало адекватной детоксикационной терапии.

При сопоставлении показателей ОКА и ЭКА с расчетом ИТ в крови у новорожденных детей в начале развития пневмонии (1–4-й день заболевания) и в динамике наблюдения (на 10–14-й день лечения) было установлено, что в случае увеличения показателей ОКА и ЭКА и снижения показателя ИТ на 20% и более по сравнению с исходными величинами проведение детоксикационных мероприятий было адекватным и не требовалось изменения протокола лечения. При достижении всех показателей альбумина (ОКА, ЭКА, ИТ) нормальных значений и отсутствии клинических проявлений токсикоза лечебные детоксикационные мероприятия отменялись.

Как показало наше исследование, флуоресцентный метод оценки системы альбумина в крови в динамике наблюдения у новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией позволил определить нарушения детоксикационной функции этой системы, эффективность проводимой терапии, целесообразность продления детоксикационных мероприятий, отмены или коррекции протокола лечения.

### Заключение

Таким образом, исследование показателей альбумина в плазме крови позволяет определить возможности детоксикационной функции печени,

Таблица 2. Концентрация общего и свободного альбумина, индекс токсичности в крови у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией,  $M \pm m$  (min – max)

Группа	Период обследования, день жизни	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	ИТ, ед.
1 (доношенные)	4–15-й	34,0±1,12 (25–43)	21,6±1,68 (17–27)	0,582±0,139 (0,48–1,15)
	16–28-й	51,3±4,18* (33–64)	37,8±5,22* (23–54)	0,321±0,074 (0,073–0,69)
2 (срок гестации 35–37 нед)	4–15-й	35,0±3,31 (27–40)	16,3±2,33 (13–22)	1,24±0,34 (0,73–2,07)
	16–28-й	42,7±1,51* (39–45)	26,7±1,44* (24–30)	0,620±0,138 (0,3–0,87)
3 (срок гестации 26,5–34 нед)	4–15-й	25,0±3,10 (15–51)	14,7±1,71 (9–29)	0,834±0,081 (0,31–1,67)
	16–28-й	34,8±4,33* (21–64)	20,0±1,61* (16–38)	0,625±0,0750 (0,25–0,87)

Примечание. \* – Достоверность различия показателей в пределах каждой группы в динамике наблюдения ( $p < 0,05-0,001$ ).

уточнить и обосновать показания к медикаментозной детоксикационной терапии новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией и существенно улучшить объективный контроль за адекватностью лечения. Флюорометри-

ческий метод определения альбумина может быть использован в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, в отделениях лечения новорожденных детей и отделениях второго этапа выхаживания недоношенных.

## ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. *Дегтярев Д.Н.* Профилактика и лечение водно-электролитных нарушений у новорожденных. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Неонатология. Под ред. А.Д. Царегородцева и В.А. Таболина. М: Медпрактика 2004; 52–60. (Degtyarev D.N. Prevention and treatment of fluid and electrolyte disorders in infants. Guide pharmacotherapy in Pediatrics and pediatric surgery. Neonatology. A.D. Zaregorodzev, V.A. Tabolin (eds). Moscow: Medpractica 2004; 52–60.)
2. *Байбарина Е.Н., Антонов А.Г.* Нарушения функции почек при критических состояниях у новорожденных: диагностика, профилактика, фармакотерапия. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Неонатология. Под ред. А.Д. Царегородцева и В.А. Таболина. М: Медпрактика 2004; 61–68. (Baybarina E.N., Antonov A.G. Infringements of function of kidneys at critical conditions in the newborn: diagnosis, prevention, pharmacotherapy. Guide pharmacotherapy in Pediatrics and pediatric surgery. Neonatology. A.D. Zaregorodzev, V.A. Tabolin (eds) Moscow: Medpractica 2004; 61–68.)
3. *Байбарина Е.Н., Антонов А.Г.* Инфузионная терапия и парентеральное питание у новорожденных. Ребенок и лекарство. Т. I. М: Оверлей 2008; 68–76. (Baybarina E.N., Antonov A.G. Infusion therapy and parenteral nutrition in neonates. Child and the medication. Volume I. Moscow: Overley 2008; 68–76.)
4. *Дементьева Г.М., Кушнарёва М.В., Мархулия Х.М. и др.* Этиология, клиника и современные методы лечения госпитальной пневмонии у новорожденных детей. Пособие для врачей. М, 2005; 22. (Dementyeva G.M., Kushnareva M.V., Markhulia Kh.M. et al. Etiology, clinic and treatment of nosocomial pneumonia in newborns. Manual for doctors. Moscow, 2005; 22.)
5. *Порецкова Г.Ю.* Особенности белково-синтетической функции печени у недоношенных новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении постнатальной адаптации. Автореф. ...дисс. к.м.н. Самара 2004; 44. (Porezkova G.Yu. The features of protein-synthetic liver function in premature babies with physiological and complicated course of postnatal adaptation. Avtoref. diss. ... k.m.n. Samara, 2004; 44.)
6. *Киселева Р.Е., Федотова Г.Г.* Эффективная концентрация альбумина и его связывающая способность в оценке тяжести воспалительного процесса. Современные наукоемкие технологии 2007; 1: 80–81. (Kiseleva R.E., Fedotova G.G. Effective concentration of albumin and its binding capacity in the evaluation of the severity of the inflammatory process. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2007; 1: 80–81.)
7. *Логинова А.А.* Билирубинсвязывающая функция альбумина при пролонгированной неонатальной желтухе. Педиатрия 2011; 90: 1: 13–19. (Loginova A.A. Bilirubin binding function of albumin in prolonged neonatal jaundice. Pediatriya 2011; 90: 1: 13–19.)
8. *Садовская И.К.* Клинико-патогенетические варианты интерстициальных отеков у недоношенных детей с респираторным дистресс синдромом. Автореф. ...дисс. к.м.н. Самара, 2009; 32. (Sadovskaya I.K. Clinico-pathogenetic variants of interstitial edema in preterm infants with respiratory distress syndrome. Avtoref. diss. ... k.m.n. Samara, 2009; 32.)
9. *Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е.* Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М: ГЭОТАР-Медиа 1998; 104–107. (Grizunov Yu.A., Dobrecov G.E. Measurements parameters of ECA and of TCA on the analyzer AKL-01. Moscow: GEOTAR-Media 1998; 104–107.)

Поступила 19.11.15