

На правах рукописи



Абакарова Диана Арсеновна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ
ПЕРИОДЕ**

3.1.21. – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации **Чистякова Гузель Нуровна**

Официальные оппоненты:

Александрович Юрий Станиславович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО;

Никитина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неонатологии, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зашита диссертации состоится «14» апреля 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт–Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «___» 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

Актуальность темы исследования и степень ее разработки

Критические состояния в неонатологии характеризуются тяжелыми функциональными расстройствами со стороны органов и систем, требующие частичного или полного протезирования витальных функций у новорожденного ребенка (Голомидов А.В. 2022, Ёрматов А.А., 2022, Серебрякова Е.Н., 2020). Основными факторами риска развития угрожающих жизни состояний в раннем неонатальном периоде являются внутриутробная гипоксия, врожденные инфекции и асфиксия при рождении (Iribarren I, 2022, Соколовская М.А., 2022). Ведущей причиной развития летальных исходов у новорожденных детей различного гестационного возраста из группы neonatal near miss с диагностированной внутриутробной инфекцией и сепсисом является синдром полиорганной недостаточности (СПОН), представляющий собой дисфункцию двух и более органов и систем (Александрович Ю.С., 2023, Голомидов А.В., 2024, НАН Mahmoud, 2023, Kharraf A, 2023).

Существующие в неонатологии шкалы оценки органных нарушений разработаны преимущественно для прогнозирования летальности у недоношенных детей (Sokou R, 2021, Torres-Canchala L, 2023, Yeo KT, 2023).

Органную дисфункцию и риск развития летального исхода у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении оценивают по шкале NEOMOD, которая представляет собой систему оценки тяжести поражения центральной нервной (ЦНС), дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, нарушения свертывающей способности крови, а именно уровень тромбоцитов и изменения кислотно-основного баланса (Janota J., 2001, 2008, Карпова А. Л., 2024). По шкале NEOMOD оценка тяжести поражения ЦНС требует проведения нейросонографии головного мозга для исключения или подтверждения наличия внутрижелудочных кровоизлияний, не учитывая клиническую картину церебральной недостаточности у ребенка в критическом состоянии (Bezirganoglu H., 2023).

Шкала nSOFA, включающая в себя оценку респираторной, кардиоваскулярной и гематологической систем организма, разработана для оценки риска развития летального исхода у недоношенных детей с полиорганной недостаточностью на фоне течения септического процесса (Идрисова, Р.Г., 2022, Wynn J.L., 2017, 2019). Оценка дисфункции ЦНС, которая является крайне необходимой у новорожденных с СПОН, не входит в шкалу nSOFA (Миронов П. И., 2021).

Для оценки стабильности состояния и прогнозирования летальности в процессе перегоспитализации новорожденных детей, которым требуется реанимационная помощь, существуют транспортные шкалы КШОНН (Буштырев В.А., 2005г.) и TRIPS (Lee SK, 2001г.). Чем выше балл по шкалам КШОНН и TRIPS, тем выше риски неблагоприятного исхода в процессе транспортировки ребенка (Ермаченко М.Ф., 2020, Буштырев В.А., 2015, 2017).

При оценке недостаточности кровообращения у детей в критическом состоянии по шкалам КШОНН и TRIPS не учитывается потребность в инотропных и вазопрессорных препаратах с дозировками, позволяющими поддерживать адекватную гемодинамику, что является необходимым у новорожденных с полиорганной недостаточностью (Мухаметшин Ф.Г., 2021).

Совершенствование системы оценки органных нарушений у новорожденных в критическом состоянии, позволяющей объективно, независимо от гестационного возраста, анализировать состояние ребенка, является актуальной проблемой, что и явилось целью нашего исследования.

Цель исследования

Оптимизация диагностики органной дисфункции при критических состояниях у новорожденных в раннем неонатальном периоде на основании определения наиболее информативных клинико-лабораторных критериев.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения раннего неонатального периода у детей различного гестационного возраста, родившихся в критическом состоянии.
2. Выявить наиболее информативные гематологические, биохимические, иммунологические показатели, сопряженные с критическим состоянием у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде.
3. Изучить структуру органной дисфункции по шкалам КШОНН, TRIPS, NEOMOD, nSOFA у новорожденных детей различного гестационного возраста, рожденных в критическом состоянии и определить их ценность в оценке риска и прогнозирования исхода у новорожденных.
4. Определить наиболее информативные критерии оценки тяжести поражения центральной нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем у новорожденных в критическом состоянии и разработать шкалу органной дисфункции.
5. Создать компьютерный программный продукт оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных в критическом состоянии.

Научная новизна

Получены новые данные о нарушении продукции гомоцистеина, MMP-9 и NSE у новорожденных, перенесших критические состояния при рождении. Продемонстрировано снижение уровня MMP-9 в пуповинной крови у детей 28 – 32,6 недель гестационного возраста; повышенное содержание гомоцистеина в пуповинной крови и на 5-7 сутки жизни, снижение концентрации MMP-9 в пуповинной крови и повышение ее уровня к завершению раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных более старшего гестационного возраста (33-36,6 недель); повышение концентрации NSE в пуповинной крови доношенных детей.

Определены наиболее информативные критерии оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных, перенесших критические состояния, вне зависимости от гестационного возраста: тяжесть дыхательной недостаточности (ИВЛ, СРАР), нарушения со стороны центральной нервной системы (атония/арефлексия, гипотонус/гипорефлексия), фракция дотируемого кислорода ($\geq 50\%$, 30 – 49%, $\leq 29\%$), нестабильность гемодинамики (допамин ≥ 5 мкг/кг/мин и/или добутамин ≥ 5 мкг/кг/мин, и/или адреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин или норадреналина $\geq 0,1$ мкг/кг/мин, допамин < 5 мкг/кг/мин или добутамин < 5 мкг/кг/мин), термолабильность ($36,7C^0$ и более, $36,7C^0$ и менее), дефицит оснований (ВЕ более -8,0 ммоль/л, -8,0 - -12,9 ммоль/л и менее -13,0 ммоль/л), уровень лактата (более 6,9 ммоль/л, 4,1 – 6,8 ммоль/л и менее 4,0 ммоль/л).

Разработана шкала оценки тяжести состояния и органной дисфункции ОММ MedNeo у новорожденных детей различного гестационного возраста, находящихся в критическом состоянии.

Впервые на основе шкалы ОММ MedNeo создана компьютерная программа оценки тяжести и органной дисфункции для новорожденных различного гестационного возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены научно-практические данные об особенностях течения раннего неонатального периода, изменениях клинико-лабораторных, иммунологических показателей и о критериях оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных детей в критическом состоянии. Разработана шкала оценки тяжести состояния и органной дисфункции (ОММ MedNeo) у новорожденных различного гестационного возраста. Создана компьютерная программа оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных, находящихся в критическом состоянии на основе разработанной оценочной шкалы ОММ MedNeo.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, базируемая на основах доказательной медицины, системном и комплексном подходе с применением общенаучных и специфических методов, включающих клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные, микробиологические, статистические методы.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 27.10.2021 г. (протокол №14). От всех матерей получено информированное согласие на использование биологического материала в научных целях.

Положения, выносимые на защиту

1. Критические состояния у новорожденных сопровождаются наряду с органной дисфункцией (гипоксически-ишемическое поражение ЦНС тяжелой степени, внутрижелудочковые кровоизлияния, внутриутробная инфекция специфичная для неонатального периода), изменением клинико-лабораторных параметров (гипопротеинемией, гипоальбуминемией, гипербилирубинемией), а также изменением функции эндотелия (гипергомоцистеинемией), иммунологических показателей (MMP-9, NSE) при рождении (пуповинная кровь).
2. Показателей транспортных шкал (КШОНН, TRIPS) и шкал органной дисфункции для недоношенных с ОНМТ при рождении (nSOFA и NEOMOD) недостаточно для оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных детей различного гестационного возраста, находящихся в критическом состоянии.
3. Разработанная шкала ОММ MedNeo имеет более высокую клиническую значимость в сравнении с традиционно используемыми шкалами оценки органной дисфункции, которая не зависит от таких факторов как гестационный возраст и сутки жизни новорожденного.
4. Созданная на основе разработанной оценочной шкалы ОММ MedNeo компьютерная программа позволяет ускорить оценку тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных в критическом состоянии. При 1-2 баллах состояние расценивается как средней степени тяжести, от 3 до 8 баллов – состояние тяжелое, от 9 до 14 баллов – состояние крайне тяжелое, прогноз неблагоприятный.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого Совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, VII Конгрессе акушеров – гинекологов, неонатологов, педиатров, реаниматологов – анестезиологов УФО в дистанционном режиме (Екатеринбург, 2021), VI Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием (Иваново, 2022 г), Всероссийской конференции акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов (Екатеринбург, 2022г), IX Междисциплинарном межрегиональном конгрессе акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и неонатологов УФО (Сургут, 2022г), IX Общероссийском конференц-марафоне (Санкт-Петербург, 2023г) – Диплом 3 степени, XVIII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, (Москва, 2023г), X Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов (Екатеринбург, 2023г), VII Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием (Иваново, 2023г), XI Всероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов, анестезиологов реаниматологов и неонатологов (Екатеринбург, 2024г), Объединенный иммунологический форум (Пушкинские горы, 2024г), Конгресс врачей-акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, службы

пренатальной диагностики и фетальной хирургии УФО (Челябинск, 2024г).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная шкала оценки тяжести состояния новорожденных (ОММ MedNeo) внедрена в практическую работу отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (Екатеринбург). Материалы диссертационного исследования используются в педагогическом процессе для обучения ординаторов и слушателей циклов повышения квалификации на базе ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ.

Личный вклад автора

Основная идея, планирование научной работы, цели и задачи, выбор методологии и формирование общей концепции диссертации разрабатывались совместно с научным руководителем д.м.н., профессором, з.д.н. РФ Г.Н. Чистяковой.

Автор провел анализ отечественной и зарубежной литературы об особенностях течения критических состояний у новорожденных и о существующих на сегодняшний день оценочных неонатальных шкалах. Для разработки базы данных, включающей в себя особенности материнского анамнеза, информацию о состоянии ребенка при рождении, показатели лабораторных и инструментальных исследований, автором осуществлялся сбор клинической информации. Соискатель принимал участие в оказании реанимационной помощи новорожденным детям, проводил оценку состояния новорожденных, обрабатывал медицинскую информацию, интерпретировал полученные данные, занимался написанием и оформлением рукописи диссертации и автореферата, представлял результаты исследования в публикациях и в виде докладов на конгрессах и конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 публикаций в изданиях из перечня ВАК, в том числе 2 публикации в научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, получена 1 приоритетная справка на изобретение (Приоритетная справка №2024126500 на изобретение. Способ оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных, дата регистрации 10.09.2024г).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего в себя 164 источника в том числе 49 иностранных. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 33 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения задач работы выполнена в два этапа.

На первом этапе проведено проспективное когортное исследование 139 обменных карт беременных женщин, историй родов, развития и заболеваний новорожденных, рожденных в сроке гестации от 28 до 42 недель в период с 2020 по 2024 год. Анализ антропометрических показателей с учетом гестационного возраста (ГВ) выполнялся с использованием графиков роста Фентона. Оценка физической и нервно-мышечной зрелости новорожденных проводилась по шкале Балларда. Тяжесть состояния детей в первые сутки жизни оценивали по шкалам КШОНН, TRIPS, nSOFA и NEOMOD.

В зависимости от массы тела при рождении, ГВ и оценки по шкале Апгар на 5-й минуте были сформированы основные и группы сравнения. В основные группы вошли

дети, находящиеся в критическом состоянии, с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте 6 баллов и менее, потребовавшие проведения ИВЛ более 72 часов:

1А группа – новорожденные с массой тела при рождении 1000 - 1750 г., ГВ 28-32,6 недель, (n=24);

2А группа – новорожденные с массой тела при рождении 1750 - 2500 г., ГВ 33 – 36,6 недель, (n=20);

3А группа – новорожденные с массой тела при рождении 2500 г и более, ГВ 37 и более недель, (n=20).

В группы сравнения включены дети с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте 7 и более баллов, потребовавшие проведения ИВЛ менее 72 часов:

1Б группа – новорожденные с массой тела при рождении 1000 - 1750 г., ГВ 28-32,6 недель, (n=26);

2Б группа – новорожденные с массой тела при рождении 1750 - 2500 г., ГВ 33 – 36,6 недель, (n=26);

3Б группа – новорожденные с массой тела при рождении 2500 г и более, ГВ 37 и более недель, (n=23).

Критерии включения в основную группу: новорожденные из группы neonatal near miss (критерии ВОЗ, 2014г., Mukwevo 2007 г.), потребовавшие проведения реанимационных мероприятий в операционно – родовом блоке и в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Критерии невключения: врожденные пороки развития, хромосомные и генетические заболевания, многоплодная беременность, экстремально низкая масса тела при рождении, дети с синдромом задержки развития плода. Критерии исключения: летальный исход.

Для определения общих предикторов критических состояний у новорожденных различного ГВ на втором этапе проведено проспективное рандомизированное исследование 120 новорожденных детей первого этапа. Методом копи-пара были сформированы две группы детей: 4А группу составили новорожденные, находящиеся в критическом состоянии при рождении ГВ 28-42 недели (n=60), в 4Б группу вошли дети, рожденные в стабильном состоянии ГВ 28-42 недели (n=60).

Рентгенологические и ультразвуковые методы исследования, оценка гематологических, биохимических и показателей газового гомеостаза проводилась на 1-е, 5-7-е сутки жизни.

Исследование иммунологических показателей проводилось в пуповинной крови и на 5-7-е сутки жизни.

Гематологические исследования проводили на анализаторе «ABX Micros 60-OT18» (Франция), биохимические – с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) и тест-наборов фирмы «Cormey» (Польша), показателей газов крови и кислотно-основного состояния – автоматической системы определения ионного и газового состава крови «RAPIDpoint 500» производства фирмы «Siemens» (Германия).

Исследования органов грудной клетки новорожденных осуществлялось при использовании рентгенологического аппарата TMXR+ (США), а также цифрового передвижного диагностического аппарата Samsung GM85 с принадлежностями (Корея).

Ультразвуковые. Нейросонография, сканирование сосудов головного мозга в режимах цветового и импульсного сканирования и эхокардиография проводились с помощью аппаратов LOGIQ e (GE Medical Systems (China) Co., LTD) и «PHILIPS HD 15» («Филипс Ультрасаунд, Инк.», США).

Методом иммуноферментного анализа оценивали уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL6, IL-8), с помощью тест-систем «ВекторБест (Россия); содержание нейропротективной енолазы (NSE), белка S-100, матриксной металлопротеиназы MMP-9 с использованием продукции компаний R&D Systems (США). Содержание гомоцистеина

определяли с помощью наборов фирмы «Axis-Shield» (Великобритания). Оценку результатов исследования проводили на иммуноферментном микропланшетном фотометре «ImmunoChem-2100» фирмы "High Technology Inc.", США.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакетов Microsoft Excel 7.0 для Windows 10 и IBM SPSS Statistics 22, а также Statistica 12.0 на базе ИПЭ УрО РАН (руководитель д.ф.-м.н., главный научный сотрудник лаборатории биостатистики Вараксин А.Н.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Характеристика новорожденных детей, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде – первый этап исследования

По данным проведенного исследования в структуре экстрагенитальной патологии у женщин, родивших детей в критическом состоянии в сроке 33-36,6 недель гестации статистически значимо превалировали заболевания сердечно-сосудистой системы (70% против 30,8% в 2Б группе, $p=0,008$). Течение беременности у матерей новорожденных из 1Б группы достоверно чаще осложнялось развитием хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) различной степени тяжести (80,7% против 45,8% из 1А группы, $p=0,010$). Согласно результатам микробиологического исследования у матерей доношенных детей из основной 3А группы достоверно чаще в посеве отделяемого из цервикального канала определялась *Escherichia coli* (25% против 0% в 3Б группе, $p=0,009$).

По результатам клинической оценки состояния новорожденных детей по шкале Апгар выявлено, что тяжелая асфиксия при рождении встречалась от 40 до 85% случаев в основных группах и преобладала у доношенных рожденных в критическом состоянии. Средняя и умеренная асфиксия регистрировалась, в среднем, у 72,5% новорожденных в исследуемых группах (рисунок 1)

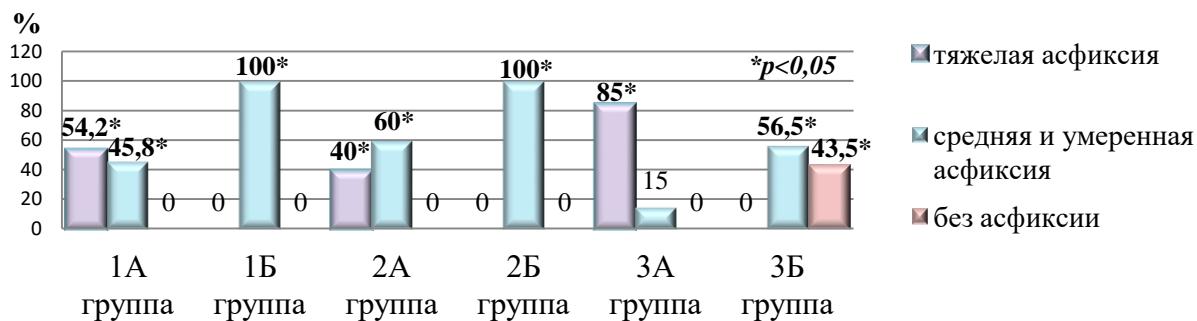


Рисунок 1 – Распространенность асфиксии различной степени тяжести в исследуемых группах, %

По данным газов крови и КОС в 1 сутки жизни у 67% новорожденных в 1Б группе сравнения значимо чаще диагностировался респираторный ацидоз ($p=0,003$), характеризующийся снижением показателей pH и повышением парциального давления углекислого газа. В 2А группе у 40% детей ГВ 33-36,6 недель в критическом состоянии определялся компенсированный метаболический ацидоз (снижение бикарбонатов и дефицит оснований, $p=0,022$). У 70% доношенных новорожденных в 3А группе регистрировался декомпенсированный лактат-ацидоз, который характеризуется снижением уровня pH ($p=0,006$), уменьшением концентрации бикарбоната (HCO_3), дефицитом оснований (BE) и повышением уровня лактата, отражая тяжесть перенесенной асфиксии при рождении ($p<0,001$). К 5-7 суткам жизни у недоношенных детей 1А (62,5%), 1Б (42,3%) и 2А (40%) групп отмечался дыхательный ацидоз.

Проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в операционно-родовом блоке через лицевую маску и эндотрахеальную трубку достоверно чаще требовалось новорожденным из основных групп ($p<0,001$). Потребность в неинвазивной

респираторной поддержке методом СРАР статистически значимо чаще преобладала у детей из групп сравнения ($p<0,05$).

Респираторный дистресс синдром на фоне недоношенности, врожденная пневмония и тяжелая асфиксия при рождении у доношенных новорожденных стали основными причинами перевода новорожденных на ИВЛ в условиях родильного блока. Прогрессирование дыхательной недостаточности, выраженная кислородная зависимость и неадекватная оксигенация на традиционной ИВЛ стали причинами перевода новорожденных детей из основных группы (25%, 15% и 10%) на высокочастотную осцилляторную искусственную вентиляцию легких (ВЧО ИВЛ).

Учитывая гестационный возраст, потребность в респираторной поддержке, наличие кислородной зависимости и респираторного дистресс синдрома, недоношенные новорожденные ГВ 28-36,6 недель в 1А, 1Б и 2А группах получили сурфактант методом INSURE и LISA в операционно-родовом блоке, согласно клиническим рекомендациям ($p<0,001$). Повторное введение сурфактанта в ОРИТН, в связи с сохраняющейся дыхательной недостаточностью, нарастающей кислородной зависимостью, требовалось в среднем 14% недоношенных детей из 1А, 1Б и 2А групп (рисунок 2).

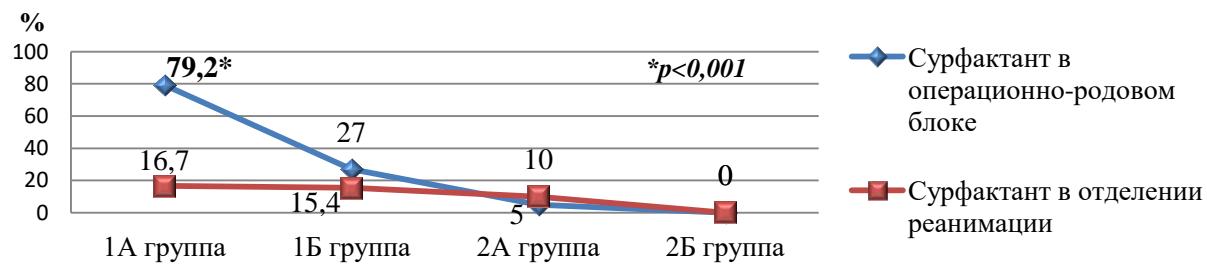


Рисунок 2 – Терапия сурфактантом у недоношенных новорожденных в исследуемых группах, %

При оценке длительности респираторной терапии отмечено, что в 1А группе потребность в ИВЛ у новорожденных сохранялась в течение $8,15\pm9,47$ дней, в 1Б группе сравнения – $2,44\pm0,48$ дня ($p=0,013$). Среднее количество дней на ВЧО ИВЛ у детей ГВ 28-32,6 недель в критическом состоянии составило $8,58\pm10,73$ суток, а в 1Б группе сравнения – $2,55\pm0,35$ дня ($p=0,567$). В 2А группе новорожденные находились на традиционной ИВЛ в течение $3,47\pm3,98$ суток, а на ВЧО ИВЛ - $1,20\pm3,2$ дня ($p<0,001$). В 3А и 3Б группах длительность ИВЛ составила $5,07\pm5,39$ и $2,6\pm0,14$ дней соответственно ($p>0,05$). Длительная неинвазивная респираторная терапия методом СРАР статистически значимо чаще регистрировалась в 3Б группе сравнения и составила $23,5\pm17,9$ часов, против $0,25\pm0,21$ часов в 3А группе ($p=0,013$) (рисунок 3).

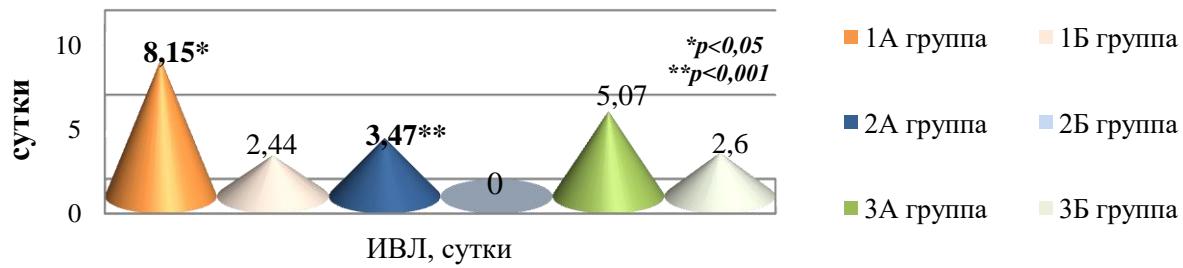


Рисунок 3 – Длительность респираторной терапии у новорожденных в критическом состоянии.

Тяжесть поражения ЦНС у новорожденных в критическом состоянии клинически проявлялась мышечной гипотонией и снижением рефлексов или отсутствием тонуса и рефлексов. Атония и арефлексия статистически значимо чаще регистрировались у

доношенных и недоношенных детей из основных групп, в среднем, в 38% случаев ($p<0,05$). Гипоксически-ишемическая энцефалопатия тяжелой степени превалировала у новорожденных в основных 1А, 2А и 3А группах (83,4%, 65%, 80%; $p<0,001$). Внутрижелудочковые кровоизлияния 2 степени тяжести достоверно часто наблюдались в 1А группе (66,7% против 38,5% в 1Б группе, $p=0,04$). Судорожный синдром регистрировался у каждого второго доношенного ребенка в 3А группе (50% против 4,3% в 3Б группе, $p<0,001$) и у 33,3% детей в 1А группе ($p<0,05$).

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы показала, что в 1А группе, у недоношенных ГВ 28-32,6 недель, находящихся в критическом состоянии, статистически значимо чаще регистрировалась тахикардия в первые сутки жизни ($p=0,002$). У доношенных новорожденных основной 3А группы ЧСС значимо отличалась от таковой у детей из группы сравнения, что связано с проведением управляемой терапевтической гипотермии (Буров А.А. и соавт., 2019), на фоне которой у пациентов наблюдаются эпизоды синусовой брадикардии ($p=0,03$). Показатели систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в группах не различались. У 12,5% недоношенных новорожденных в критическом состоянии ГВ 28-32,6 недель при определении артериального давления (АД) наблюдались случаи артериальной гипотензии, при которой уровень среднего АД был ниже 30 мм. рт. ст.(Крючко Д.С., 2019) (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления у новорожденных в критическом состоянии, $M\pm SD$

| Параметры | 1А группа, n=24 | 1Б группа, n=26 | 2А группа, n=20 | 2Б группа, n=26 | 3А группа, n=20 | 3Б группа, n=23 |
|-----------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| ЧСС, уд/мин | 164,3±25,5* | 143,5±20,4 | 149,1±19,3 | 141,8±13,5 | 129,9±22,5* | 144,4±10 |
| САД, мм.рт.ст. | 57,9±11,4 | 57,9±12,1 | 65,5±11,5 | 66,6±7,15 | 70,4±16,7 | 70,2±4,6 |
| ДАД, мм.рт.ст. | 28,4±11,9 | 30,2±12,3 | 35±9,2 | 37,2±8,5 | 39,1±13,1 | 38,6±4,8 |
| Среднее АД, мм.рт.ст. | 43,2±11,2 | 44,1±11,7 | 50,3±9,5 | 51,9±7,1 | 54,7±13,8 | 54,4±4,5 |

Примечание: * $p<0,05$ между группами

В основных группах новорожденные, находящиеся в критическом состоянии при рождении, получали инотропную и вазопрессорную поддержку 4% допамином в дозе от 5 до 15 мкг/кг/мин и 1,25% добутамином – от 5 до 10 мкг/кг/мин в связи с нестабильностью гемодинамики, сниженной сократительной способностью миокарда по данным эхокардиографии. В 1А группе 62,5% новорожденных потребовали инфузию 4% допамина, а комбинацию вазопрессорных препаратов получили 16,7% детей. В 2А группе инфузия 4% допамина проводилась 34,6% пациентов, назначения 1,25% добутамина в этой когорте детей не потребовалось. Внутривенную инфузию адреналина в дозе 0,1 – 0,3 мкг/кг/мин потребовали 16,7%, 5% и 15% новорожденных в 1А, 2А и 3А группах. У доношенных в критическом состоянии инотропную поддержку 4% допамином получили 75% детей, что связано с перенесенной тяжелой асфикссией при рождении, повлекшей за собой развитие гемодинамических нарушений.

При контроле термометрии в 1А группе у новорожденных ГВ 28-32,6 недель в первые сутки жизни достоверно чаще температура тела была выше и составила, в среднем $37,1\pm0,8^{\circ}\text{C}$ ($p=0,0018$). У недоношенных детей более старшего ГВ температура тела в группах не различалась. В 3А группе у доношенных пациентов температура тела была статистически значимо ниже, составляя $35,4\pm1,3^{\circ}\text{C}$ ($p<0,001$), что связано с проведением управляемой терапевтической гипотермии новорожденным с тяжелой асфикссией при рождении согласно клиническим рекомендациям.

По данным результатов общего анализа крови в 1 сутки жизни, выявлено, что у недоношенных новорожденных ГВ 33-36,6 недель из 2А группы достоверно чаще

регистрировались снижение уровня сегментоядерных нейтрофилов ($p=0,041$) и статистически значимое повышение относительного числа лимфоцитов ($p=0,013$).

К завершению раннего неонatalного периода в возрасте 5-7 суток жизни, у новорожденных, перенесших критические состояния, ГВ 28-32,6 недель достоверно чаще наблюдались случаи лейкоцитоза ($p=0,020$), повышение уровня сегментоядерных нейтрофилов ($p=0,001$) и снижение лимфоцитов ($p=0,017$). Уменьшение относительного числа моноцитов статистически значимо чаще наблюдалось у доношенных детей в основной 3А группе ($p=0,038$).

По данным биохимического анализа крови в 1 сутки жизни у детей, перенесших критические состояния, ГВ 28-32,6 недель достоверно чаще отмечались гипопротеинемия, гипоальбуминемия и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) ($p<0,05$) (рисунок 4).

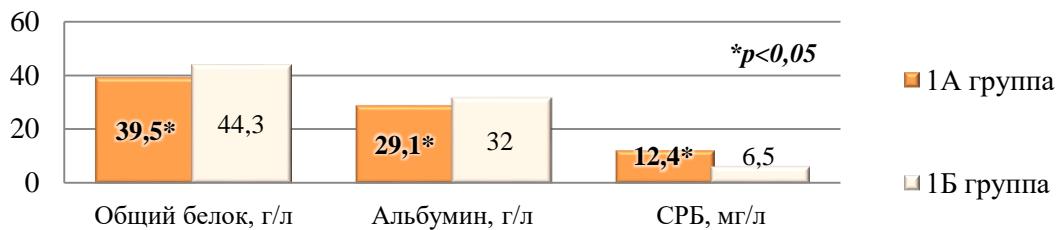


Рисунок 4 – Показатели биохимического анализа крови в 1 сутки жизни у недоношенных новорожденных ГВ 28-32,6 недель, перенесших критические состояния при рождении.

К 5-7 суткам жизни снижение уровня альбумина и повышение общего билирубина за счет его непрямой фракции выявлены у новорожденных ГВ 28-32,6 недель из 1Б группы сравнения. Повышение уровня СРБ в этот период обнаружены в основных группах, что в очередной раз доказывает тяжесть инфекционных осложнений и их длительное течение у детей в критическом состоянии (рисунок 5).

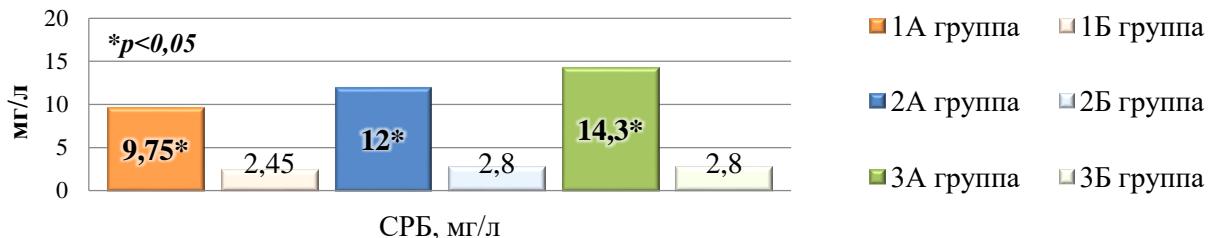


Рисунок 5 – Результаты исследования уровня СРБ у новорожденных в исследуемых группах на 5-7 сутки жизни.

По результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки в 1 сутки жизни врожденная пневмония регистрировалась у каждого четвертого доношенного ребенка из 3А группы и у недоношенных детей ГВ 28-36,6 недель от 8,3% до 15% случаев.

Более 90% новорожденных в основных группах получили стартовую антибактериальную терапию в связи с выявленными воспалительными изменениями по данным лабораторных исследований. Ротация антибактериальной терапии на препараты группы резерва, по причине нарастания воспалительных изменений в анализах крови, развития отрицательной или отсутствия положительной динамики в состоянии пациентов потребовалась, в среднем, в 37,7% случаев в 1А, 2А, 3А группах (58%, 40%, 10%). Данные лабораторных показателей и клиническая картина стали основными предикторами в назначении антибактериальной терапии у детей в критическом состоянии. Результаты рентгенологического метода исследований оказались малоинформативными.

При изучении иммунологических показателей, гипергомоцистеинемия ($>10,0$ мкмоль/л) наблюдалась практически у всех обследованных детей, статистически значимо чаще встречалась у недоношенных новорожденных 2Б группы ($p<0,001$) (рисунок 6). В

сравнении с 2А группой, в 2Б группе преобладали случаи ХФПН (46,2% против 30%) и НМПК (30,8% против 20%), развитие которых и провоцирует гипергомоцистеинемию (Беспалова О.Н. и соавт., 2023).

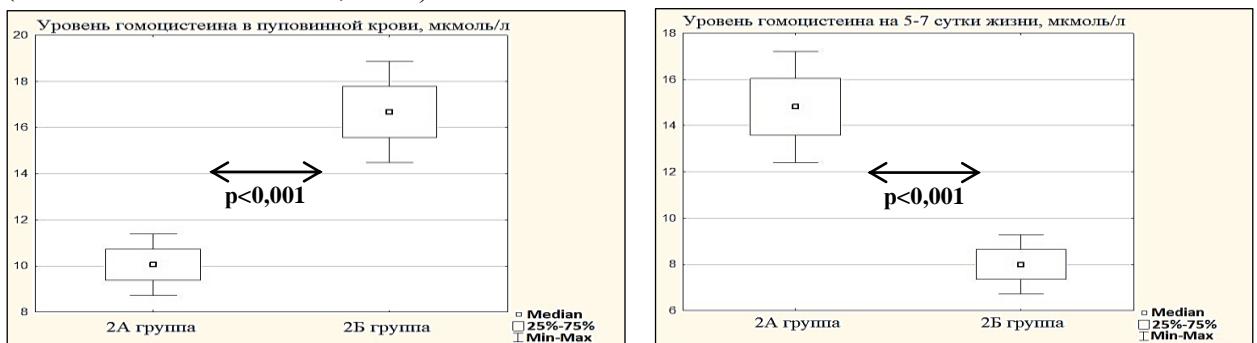


Рисунок 6 – Динамика изменения уровня гомоцистеина у новорожденных в 2А и 2Б группах, М [Q1-Q3].

К завершению раннего неонатального периода наблюдалось повышение уровня гомоцистеина в 2А группе и его снижение в 2Б группе (14,62[12,32;17,35] против 8,68[6,64;9,17], $p < 0,001$).

При исследовании цитокинов, содержание TNF- α , белка S100 и интерлейкина-8 (IL-8) в пуповинной крови и на 5-7 сутки жизни у новорожденных в основных 1А, 2А и 3А группах не различалось.

У доношенных детей, находящихся в критическом состоянии, содержание NSE в пуповинной крови было статистически значимо выше ($p < 0,001$) (рисунок 7).

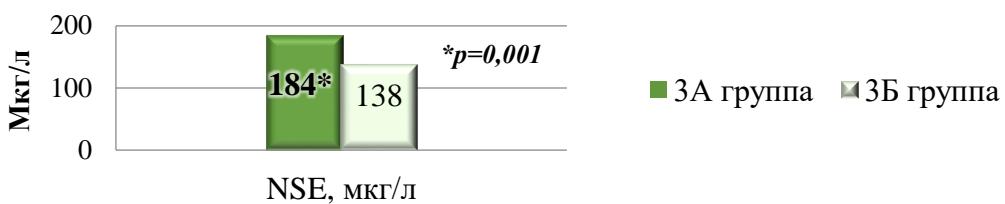


Рисунок 7 – Уровень NSE в пуповинной крови у доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

Уровень IL-6 у недоношенных ГВ 33-36,6 недель, перенесших критические состояния, статистически значимо превышал показатели 2Б группы сравнения в 1 сутки жизни ($p=0,019$).

Концентрация MMP-9 в пуповинной крови была значимо снижена у недоношенных детей из основных 1А ($p=0,025$) и 2А ($p < 0,001$) групп. К концу раннего неонатального периода у новорожденных в критическом состоянии ГВ 33-36,6 недель уровень MMP-9 достоверно превышал показатели группы сравнения (718,62[625,12; 1030,81] против 236,7[407; 547,38], $p=0,043$) (рисунок 8).

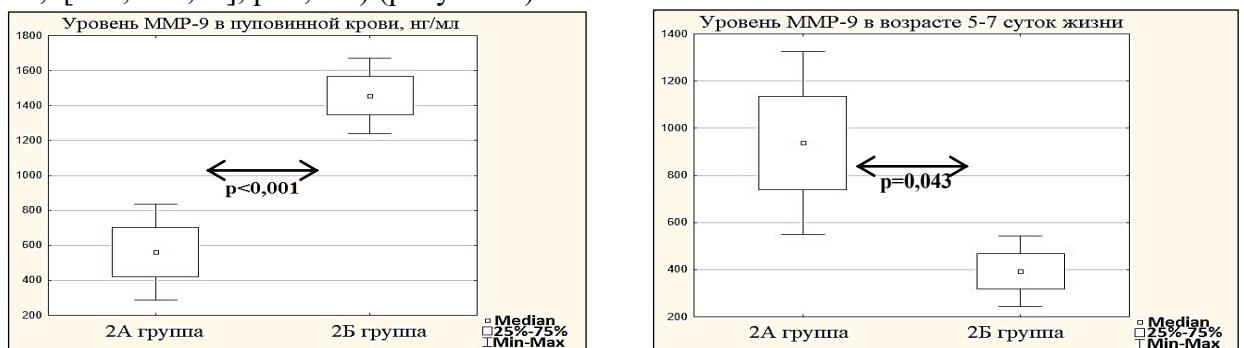


Рисунок 8 - Динамика изменения уровня MMP-9 у новорожденных в 2А и 2Б группах, М [Q1-Q3]

Оценка состояния новорожденных по шкалам

При поступлении в отделение реанимации состояние всех новорожденных, включенных в исследование, оценивалось по шкалам КШОНН, TRIPS, NEOMOD и nSOFA.

По данным шкалы КШОНН в 1 сутки жизни состояние средней степени тяжести достоверно чаще регистрировалось у доношенных детей из 3Б группы (69,5%, $p<0,05$). Тяжелое состояние по КШОНН определялось у каждого пятого недоношенного ребенка ГВ 28-32,6 недель из основной группы (20,8%, $p<0,05$) и очень тяжелое состояние по данным КШОНН имел практически каждый второй доношенный ребенок из 3А группы (45%, $p<0,05$). Максимальное количество баллов, соответствующее крайне тяжелому состоянию, определялось у новорожденных детей в основных группах и в единичных случаях в 1Б и 3Б группах сравнения, $p>0,05$ (рисунок 9).

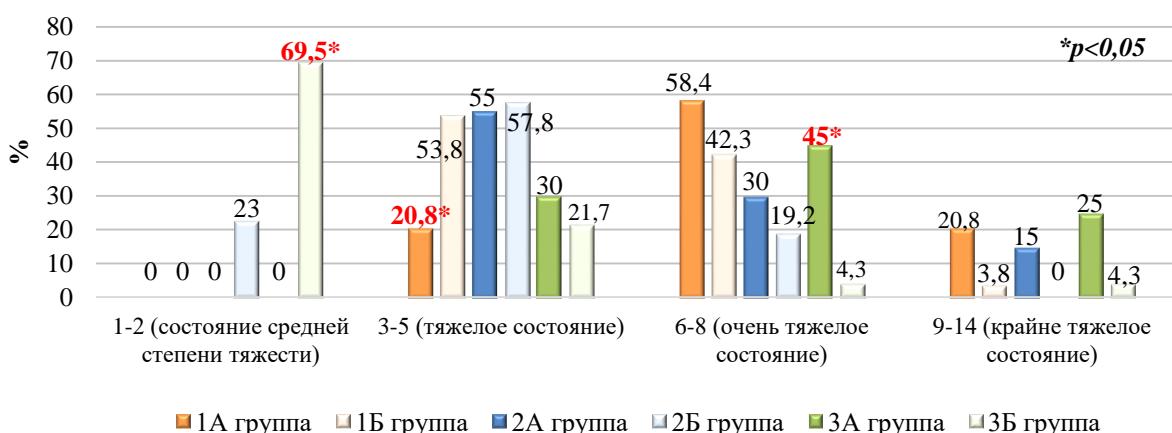


Рисунок 9 – Результаты оценки степени тяжести состояния новорожденных в критическом состоянии по шкале КШОНН в 1 сутки жизни, %.

В 96,2% и 91,3% наблюдений новорожденные в 2Б и 3Б группах сравнения при поступлении, оцененные по шкале TRIPS, имели до 10 баллов и только в 1Б группе у 65,4% детей, регистрировалось 11-20 баллов. В 2А группе 40% детей, согласно полученным результатам оценки по шкале TRIPS, при поступлении имели 21-30 баллов ($p<0,05$). Максимальное количество баллов (31-40) по шкале TRIPS достоверно чаще регистрировалось у новорожденных, перенесших критические состояния ГВ 28-32,6 недель и 37-42 недели (33,3% и 55%; $p_{1A-1B}=0,001$; $p_{3A-3B}<0,001$) (рисунок 10).

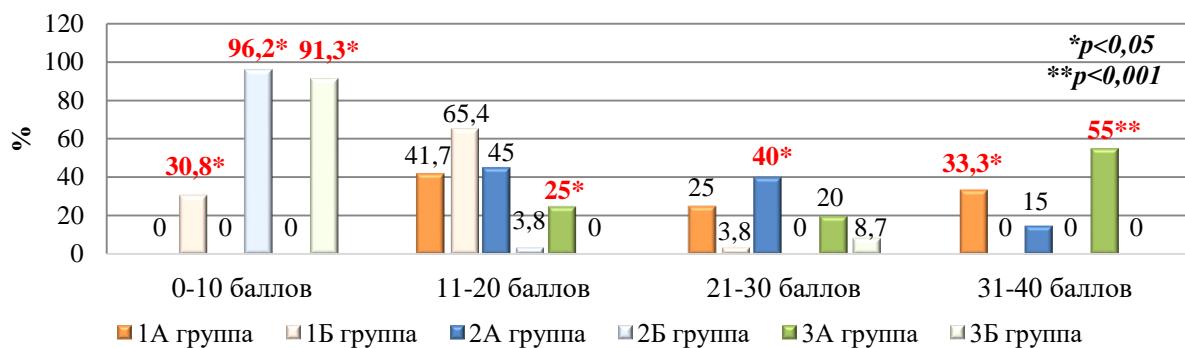


Рисунок 10 – Результаты оценки состояния недоношенных и доношенных новорожденных по шкале TRIPS, %.

Оценка состояния новорожденных по шкале nSOFA не показала значимых различий между группами. Максимальное количество баллов (11-15 баллов) в 1 сутки зарегистрировано в 1А и 2А группах у 12,5% и 5% новорожденных при поступлении.

По шкале NEOMOD состояние более 70% новорожденных во всех группах расценивалось в 1 сутки жизни на 0-4 балла ($p_{3A-3B}=0,006$). От 5 до 9 баллов при поступлении в ОРИТН имели дети из 1А, 1Б, 2А и 3А групп (25%, 11,5%, 10% и 30%).

Сравнительный анализ результатов оценки тяжести состояния новорожденных по транспортным шкалам КШОНН и TRIPS показал, что в основных группах у детей в критическом состоянии средний балл был достоверно выше, чем у пациентов в группах сравнения. По шкалам органной дисфункции nSOFA и NEOMOD установлено, что у недоношенных из 1А и 1Б групп средний балл не отличался, а у детей более старшего ГВ средняя оценка статистически значимо превышала показатели группы сравнения (рисунок 11).

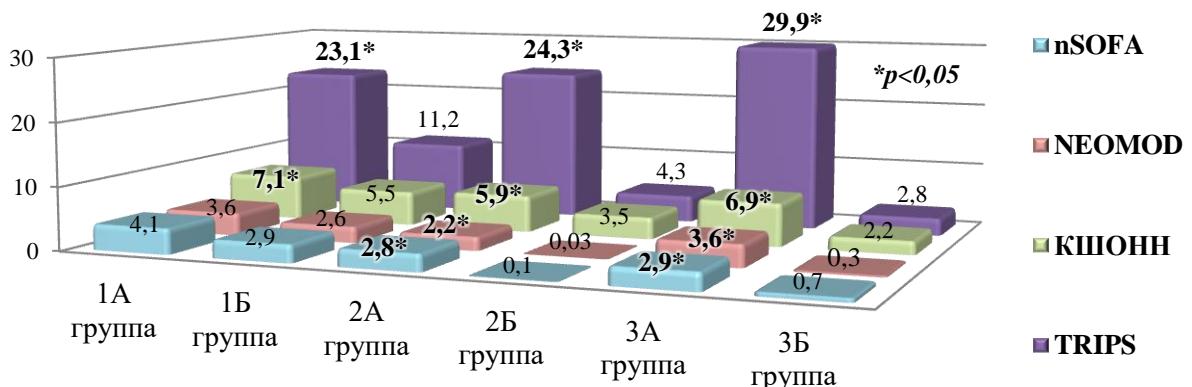


Рисунок 11 - Оценка состояния новорожденных в исследуемых группах по шкалам TRIPS, КШОНН, nSOFA и NEOMOD в 1 сутки.

Определение предикторов критических состояний у новорожденных различного гестационного возраста – второй этап исследования

Для определения наиболее информативных признаков, характеризующих критические состояния, методом копи-пара были сформированы две группы новорожденных: в 4А группу вошли дети (n=60), находящиеся в критическом состоянии с рождения ГВ 28-42 недели, 4Б группу составили новорожденные (n=60), рожденные в стабильном состоянии ГВ 28-42 недели. По ГВ и антропометрическим показателям группы были сопоставимы.

Установлено, что у новорожденных в критическом состоянии, фракция дотируемого кислорода и уровень лактата, по данным КОС статистически значимо чаще превышали показатели 4Б группы, а дефицит оснований (BE) у новорожденных 4А группы был достоверно ниже (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты определения наиболее информативных критериев критических состояний у новорожденных.

| Клинико-лабораторные параметры | 4А группа, n=60 | 4Б группа, n=60 | p |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| | $\bar{x} \pm SD$ (ДИ) | | |
| Фракция дотируемого кислорода, % | 45,1±23,3(39; 51,3) | 31,5±11(28,4; 34,5) | <0,001 |
| Лактат, ммоль/л | 5,3±4,0 (4,2; 6,3) | 3,3±3,5 (2,3; 4,2) | 0,006 |
| Дефицит оснований (BE), ммоль/л | -7,5±5,8 (-9,0; -6,0) | -4,9±3,3 (-5,9; -4,1) | 0,005 |

Среди качественных признаков наиболее информативными предикторами течения критических состояний у новорожденных из 4А группы явились церебральная и дыхательная недостаточность, потребовавшая проведения инвазивной респираторной терапии; нарушения гемодинамики и потребность в назначении инотропных и вазопрессорных препаратах в различных дозировках для поддержания адекватного АД, а также нарушения КОС (дефицит оснований более -13,0 ммоль/л и повышение уровня

лактата более 6,9 ммоль/л). Со стороны ЦНС значимо чаще у новорожденных из 4А группы регистрировались мышечная атония и арефлексия. Тяжесть респираторного статуса у детей в критическом состоянии выражалась потребностью в проведении ИВЛ и ВЧИВЛ. Нарушения терморегуляции в виде гипо- и гипертермии значимо превалировали у новорожденных из 4А группы. Нестабильность гемодинамики, которая выражалась артериальной гипотонией и снижением сократительной способности миокарда у пациентов в критическом состоянии, достоверно чаще являлась показанием для назначения 4% допамина и адреналина в первые сутки жизни (таблица 3).

Таблица 3 – Анализ информативности предикторов критических состояний у новорожденных.

| Параметры | 4А группа, n=60 | | 4Б группа, n=60 | | χ^2 | р | ОШ | 95% ДИ | |
|--|--------------------|------|--------------------|------|----------|--------------|--------|--------|---------|
| | Абс. | % | Абс. | % | | | | | |
| Церебральная недостаточность (мышечная атония, арефлексия) | 26 | 43,3 | 1 | 1,7 | 28,282 | 0,000 | 42,143 | 5,469 | 324,770 |
| Дыхательная недостаточность (ИВЛ) | 58 | 96,7 | 1 | 5,9 | 108,33 | 0,000 | 1711 | 150,98 | 19389,6 |
| Дыхательная недостаточность (ВЧИВЛ) | 11 | 18,3 | 1 | 1,7 | 9,259 | 0,006 | 13,245 | 1,652 | 106,217 |
| Дыхательная недостаточность (BNCPAP) | 2 | 3,3 | 28 | 46,7 | 30,044 | 0,000 | 0,039 | 0,009 | 0,176 |
| Температура тела (37,6°C и более, 36,4°C и менее) | 24 | 40 | 3 | 5 | 21,075 | 0,000 | 12,667 | 3,555 | 45,135 |
| 4% Допамин 4 мкг/кг/мин | 20 | 33,3 | 8 | 13,3 | 6,708 | 0,018 | 3,250 | 1,298 | 8,136 |
| 4% Допамин 5 мкг/кг/мин | 31 | 51,7 | 10 | 16,7 | 16,338 | 0,000 | 5,345 | 2,291 | 12,467 |
| Адреналин | 8 | 13,3 | 0 | 0 | 8,571 | 0,010 | 1,154 | 1,045 | 1,274 |
| Дефицит оснований (ВЕ) – менее - 13 ммоль/л | 8 | 13,3 | 1 | 1,7 | 5,886 | 0,038 | 9,077 | 1,098 | 75,02 |
| ВЕ -8,0 - -12,9 ммоль/л | 10 | 16,7 | 2 | 3,3 | 5,926 | 0,033 | 5,8 | 1,213 | 27,728 |
| Лактат более 6,9 ммоль/л | 14 | 23,3 | 1 | 1,7 | 12,876 | 0,001 | 17,957 | 2,277 | 141,601 |
| Лактат 4,1-6,8 ммоль/л | 14 | 23,3 | 2 | 3,3 | 10,385 | 0,003 | 8,826 | 1,909 | 40,813 |

Для проверки выявленных информативных критериев оценки тяжести органной дисфункции у новорожденных в критическом состоянии, проведен однофакторный дисперсионный анализ.

Выявлено, что из 29 детей на неинвазивной респираторной терапии (СРАР) 3 ребенка имели СПОН (доля со СПОН = 10,34%). При потребности в проведении ИВЛ, доля детей с СПОН составила 75% (45 детей). Прогрессирование дыхательной недостаточности у новорожденных в критическом состоянии сопровождалось нарастанием фракции дотации кислорода ($\text{FiO}_2 \geq 50\%$), где доля детей с СПОН составила 93,75% (15 детей). Графики указывают на «тесную» связь ИВЛ/СРАР и $\text{FiO}_2 \geq 50\%$ с возможностью развития и прогрессирования СПОН (рисунок 12).

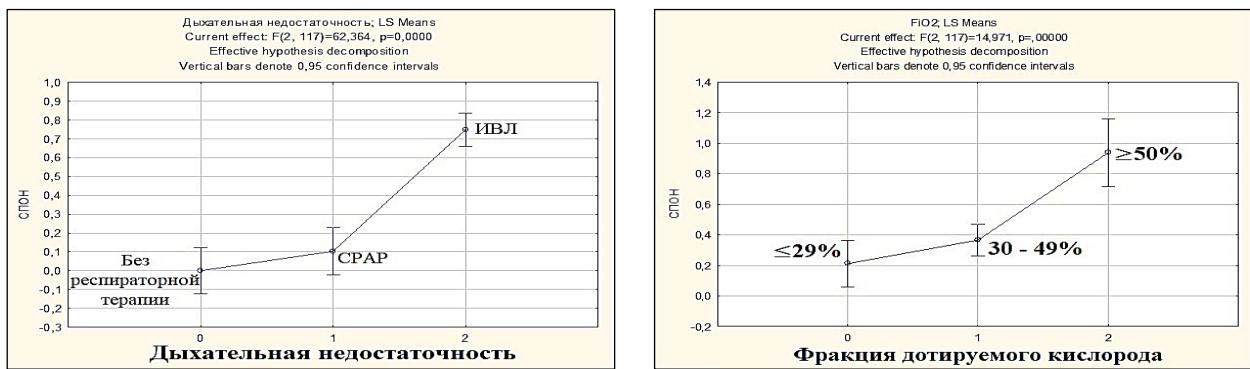


Рисунок 12 – Однофакторный дисперсионный анализ влияния ИВЛ/СРАР и $\text{FiO}_2 \geq 50\%$ на частоту развития СПОН у новорожденных в критическом состоянии.

Со стороны ЦНС у 29,87% пациентов с органной дисфункцией отмечались мышечная гипотония и гипорефлексия, а у 96% детей - отсутствие тонуса в мышцах и арефлексия. При оценке состояния сердечно-сосудистой системы, потребность в назначении 4% допамина в дозе ≥ 5 мкг/кг/мин и/или адреналина регистрировалась у 94,11% (16/17) новорожденных с СПОН (рисунок 13).



Рисунок 13 – Однофакторный дисперсионный анализ влияния тяжести поражения ЦНС и гемодинамической нестабильности на частоту развития СПОН у новорожденных в критическом состоянии.

При анализе оценки связи между течением СПОН и нарушениями терморегуляции у 77% (20/26) новорожденных детей с органной дисфункцией наблюдались эпизоды подъема или снижения температуры тела в первые сутки жизни (рисунок 14).

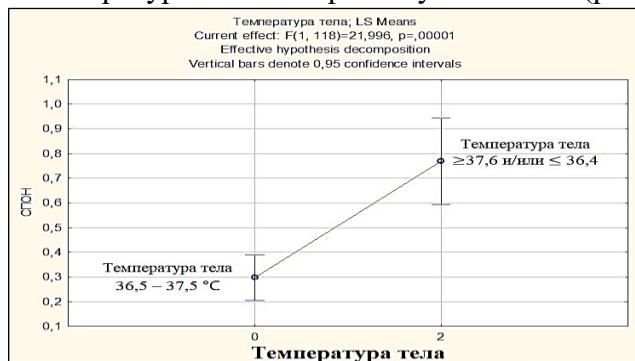


Рисунок 14 – Однофакторный дисперсионный анализ влияния нарушения терморегуляции на частоту развития СПОН у новорожденных в критическом состоянии.

Дефицит оснований (ВЕ) -13,0 ммоль/л и более регистрировался у 88% (8/9) пациентов с СПОН, а повышение лактата более 6,9 ммоль/л отмечалось у 86,66% (13/15) новорожденных с органными нарушениями. Показатели КОС продемонстрировали

«тесную» связь с тяжестью органной дисфункции и прогрессированием СПОН у детей в критическом состоянии (рисунок 15).

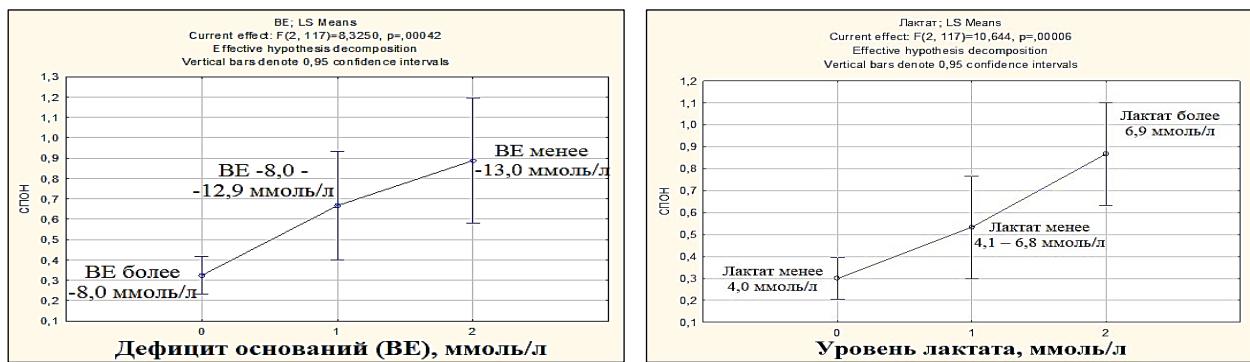


Рисунок 15 – Однофакторный дисперсионный анализ влияния показателей ВЕ (дефицит оснований) и лактата на частоту развития СПОН у новорожденных в критическом состоянии.

ОММ MedNeo – шкала оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных в критическом состоянии

На основании проведенных исследований и однофакторного дисперсионного анализа нами была разработана шкала ОММ MedNeo для оценки тяжести состояния новорожденных различного гестационного возраста с органной дисфункцией, находящихся в критическом состоянии, позволяющая оценить тяжесть дыхательной недостаточности, фракцию дотируемого кислорода, выраженность неврологических расстройств, нарушения гемодинамики и терморегуляции, дефицит оснований и уровень лактата. Максимальная оценка по каждой из систем составляла 2 балла, минимальная – 0 баллов. Максимальная сумма баллов по шкале – 14 баллов. Суммарно 1-2 балла соответствовали состоянию средней степени тяжести, 3-8 баллов – тяжелому и 9-14 баллов – крайне тяжелому состоянию (таблица 4).

Таблица 4 – Шкала оценки тяжести состояния и органной дисфункции новорожденных (ОММ MedNeo).

| Критерии | Показатели | Баллы |
|-------------------------------|--|-------|
| Дыхательная система | ИВЛ | 2 |
| | СРАР | 1 |
| | Без респираторной терапии | 0 |
| Фракция кислорода | >50% | 2 |
| | 30 – 49% | 1 |
| | ≤29% | 0 |
| Центральная нервная система | Мышечная атония/арефлексия | 2 |
| | Мышечная гипотония/гипорефлексия | 1 |
| | Мышечная нормотония/норморефлексия | 0 |
| Гемодинамическая стабильность | Допамин ≥5 мкг/кг/мин и/или Добутамин ≥5 мкг/кг/мин Адреналин ≥0,1 мкг/кг/мин или Норадреналин ≥0,1 мкг/кг/мин | 2 |
| | Допамин <5 мкг/кг/мин или Добутамин <5 мкг/кг/мин | 1 |
| | Не требует | 0 |
| | 37,6 и более | 2 |
| | 36,4 и менее | 2 |
| Температура тела | 36,5-37,5 | 0 |
| | Менее -13,0 ммоль/л | 2 |
| | -8,0 - -12,9 ммоль/л | 1 |
| ВЕ (дефицит оснований) | Более -8,0 ммоль/л | 0 |

Продолжение таблицы 4

| | | |
|-----------------|-------------------------|---|
| Уровень лактата | Более 6,9 ммоль/л | 2 |
| | Менее 4,1 – 6,8 ммоль/л | 1 |
| | Менее 4,0 ммоль/л | 0 |

Состояния всех новорожденных, включенных в исследование, было оценено по шкале ОММ MedNeo. Крайне тяжелое состояние (9-14 баллов) и СПОН достоверно чаще наблюдались у детей из основной 1А группы и у 7,7% новорожденных из группы сравнения, которые по результатам оценки по шкале ОММ MedNeo находились в крайне тяжелом состоянии с полиорганной недостаточностью, что позволило их перевести в когорту детей, находящихся в критическом состоянии.

Оценка состояния недоношенных новорожденных большего гестационного возраста показала, что 5% детей из 2А группы, имели состояние средней степени тяжести и были переведены в группу сравнения, что позволило пересмотреть тактику лечения и ведения этих пациентов.

По результатам оценки состояния доношенных новорожденных, выявлено, что в 3А группе, куда вошли дети в критическом состоянии, доля пациентов с полиорганной недостаточностью в крайне тяжелом состоянии составила 45% ($p_{3A-3B}<0,001$). Тяжелое состояние регистрировалось у 55% доношенных детей в основной 3А группе ($p_{3A-3B}=0,002$).

Таким образом, оценка по шкале ОММ MedNeo позволяет провести объективную оценку тяжести состояния детей, подтверждая течение критических состояния у новорожденных в основных группах (таблица 5).

Таблица 5 - Результаты оценки новорожденных по шкале ОММ MedNeo, %

| Баллы | 1А группа, n=24 | | 1Б группа, n=26 | | 2А группа, n=20 | | 2Б группа, n=26 | | 3А группа, n=20 | | 3Б группа, n=23 | | p |
|--|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|----|-----------------|------|-----------------|----|-----------------|------|--|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| 1-2 балла (средняя степень тяжести) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 12 | 46,1 | 0 | 0 | 9 | 39,1 | $p_{2A-2B}=0,002$ $p_{3A-3B}=0,001$ |
| 3-8 баллов (тяжелое состояние) | 19 | 79,2 | 24 | 92,3 | 16 | 80 | 12 | 46,1 | 11 | 55 | 2 | 8,7 | $p_{2A-2B}=0,03$ $p_{3A-3B}=0,002$ |
| 9-14 баллов (крайне тяжелое состояние) | 5 | 20,8 | 2 | 7,7 | 3 | 15 | 0 | 0 | 9 | 45 | 0 | 0 | $p_{1A-1B}=0,02$ $p_{3A-3B}<0,001$ |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

При анализе результатов оценки тяжести состояния и органной дисфункции по шкале ОММ MedNeo, выявлено, что средний балл в основных группах, у детей, находящихся в критическом состоянии при рождении, превышал показатели групп сравнения. Максимальный средний балл регистрировался у доношенных новорожденных, где 85% детей, перенесли тяжелую асфиксию при рождении, имели выраженные нарушения по данным КОС (декомпенсированный лактат-ацидоз) и 53% из них потребовали проведение терапевтической гипотермии в течение 72 часов жизни. В 2А группе, у недоношенных новорожденных ГВ 33-36,6 недель, тяжесть состояния детей, в основном, была обусловлена перенесенной внутриутробной гипоксией и дыхательной недостаточностью на фоне недоношенности. В 1А группе тяжесть состояния недоношенных новорожденных ГВ 28-32,6 недель связана с дыхательной недостаточностью, кислородной зависимостью и неврологическими нарушениями на фоне течения внутриутробного инфекционного процесса (рисунок 16).

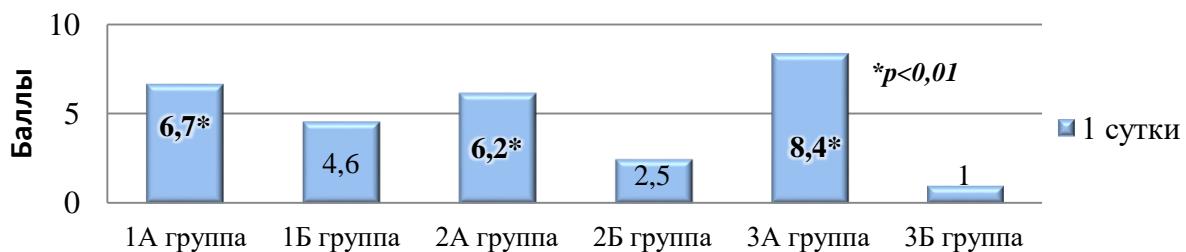


Рисунок 16 – Средняя оценка состояния новорожденных в исследуемых группах по шкале ОММ MedNeo (баллы).

Для оценки прогностической значимости шкал ОММ MedNeo, КШОНН, TRIPS, nSOFA, NEOMOD у новорожденных, находящихся в критическом состоянии с рождения, был проведён ROC-анализ. По итогам которого шкала ОММ MedNeo продемонстрировала чувствительность – 92%, специфичность – 82% и эффективность – 87%. Площадь под ROC-кривой составила $0,931\pm0,022$, границы 95% ДИ 0,889-0,973 при $p<0,001$, характеризующие шкалу, как приемлемую прогностическую модель. Площадь под ROC-кривой шкалы КШОНН соответствовала $0,833\pm0,036$, (95% ДИ 0,763-0,903; $p<0,001$), чувствительность – 98%, специфичность – 50% и эффективность – 74%. Площадь под ROC-кривой шкалы TRIPS $0,897\pm0,028$, (95% ДИ 0,842-0,951; $p<0,001$), чувствительность – 98%, специфичность – 60% и эффективность – 79%. Площадь под ROC-кривой шкалы nSOFA $0,902\pm0,029$, (95% ДИ 0,846-0,959; $p<0,001$), чувствительность – 96%, специфичность – 68% и эффективность – 82%. Площадь под ROC-кривой шкалы NEOMOD $0,929\pm0,021$, (95% ДИ 0,887-0,971; $p<0,001$), чувствительность – 96%, специфичность – 73% и эффективность – 84% (рисунок 17).

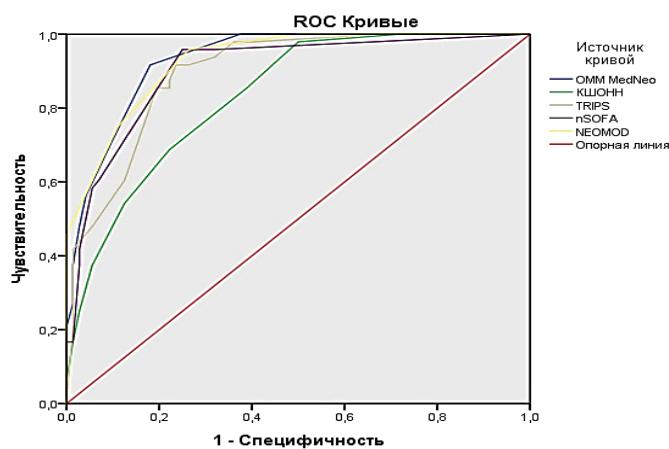


Рисунок 17 – ROC-кривая результатов оценки органной дисфункции по шкалам ОММ MedNeo, КШОНН, TRIPS, nSOFA, NEOMOD у новорожденных в критическом состоянии.

При проведении корреляционного анализа, максимальное значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена определялось у шкалы ОММ MedNeo ($r=0,775817$), что подтверждает ее высокую прогностическую способность. Второе место занимала транспортная шкала TRIPS, ранговый коэффициент корреляции у которой равен $0,751677$. В остальных случаях корреляционные связи определялись средней силы (таблица 6).

Таблица 6 - Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между шкалами и СПОН у новорожденных в критическом состоянии.

| ШКАЛА | СПОН |
|-------------------|-----------------|
| ОММ MedNeo | 0,775817 |
| TRIPS | 0,751677 |
| NEOMOD | 0,713354 |
| nSOFA | 0,649028 |
| КШОНН | 0,604965 |

Программа оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных, находящихся в критическом состоянии

На основании разработанной шкалы была создана компьютерная программа оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных различного гестационного возраста для более удобной и быстрой оценки состояния ребенка, поступившего в отделение реанимации.

Программа создана с помощью мультипарадигменного языка программирования JavaScript (Oracle, США) на основании стандартизированного языка гипертекстовой разметки документов для просмотра веб-страниц в браузере (HTML); представляет собой веб-страницу, находящуюся в общем доступе, в которой можно провести расчет оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных детей в критическом состоянии.

Врач отмечает симптомы, присутствующие у новорожденного, и в режиме реального времени программа подсчитывает суммарный балл по шкале. Интерфейс программы представлен на рисунке 18.

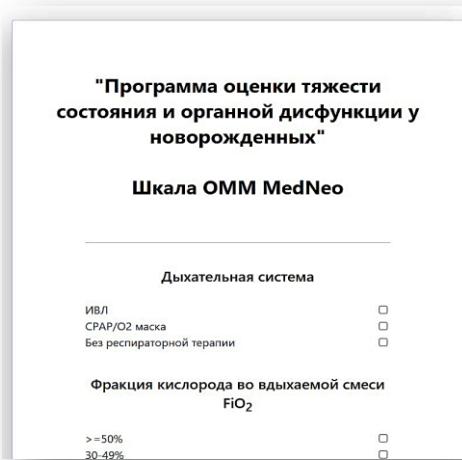


Рисунок 18 – Программа оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных

Преимуществами шкалы ОММ MedNeo являются ее простота в использовании, возможность проведения оценки в течение первого часа жизни, после контроля газового гомеостаза и КОС, более развернутая оценка дыхательной недостаточности с учетом кислородной зависимости. При анализе гемодинамических нарушений учитывается количество и дозировка инотропных и вазопрессорных препаратов. Шкала позволяет проводить оценку тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных независимо от ГВ, массы тела при рождении и суток жизни. При сумме баллов 10 и более в 1 сутки жизни возрастает вероятность развития тяжелых неврологических нарушений.

При сравнительной оценке шкалы ОММ MedNeo с существующими шкалами, отмечено, что в отличие от NEOMOD, которая требует предварительного проведения нейросонографии при оценке тяжести поражения ЦНС, шкала ОММ MedNeo позволяет оценить церебральную недостаточность основываясь на клинической картине. В сравнении со шкалой nSOFA, шкала ОММ MedNeo позволяет проводить более развернутую оценку органной дисфункции и тяжести состояния у ребенка, затрагивая оценку ЦНС, изменения КОС и нарушения терморегуляции. Несмотря на то, что обе шкалы были разработаны для оценки состояния недоношенных новорожденных, при проведении сравнительного анализа среднего балла в первые сутки у детей из 1А и 1Б групп баллы значимо не различались. Тогда как по шкале ОММ MedNeo средний балл, при анализе оценки тяжести состояния и органной дисфункции, в группах 1А, 2А и 3А статистически значимо превышал показатели групп сравнения, что свидетельствует о ее высокой прогностической способности. В сравнении с транспортными шкалами КШОНН и TRIPS, шкала ОММ MedNeo позволяет проводить оценку выраженности кислородной зависимости у детей с дыхательной недостаточностью. Более развернутая оценка сердечно-сосудистой системы по шкале ОММ MedNeo учитывает не только потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке, но и дозировки препаратов, необходимые для поддержания стабильной гемодинамики у детей в критическом состоянии.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что особенностями течения раннего неонатального периода у детей различного гестационного возраста, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде, являются: гипоксически-ишемическая энцефалопатия тяжелой степени, инфекция специфичная для неонатального периода. Для новорожденных 33–36,6 недель ГВ – врожденная пневмония и анемия недоношенных, для доношенных новорожденных и детей 28–32,6 недель ГВ – судороги новорожденного.
2. Наиболее информативными лабораторными критериями у недоношенных детей с ГВ 33–36,6 недель, находящихся в критическом состоянии, в первые сутки является метаболический ацидоз, у доношенных – декомпенсированный лактат-ацидоз. Для новорожденных 28–32,6 недель ГВ, находящихся в критическом состоянии, характерны гипопротеинемия и гипоальбуминемия.
3. У новорожденных 28–32,6 недель ГВ, находящихся в критическом состоянии, отмечается снижение концентрации MMP-9 в пуповинной крови. Для новорожденных 33 – 36,6 недель ГВ характерно повышенное содержание гомоцистеина в пуповинной крови и на 5 сутки жизни, а также снижение концентрации MMP-9 с повышением её уровня к завершению раннего неонатального периода. У доношенных детей имеет место повышение концентрации NSE в пуповинной крови.
4. Доказано, что в структуре органной дисфункции по результатам шкал NEOMOD, TRIPS, КШОНН, nSOFA у новорожденных в критическом состоянии превалируют дыхательная недостаточность, нестабильность гемодинамики, нарушения со стороны центральной нервной системы, гипертермия и гипотермия.
5. Наиболее информативными критериями оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных в критическом состоянии в раннем неонатальном периоде, независимо от гестационного возраста, являются: дыхательная недостаточность, требующая проведения ИВЛ/СРАР, нарушения со стороны центральной нервной системы (атония/арефлексия, гипотонус/гипорефлексия), фракция дотируемого кислорода ($\geq 50\%$, $30\text{--}49\%$, $\leq 29\%$), нестабильность гемодинамики (допамин ≥ 5 мкг/кг/мин и/или адреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин или норадреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин, допамин < 5 мкг/кг/мин или добутамин < 5 мкг/кг/мин), термолабильность ($36,7^{\circ}\text{C}$ и более, $36,7^{\circ}\text{C}$ и менее), дефицит оснований (ВЕ более $-8,0$ ммоль/л, $-8,0$ - $-12,9$ ммоль/л и менее $-13,0$ ммоль/л), уровень лактата (более $6,9$ ммоль/л, $4,1$ – $6,8$ ммоль/л и менее $4,0$ ммоль/л).

6. Разработанная на основе шкалы ОММ MedNeo компьютерная программа является универсальным инструментом, позволяющим сократить время оценки состояния ребенка и тяжести органной дисфункции, независимо от гестационного возраста, массы тела при рождении и суток жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При поступлении в ОРИТН рекомендуется проводить оценку состояния новорожденных по шкале ОММ MedNeo для объективизации данных о тяжести состояния ребенка и органной дисфункции.

Для проведения оценки состояния новорожденных необходимо:

- проводить контроль газов крови и кислотно-основного состояния, интерпретировать полученные результаты;
- оценить состояние дыхательной системы, выраженность кислородной зависимости, тяжесть поражения центральной нервной системы, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке, температуру тела и данные КОС, а именно ВЕ (дефицит оснований) и уровень лактата.

Согласно полученным данным дать объективную оценку тяжести состояния ребенка.

При 1-2 баллах состояние расценивается как средней степени тяжести, от 3 до 8 баллов – состояние ребенка тяжелое, от 9 до 14 баллов – состояние крайне тяжелое, прогноз неблагоприятный.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в международной базе данных Scopus:

1. Абакарова, Д.А. Оценка критических состояний в неонатологии: обзор литературы / Д.А. Абакарова, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, А.А. Маханёк, П.А. Кадочникова // **Лечение и профилактика.** - 2022. - № 4 - С. 74 – 79. (ВАК)
2. Абакарова, Д.А. Сравнительная характеристика шкал, используемых для оценки органной дисфункции у новорожденных в раннем неонатальном периоде / Д.А. Абакарова, Г.Н. Чистякова, С.В. Бычкова, И.И. Ремизова, Г.В. Якорнова, П.А. Кадочникова // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2024. Т. 12, № 1. С. 18-26. (ВАК, Scopus)
3. Бычкова С.В. Новорожденные от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности: критические состояния неонатального периода / С.В. Бычкова, Г.Б. Мальгина, М.М. Дьякова, Г.Н. Чистякова, Д.А. Абакарова // «Педиатрия» Журнал имени Г.Н. Сперанского, 2024; 103 (1): 58–65. (ВАК, Scopus)
4. Абакарова Д.А. Оценка клинического состояния и прогнозирование исходов у новорождённых из группы neonatal near miss по шкалам КШОНН, TRIPS и CRIB/ Д.А. Абакарова, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, П.А. Кадочникова // **Медицинский вестник Юга России.** 2024;15(4):49-57. (ВАК)
5. Кадочникова П.А. Пренатальные факторы риска формирования нарушений роста и развития легких новорожденного // Кадочникова П.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Гришкина А.А., Абакарова Д.А. // **Мать и дитя в Кузбассе.** – 2023. – № 3. – С. 10-16. (ВАК)
6. Кадочникова П.А. Оценка течения неонатального периода у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких / Кадочникова П.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Гришкина А.А., Бычкова С.В., Абакарова Д.А., Устюжанин А.В. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2023. – № 3. (ВАК)

Статьи в сборниках и тезисы

1. Абакарова, Д.А. Цитокиновый профиль у детей Neonatal Near Miss / Д.А. Абакарова, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова // Сборник тезисов работ участников Всероссийской конференции акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов «145 лет лидерства в перинатальной медицине» Екатеринбург, 2022— 40 с.
2. Абакарова, Д.А. Оценка критических состояний в неонатологии: обзор литературы / Д.А. Абакарова, Г.Н. Чистякова // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (7–10 сентября 2022 года, г. Сочи). — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2022 — 144 с.
3. Абакарова, Д.А. Оценка уровня провоспалительных цитокинов у новорожденных, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде / Д.А. Абакарова, Г.Н. Чистякова // Сборник тезисов РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Студенческое научное общество РНИМУ им. Н.И. Пирогова. — Москва : РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2023. — 150 с.
4. Рюмин, В.Е. Оценка содержания васскуло-эндотелиального фактора роста и матриксной металло-протеиназы-9 у недоношенных детей, сформировавших бронхо-легочную дисплазию / В.Е. Рюмин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, П.А. Кадочникова, Д.А. Абакарова // XVII Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 17–20 января 2023 г) – С.187-188.
5. Кадочникова, П.А. Уровни эндотелиального фактора роста и интерлейкина-8 у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом / П.А. Кадочникова, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, Д.А. Абакарова // Сб. статей международной научно-практической конференции «Инструменты и механизмы устойчивого инновационного развития» (Таганрог, 25 января 2022 г). – Уфа: Аэтерна, 2022. – С.150-153.
6. Абакарова, Д.А. Иммунологическая характеристика новорожденных от матерей, перенесших инфекцию SARS-COV-2 во время беременности / Д.А. Абакарова, Г.Н. Чистякова, С.В. Бычкова, И.И. Ремизова // Гомельский международный конгресс «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология». Материалы международного конгресса. – Гомель, 2023 - 184 с.

Приоритетная справка

1. Приоритетная справка №2024126500 на изобретение, дата регистрации 10.09.2024. Способ оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных. Абакарова Д.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Бычкова С.В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------|---|
| ВЧО ИВЛ | Высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция |
| ГВ | Гестационный возраст |
| ИВЛ | Искусственная вентиляция легких |
| КОС | Кислотно-основное состояние крови |
| КШОНН | Клиническая шкала оценки недоношенных новорожденных |
| MMP-9 | Matrix Metalloproteinase-9 (Матриксная металлопротеиназа-9) |
| ОРИТН | Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных |
| СПОН | Синдром полиорганной недостаточности |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| IL-6 | Interleukin-6 (интерлейкин-6) |

| | |
|--------|--|
| IL-8 | Interleukin-8 (интерлейкин-8) |
| NEOMOD | Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (шкала неонатальной органной дисфункции) |
| NSE | Neuron specific enolase (Нейроспецифическая енолаза) |
| nSOFA | Neonatal Sequential Organ Failure Assessment (неонатальная оценка риска развития органно-системной дисфункции) |
| S100 | Белок S100 |
| TNF | Tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли) |
| TRIPS | Transport Risk Index of Physiologic Stability for Newborn Infants (Транспортный индекс риска физиологической стабильности новорожденного) |