

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и
младенчества»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АБАКАРОВА ДИАНА АРСЕНОВНА

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

3.1.21. – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Чистякова Гузель Нуховна

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный деятель науки

Российской Федерации

Екатеринбург – 2024

Оглавление

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В НЕОНАТОЛОГИИ | |
| 1.1. Медицинские и социально – экономические проблемы рождения детей в критическом состоянии | 14 |
| 1.2. Критерии neonatal near miss..... | 17 |
| 1.3. Иммунологические параметры новорожденных, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде..... | 22 |
| 1.4. Оценочные шкалы критических состояний в неонатологии..... | 28 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | |
| 2.1. Объем и дизайн исследования | 35 |
| 2.2. Клинико-anamnestические особенности матерей новорожденных, родившихся в критическом состоянии..... | 38 |
| 2.3. Методы исследования..... | 43 |
| 2.4. Структура и объем исследований..... | 46 |
| ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ | |
| 3.1. Клиническая характеристика новорожденных в критическом состоянии..... | 49 |
| 3.2. Исследование уровня цитокинов у новорожденных, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде..... | 74 |
| ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ, ПО ШКАЛАМ КШОНН, TRIPS, nSOFA и NEOMOD | |
| 4.1. Оценка состояния новорожденных по шкале КШОНН..... | 80 |
| 4.2. Оценка состояния новорожденных по шкале TRIPS..... | 84 |
| 4.3. Оценка состояния новорожденных по шкале nSOFA..... | 86 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.4. Оценка состояния новорожденных по шкале NEOMOD..... | 89 |
| ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И | |
| ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ В | |
| КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ | |
| 5.1. Определение предикторов критических состояний у новорожденных различного гестационного возраста | 93 |
| 5.2. ОММ MedNeo – шкала оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных в критическом состоянии | 98 |
| 5.3. Программа оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных, находящихся в критическом состоянии | 105 |
| 5.4. Анализ состояния здоровья новорожденных, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде, на момент выписки из стационара..... | 108 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 112 |
| ВЫВОДЫ..... | 124 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 126 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 127 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 131 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработки

В системе здравоохранения остается актуальной задача по снижению уровня младенческой и неонатальной смертности, которые являются одними из наиболее важных показателей здоровья населения, отражающих экономическое развитие стран и их социальное благополучие [126, 154].

В последние годы отмечается тенденция ухудшения репродуктивного здоровья женщин, приводящее к увеличению числа осложнений беременности, родов и послеродового периода, что обуславливает рождения недоношенных и доношенных новорожденных в критическом состоянии [37].

Понимание и выявление причин, и тщательный анализ критических состояний позволит улучшить качество оказания акушерской и неонатальной помощи, выявить уязвимые места в организации этой помощи, профессиональной компетенции врачей и, соответственно, исправить эту ситуацию [135, 151].

К факторам риска, обуславливающим развитие критических состояний в раннем неонатальном периоде, относятся внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении. В структуре перинатальной смертности эти патологии, по версии экспертов ВОЗ, занимают первое место, составляя около 48% [31].

Внутриутробная гипоксия – опасное для плода состояние, при котором происходит снижение поступления кислорода во все органы и ткани, в первую очередь, в центральную нервную систему, приводящее к снижению адаптационных возможностей плода и повышающее риск развития соматических и инфекционных заболеваний у новорожденных. По данным ВОЗ, дистресс плода встречается у 10 % беременных и в 7–10 % всех родов [45].

Практически все недоношенные дети развиваются внутриутробно в условиях гипоксии, что в итоге сказывается на антенатальном развитии плода и приводит к возникновению гипоксически-ишемической энцефалопатии в постнатальном периоде, в основе которой лежат метаболические и цереброваскулярные нарушения, обусловленные нарушением ауторегуляторного механизма мозгового кровообращения [88, 92]. Результатом биохимических

процессов развивающихся метаболических нарушений является гибель клеток головного мозга за счет накопления возбуждающих аминокислот. Тяжесть «отсроченного повреждения» головного мозга на этой стадии коррелирует с выраженностью неврологических и когнитивных функций при длительном наблюдении [11]. Перенесенная интранатальная асфиксия остается одной из основных причин развития тяжелых неврологических расстройств у новорожденных, которые приводят к нарушению витальных функций организма и, как следствие, к формированию тяжелых полиорганных повреждений и в последующем, к высокому уровню инвалидизации [44, 112].

По данным литературы, частота встречаемости тяжелой асфиксии при рождении в развитых странах оценивается в интервале от 0,5 до 6% живорожденных. В 10-15% случаев асфиксия приводит к смерти, а в 25-30% — к инвалидизации [30, 33]. У новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, частота синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) составляет 73% [26].

Впервые информация о СПОН у детей в критическом состоянии появилась в 80-х годах XX века, похожие исследования были опубликованы также и в 90-х годах. Проведенный ряд клинических исследований показал, что у новорожденных детей прогрессирование органной дисфункции, в среднем, развивается на третьи-четвертые сутки с момента поступления в отделение реанимации [6].

Существующие на сегодняшний день неонатальные шкалы оценки тяжести СПОН не позволяют в полном объеме оценить клиническую картину и тяжесть состояния доношенного ребенка и не предоставляют информацию о возможных исходах критического состояния.

Следовательно, остается актуальным вопрос по созданию универсальной шкалы оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных, находящихся в критическом состоянии при рождении.

Важно, чтобы шкала была доступной и простой в использовании, имея при этом максимальное количество данных, которые предоставят всю необходимую

информацию реаниматологам и неонатологам, оказывающим помощь новорожденным, находящимся в критическом состоянии.

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 исследования

Получены новые данные о нарушении продукции гомоцистеина, ММР-9 и NSE у новорожденных, перенесших критические состояния при рождении.

Продemonстрировано снижение уровня ММР-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 ММР-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 ($36,7^{\circ}\text{C}$ и более, $36,7^{\circ}\text{C}$ и менее), дефицит оснований (BE 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, изменении 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

Для решения поставленных цели и задач проведено двухэтапное исследование. На первом этапе проведено проспективное когортное исследование 139 новорожденных. Были сформированы три основные и три группы сравнения в зависимости от ГВ и массы тела при рождении:

1А группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1000 г и менее 1750 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 6 баллов и менее, ГВ при рождении менее 28-32,6 нед., потребность в ИВЛ более 72 часов (критерии Neonatal near miss, ВОЗ 2014г.) (n=24);

1Б группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1000 г и менее 1750 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 7 и более баллов, ГВ при рождении 28-32,6 нед., потребность в ИВЛ менее 72 часов (n=26);

2А группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1750 г и менее 2500 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 6 баллов и менее, ГВ при рождении 33 – 36,6 нед, потребность в ИВЛ более 72 часов (критерии Neonatal near miss, Mukwevo 2007 г.) (n=20);

2Б группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1750 г и менее 2500 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 7 и более баллов, ГВ при рождении 33 – 36,6 нед., потребность в ИВЛ менее 72 часов (n=26);

3А группа - новорожденные с массой тела при рождении 2500 г и более, оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 6 баллов и менее, ГВ при рождении 37 и

более нед., потребность в ИВЛ более 72 часов (критерии Neonatal near miss, Mukwevo 2007 г.) (n=20);

3Б группа новорожденные с массой тела при рождении 2500 г и более, оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 7 и более баллов, ГВ при рождении 37 и более нед., потребность в ИВЛ менее 72 часов (n=23).

На втором этапе проведено проспективное рандомизированное исследование, включившее 120 новорожденных первого этапа исследования. Были сформированы две группы: в 4А группу были включены новорожденные, перенесшие критические состояния при рождении ГВ 28-42 недели (n=60), в 4Б группу вошли дети, рожденные в стабильном состоянии ГВ 28-42 недели (n=60).

Методы исследования, которые были выбраны, базировались на рекомендациях по лабораторным исследованиям, данных статистики и отраслевых стандартах обследования в педиатрии и неонатологии.

Критерии включения в основную группу

Новорожденные из группы neonatal near miss (критерии ВОЗ, 2014г., Mukwevo 2007 г.), с оценкой по шкале Апгар 6 и менее баллов на 5-й минуте, потребовавшие проведение реанимационных мероприятий в операционно – родовом блоке и госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

Критерии не включения

- Врожденные пороки развития
- Хромосомные и генетические заболевания
- Многоплодная беременность
- ЭНМТ при рождении
- дети с синдромом задержки развития плода

Критерии исключения

- Летальный исход

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 параметров (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 OMM 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 OMM MedNeo компьютерная программа позволяет ускорить оценку тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных в критическом состоянии. При 1-2 баллов состояние расценивается как средней степени тяжести, от 3 до 8 баллов – состояние тяжелое, от 9 до 14 баллов – состояние крайне тяжелое, прогноз неблагоприятный.

Личный вклад автора

Представленные в настоящей работе результаты и данные получены соискателем самостоятельно. Автор проанализировал отечественную и

зарубежную литературу об особенностях течения критических состояний у новорожденных, о существующих на сегодняшний день оценочных неонатальных шкалах. Основная идея, планирование научной работы, цели и задачи, выбор методологии и формирование общей концепции диссертации разрабатывались совместно с научным руководителем д.м.н., профессором, заслуженным деятелем науки Российской Федерации Г.Н. Чистяковой. 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, для определения уровня цитокинов проводил забор пуповинной и периферической крови, обрабатывал медицинскую информацию, интерпретировал полученные данные, занимался написанием и оформлением рукописи диссертации, представлял результаты исследования в публикациях и в виде докладов на конгрессах и конференциях.

Апробация результатов

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 «Современные перинатальные и репродуктивные технологии в охране здоровья семьи» (Екатеринбург, 2021), VI Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID-19» (Иваново, 2022 года), всероссийской конференции акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов «145 лет лидерства в перинатальной медицине», посвященной 145-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (Екатеринбург, 2022г.), IX Междисциплинарном

межрегиональном конгрессе акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и неонатологов УФО «Перинатальная и репродуктивная медицина УФО: новые реалии развития», (Сургут, 2022 г.), IX Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (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 «Малышевские чтения. Демографические вызовы современности: курс на репродуктивное здоровье» (Екатеринбург, 2023г.), VII Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка», (Иваново, 2023г.), Объединенный иммунологический форум (Пушкинские горы, 2024г), Конгресс врачей-акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, службы пренатальной диагностики и фетальной хирургии Уральского федерального округа (Челябинск, 2024г).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная шкала оценки тяжести состояния новорожденных 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.

Публикация материалов

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 публикаций в изданиях из перечня ВАК, получена 1 приоритетная справка на изобретение (Приоритетная справка №2024126500 на изобретение. Способ оценки тяжести

состояния и органной дисфункции у новорожденных).

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 48 иностранных. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 33 рисунками.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 27.09.2021 г. Матери всех новорожденных подписали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в научных целях.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В НЕОНАТОЛОГИИ

1.1. Медицинские и социально – экономические проблемы рождения детей в критическом состоянии

Ключевыми аспектами национальной политики как России, так и ряда стран Европейского Союза являются поддержка беременности и обеспечение здоровья новорожденных, особенно в течение первого месяца их жизни [4, 15].

Существенное влияние на повышение уровня неонатальной заболеваемости оказывают отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез женщины. Немаловажным является возраст будущей матери и ее социально-психологическое благополучие [10, 34, 68, 83, 110, 117]

Вероятность возникновения осложнений в неонатальном периоде у новорожденных различного гестационного возраста тесно связана с состоянием здоровья матерей во время беременности. Осложненное течение беременности часто приводит к задержкам внутриутробного развития плода, развитию психоневрологических расстройств у детей и повреждениям центральной нервной системы гипоксического характера [9, 69].

Вероятность развития интранатальной асфиксии возрастает у беременных с хроническими заболеваниями, включая сахарный диабет, гипертоническую болезнь и/или преэклампсию, которые оказывают существенное влияние на плацентарную сосудистую систему в виде снижения плодово-плацентарного кровотока [22, 143].

Помимо отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза на риск рождения новорожденного в тяжелом состоянии влияют вредные привычки у матери, такие как никотинозависимость и употребление алкоголя. Курение в период беременности приводит к нарушениям внутриутробной закладки органов и систем, снижает количество нейронов и

межнейрональных связей, которые в будущем влияют на уровень нервно-психического развития ребенка [48, 156].

Во всем мире глобальной проблемой здравоохранения являются преждевременные роды, и в 2021 году их распространенность составляла от 8 до 13% в 194 странах [160].

По данным Минздрава, в России рождается более 100 тысяч недоношенных новорожденных в год, при этом выживаемость данной когорты пациентов составляет 97% [77].

Преждевременные роды являются ведущей причиной неонатальной и детской смертности, в возрасте до 5 лет, а также основной причиной долгосрочного неблагоприятного прогноза у детей [61, 120].

По данным некоторых авторов, течение неонатального периода осложняют респираторные расстройства, врожденные пороки развития внутренних органов, плаценты, оболочек и пуповины, а также инфекционно-воспалительные заболевания последа и оболочек установлены [13, 53].

Одной из причин, обуславливающей развитие критических состояний в раннем неонатальном периоде, является внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении. Под термином «асфиксия» в клинической неонатальной практике понимают отсутствие или несостоятельность самостоятельного дыхания у новорожденного при наличии у него других признаков живорождения [31, 32, 38, 85, 114, 159].

По данным ВОЗ, частота встречаемости тяжелой асфиксии новорожденного в родах составляет от 2 до 9, в странах с низким уровнем экономического развития может достигать до 25 случаев на 1000 новорожденных детей в год [38, 40].

В 2021 г в Российской Федерации антенатальная гипоксия и тяжелая асфиксия в родах стали причиной перинатальной гибели в 3,2% случаев, расстройства со стороны дыхательной системы — в 6,1% случаев [86].

Тяжелая асфиксия при рождении является продолжением внутриутробной гипоксии, которая приводит к развитию ишемии головного мозга и запускает

каскад реакций, вызывающей поражения нейронов, развитие цитотоксического и вазогенного отека головного мозга с выделением прокоагулянтов и формированием участков невосстановленного кровотока [107, 142].

Известно, что тяжелая асфиксия может вызвать такие осложнения, как внутриутробные инфекции (ВУИ) и аспирационные синдромы. При асфиксии внутриутробно запускается ряд процессов, приводящих к выходу мекония в околоплодные воды (спазм сосудов брыжейки, усиление перистальтики кишечника, расслабление анального сфинктера и пассаж мекония) [112]. Синдром аспирации мекония (САМ) – грозное осложнение тяжелой внутриутробной гипоксии, является причиной летальных исходов у новорожденных, перенесших критические состояния при рождении, от 24% до 53% случаев. [19, 54, 124].

По данным Зарубина А. А., у новорожденных с САМ и ВУИ в возрасте 12 часов жизни отмечаются ужесточение параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и нарастает потребность перевода этих детей на высокочастотную осцилляторную искусственную вентиляцию легких в связи с развитием персистирующей легочной гипертензии и синдрома утечки воздуха [39].

Ведущей причиной развития летальных исходов при критических состояниях является СПОН, представляющий собой дисфункцию двух и более органов и систем. Известно, что наиболее частой причиной развития и прогрессирования СПОН в неонатологии является ВУИ и сепсис [5, 26].

При течении септического процесса частота СПОН, по данным разных авторов может достигать от 19 до 68% [120].

Каждый год в мире регистрируются около 1,2 млн случаев сепсиса у детей [160]. Наиболее частой причиной развития летального исхода при сепсисе являются септический шок и/или СПОН, которые развиваются в течение первых 2-3 суток после поступления в стационар [26, 94].

Исследование, проведенное в период с 2010 по 2020 гг. Пшенисновым К. В. и соавт., посвященное определению предикторов неблагоприятного исхода тяжелых инфекций и сепсиса у детей при поступлении в ОРИТ, выявило, что концентрация лактата в плазме крови (более 3,3 ммоль/л), дефицит оснований

(более $-8,4$ ммоль/л), уровень альбумина в сыворотке крови менее 30 г/л и оценка по шкалам полиорганной дисфункции (pSOFA или PЕMOD более 7 баллов) являются наиболее прогностически значимыми показателями риска развития летального исхода у детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом при поступлении [94].

Прогнозирование СПОН у новорожденных является актуальной проблемой. Существующие на сегодняшний день оценочные шкалы предоставляют объективную информацию о степени тяжести состояния пациента, основываясь на вероятности развития летального исхода, что делает их ценным инструментом для анализа эффективности различных терапевтических подходов и методов лечения. Однако, результаты сравнительных исследований, проведенных в различных странах на разных категориях пациентов, включая новорожденных детей, демонстрируют неоднозначные данные о прогностических способностях этих шкал [27].

1.2. Критерии neonatal near miss

В последние годы в современной неонатальной практике нашел применение термин «near miss» или «едва выживший» (дословный перевод – «опасное сближение»). Первоначально данное определение применяли в акушерстве (maternal near miss) для оценки критических состояний, которые возникли во время беременности или в послеродовом периоде, но не привели к летальному исходу. Случай «едва выжившего» новорожденного подразумевает заболевание, которое привело к развитию критического состояния у ребенка в первые семь дней жизни [115, 150].

К патологиям, которые могут привести к развитию критических состояний в неонатальном периоде, относятся:

- Синдром дыхательного расстройства

• Врожденные пороки развития различных органов и систем, диагностированных в антенатальном или неонатальном периодах, потребовавшие оказания экстренной хирургической помощи

- Очень низкая масса тела при рождении
- Тяжелая асфиксия при рождении
- Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (тяжелые формы)
- Хромосомные и генетические аномалии
- Синдром меконимальной аспирации
- Наследственные болезни обмена веществ
- Синдром полиорганной недостаточности
- И др. [2].

В Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в 2017-2019гг. был проведен анализ критических неонатальных ситуаций. Авторы изучали частоту встречаемости и структуру патологических жизнеугрожающих состояний в ДФО и оценили перспективы применения анализа случаев Neonatal Near Miss (NNM). Было установлено, что увеличение случаев NNM демонстрирует эффективность работы родовспомогательных учреждений субъектов ДФО в устранении жизнеугрожающих состояний новорожденных, тем самым, снижая показатели смертности. Процент летальных исходов будет снижаться за счет выживших детей из когорты NNM. [98].

Создание критериев диагностики «neonatal near miss» основывалось на анализе тяжести поражения органов и систем, аналогично подходу, использованному для «maternal near miss». В связи с этим, в 2007 г. Mukwevo M.T.P. et al. предложили в качестве критериев NNM использовать оценку тяжести поражения отдельных органов и систем в неонатальном периоде, а также учитывать необходимость в протезировании витальных функций в течение 72 часов с момента родоразрешения. К этим критериям отнесли: респираторную дисфункцию или дыхательную недостаточность, проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы или сердечно-сосудистая недостаточность, церебральная недостаточность, гиповолемия, поражение системы крови, эндокринные

расстройства, нарушения функции мочевыделительной системы, ослабленный иммунный ответ или нейтропения, печеночная недостаточность, нарушения функции опорно-двигательного аппарата. Анализ случаев «едва выживших», согласно критериям ВОЗ (2014г), показал, что дыхательная недостаточность была основной причиной неонатальной заболеваемости и встречалась у 63% детей, перинатальные инфекции, такие как пневмония и сепсис регистрировались у 21,2% новорожденных, а поражения со стороны центральной нервной системы составили 5% всех случаев [117, 144].

В журнале *Jornal de Pediatria* в 2010 г. была опубликована статья, посвященная изучению случаев NNM. Авторы провели вторичный анализ данных глобального исследования ВОЗ по материнскому и перинатальному здоровью от 2005 г. Был проведен анализ исходов 15377 родов и предложены следующие критерии NNM: новорожденные пациенты с весом при рождении менее 1500 г, оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте жизни, ГВ менее 30 недель. Дети, соответствующие перечисленным критериям и пережившие первые 7 дней внеутробной жизни, были отнесены к числу «едва выживших» [147].

При анализе случаев NNM, кроме ГВ, баллов по шкале Апгар и веса при рождении, немаловажной является оценка газов крови и кислотно-основного состояния у детей в первые минуты жизни. Исследование кислотно-щелочного баланса пуповинной крови после рождения у детей, перенесших асфиксию, дает возможность врачу в полной мере оценить тяжесть состояния в момент рождения после пережата пуповины. Если $pH < 7,0$ при рождении, то это подтверждает, что новорожденный перенес гипоксию внутриутробно и склонен к риску развития неблагоприятного исхода. В период с 01.01.2010 по 31.12.2010 гг. в Бельгии проведено исследование, целью которого было оценить pH и дефицит оснований как в артериальной так и в венозной крови. Авторами установлено, что уровень pH пупочной артерии $< 7,05$ и дефицит оснований ≤ -12 ммоль/л является маркером тяжелого ацидоза и увеличивает риск неблагоприятных неврологических исходов у новорожденных [119].

В период с 01.10.2010г по 14.04.2013г в Непале проводился клинический аудит, результаты которого были опубликованы в 2014г в *Journal of Nepal Paediatric Society*. В данном исследовании в качестве критериев neonatal near miss были предложены следующие параметры: дети, потребовавшие проведения ИВЛ; вес при рождении менее 1500 г, новорожденные с выявленной внутриутробной инфекцией или с подозрением на течение инфекционного процесса, имеющие такие симптомы, как отказ от грудного вскармливания, вялая или сниженная реакция на осмотр, тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки, стонущий характер дыхания, гипер- и гипотермия, инфекционные поражения кожных покровов. Внутриутробная бактериальная инфекция была самой распространенной причиной (47%) NNM, на втором месте – перенесенная асфиксия при рождении (43%); на третьем месте – масса тела при рождении 1500 г и менее (7%), и в 3% случаев причиной neonatal near miss стал синдром меконияльной аспирации [140].

В проведенном в период 2004 по 2011гг исследовании ВОЗ были определены параметры, которые могут быть использованы для прогноза ранней неонатальной смертности у новорожденных детей, рожденных в критическом состоянии. Параметры были разделены на две группы: прагматические и терапевтические. В категорию прагматических параметров вошли масса тела при рождении менее 1750 г, оценку по шкале Апгар на 5-й минуте жизни менее 7 баллов и ГВ менее 33 недель. К терапевтическим параметрам NNM отнесли использование внутривенных антибактериальных препаратов, проведение неинвазивной респираторной терапии методом СРАР, интубацию трахеи в течение первых 7 дней жизни, фототерапию в первые сутки жизни, сердечно-легочную реанимацию, введение любых вазопрессорных и инотропных препаратов, антиконвульсантов, гемотрансфузии и плазмотрансфузии, назначение стероидных препаратов, заместительная терапия сурфактантом и любое оперативное вмешательство. Комбинированное применение прагматических и терапевтических параметров обеспечило высокую точность диагностики для прогноза ранней неонатальной смертности [148, 150].

В 2014 г. в бразильском научном журнале *Cadernos de Saude Publica* была опубликована статья, посвященная анализу случаев NNM. В этой статье использовались данные «Birth in Brazil», общенационального исследования женщин в послеродовом периоде и их новорожденных детей, осуществленное в период с февраля 2011 г. по октябрь 2012 г. Общее количество новорожденных, включенных в исследование, составило 24 061 человек. В качестве критериев NNM авторы предложили использовать такие параметры, как вес при рождении менее 1500 г, оценка по шкале Апгар <7 баллов на 5-й минуте жизни, потребность в проведении ИВЛ, ГВ <32 недель и наличие врожденных аномалий развития. Согласно результатам проведенного исследования «Birth in Brazil», частота неонатальных near miss составила 39,2 на 1000 живорождений, что почти в 4 раза превышает показатели неонатальной смертности (11,1 на 1000 живорождений). Включение в критерии neonatal near miss врожденных пороков развития выявило еще 106 (11,2%) новых случаев критических неонатальных состояний [1].

В Гане в период с апреля по июль 2015г. проведено проспективное исследование в учреждении третьего уровня с целью разработки инструмента оценки neonatal near miss (Neonatal Near Miss Assessment Tool - NNMAT). На один случай неонатальной смертности приходится восемь случаев neonatal near miss. Авторами были предложены четыре категории критериев. В первую категорию были отнесены оценка по шкале Апгар <7 за 5 минуте жизни, гестационный возраст менее 33 недель, вес при рождении менее 1800 г., подозрение/наличие субапоневротического кровоизлияния, врожденные аномалии развития, требующие хирургического вмешательства (например, гастрошизис, гидроцефалия, артретизия двенадцатиперстной кишки, врожденный порок сердца), гипо-/гипертермия ($<35^{\circ}\text{C}$ или $>39^{\circ}\text{C}$), желтушная форма ГБН, требующая обменно-заменного переливания крови (ОЗПК), оперативные вмешательства на первой неделе жизни. Ко второй категории отнесли потребность в реанимационных мероприятиях (мешок и маска) в первую минуту, оказание реанимационной помощи в отделении интенсивной терапии, MNCPAR, непрямой

массаж сердца, внутривенное болюсное введение жидкости, интубация трахеи, фототерапия (более 2-х источников), потребность в ОЗПК №2, кислородотерапия, потребность в кофеине цитрате/эуфиллине. Любая органная дисфункция – третья категория критериев. К четвертой категории были отнесены отклонения лабораторных показателей в первые 7 дней, гематокрит $<30\%$, гемоглобин <100 г/л, лейкопения ($<4 \times 10^9$ /л), положительный посев крови. Новорожденные, соответствующие перечисленным критериям и «перешагнувшие» порог 28 дней, были отнесены к neonatal near miss. К критериям исключения авторы отнесли вес при рождении <500 г и гестационный возраст <28 недель. В ходе детального анализа состояния детей, были выделены наиболее часто встречающиеся патологии, приводящие к критическим состояниям: гестационный возраст менее 33 недель, нарушения центральной нервной системы, дыхательная недостаточность и анемия (гемоглобин менее 100 г/л) [118].

1.3. Иммунологические параметры новорожденных, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде

У новорожденных, перенесших критические состояния, проявление и исход гипоксии в большинство случаев зависят от эффективности работы стресс-лимитирующих систем, ведущей из которых является иммунная система – один из основных механизмов адаптации новорожденного к жизни вне утробы матери. Наиболее информативным показателем состояния системы иммунитета новорожденного в начале периода адаптации является уровень продукции цитокинов [99].

Перинатальная асфиксия запускает анаэробный метаболизм, сопровождающийся накоплением лактата, ацидозом и гибелью клеток. В фазу реоксигенации или реперфузии развивается окислительный стресс, который повреждает ДНК. В ответ на повреждение ДНК PARP-1 (поли(АДФ-рибозо)полимераза-1) повышает свою активность, запускающий механизм

репарации ДНК. Происходит активация провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к изменениям проницаемости эндотелия сосудов и усугубляет отек мозга у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию. Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами имеет решающее значение для определения выживания или гибели клеток [95, 128, 138, 141, 149].

Ишемически-гипоксические поражения ЦНС занимают лидирующее место в структуре причин, приводящих к развитию инвалидизирующих заболеваний, которые в свою очередь становятся причиной социальной дезадаптации и сокращения продолжения жизни [62, 71, 145, 157].

Показателем неблагоприятного неврологического исхода, согласно данным литературы, является IL-6, увеличение уровня которого в крови у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией свидетельствует не только о степени поражения ЦНС после перенесенной асфиксии, но и, являясь инициатором «субклинической» судорожной активности, оказывает неблагоприятное действие на психоневрологический исход у ребенка [23, 24].

Выявлено, что развитие асфиксии у новорожденных приводит к повышению продукции медиаторов воспаления, снижению уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) и содержания конечных стабильных метаболитов оксида азота в пуповинной крови [100, 164].

Для новорожденных, перенесших асфиксию средней и тяжелой степени, характерно повышение содержания IFN- и ферритина, снижение уровня TNF- α , IL-4, IL-10, общего NO₂ и NO₃ к 5-м суткам жизни относительно параметров здоровых детей. У новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, к 3-м суткам жизни регистрируются нарушения функциональной активности эндотелия сосудов на фоне повышенного уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Сохраняющиеся на протяжении семи суток тромбоцитопения, низкий уровень оксида азота на фоне несбалансированной цитокинемии являются прогностически неблагоприятными признаками у новорожденных в критическом состоянии [60, 80, 111, 113].

По данным литературы, в качестве маркеров повреждения ЦНС используют определение уровня нейроспецифических протеинов в сыворотке крови. Нейроспецифические белки - структурные компоненты клеток нервной ткани, выполняющие определенные для нервной системы функции. Так как нейроспецифические белки синтезируются клетками нервной ткани, которые не контактируют с клетками иммунной системы, они иммунотолерантны. В норме иммунная система не может распознать в крови нейроспецифические белки, так как они находятся в очень низких концентрациях. Следовательно, различные повреждения нервной ткани, будь то травма, гипоксия, ишемия или инфекции, приводят к изменениям в проницаемости гематоэнцефалического барьера с выходом в кровь нейроспецифических белков, имеющих высокую антигенную активность [70].

Одним из таких белков является нейроспецифическая енолаза (NSE — neuron-specific enolase) [102]. NSE определяется в спинномозговой жидкости и крови при повреждениях нервных тканей и повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [90]. Выявлено, повышение уровня NSE в крови у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС по сравнению с новорожденными контрольной группы, которая коррелирует с неблагоприятными исходами у детей данной когорты [121].

Еще одним из наиболее распространенных нейроспецифических белков в ЦНС является маркер S100. Нарастание уровня S100 в периферической крови отмечается в острый период течения различных заболеваний ЦНС, среди которых инсульт, черепно-мозговая травма, перинатальные гипоксически-ишемические нарушения и др. [78].

Фактор некроза опухоли – альфа (TNF α) является внеклеточным белком, многофункциональным провоспалительным цитокином, вырабатываемым моноцитами и макрофагами. Он инициирует синтез других провоспалительных цитокинов и способствует нарастанию числа молекул адгезии на клетках эндотелия. TNF α активирует лейкоциты и играет важную роль в регуляции

апоптоза. Повышенный уровень TNF α в пуповинной крови может служить ранним индикатором гипоксических нарушений в организме ребенка [7]. Согласно литературным данным, у доношенных детей с гипоксически-ишемическими нарушениями ЦНС количество TNF α в ликворе выше (14,7 пг/мл), чем в группе контроля (0,16 пг/мл) [152].

Оксид азота - один из параметров функциональной активности эндотелия. Как известно, чем ниже показатель производных оксида азота и тромбоцитов, тем жестче параметры искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Помимо этого, изменение функциональной активности эндотелия приводит к нарушению тромборезистентности сосудистой стенки и усиленному тромбообразованию, вследствие чего, развивается тромбоцитопения [81].

Механизм развития нейродегенеративных процессов, который является основным в течении и исходе перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, чаще всего остается неизвестным. Некоторые авторы заявляют, что следом за первичным повреждением нервной ткани в патологический процесс подключаются аутоиммунные механизмы [12], что приводит к нарушениям резистентности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Вне зависимости от основного клинического синдрома, в последствии, перинатальные нарушения ЦНС приводят к изменениям содержания нейротрофических маркеров в сыворотке крови: возрастает количество нейронспецифической енолазы и глиального нейротрофического фактора, снижается – мозгового нейротрофического фактора, что сигнализирует о повреждениях и нарушении дифференцировки нервной ткани [82].

Прогностическим показателем развития репаративных процессов в мозге, является нейротрофический фактор мозга – BDNF (англ. brain-derived neurotrophic factor). Его синтез происходит в основном в нейрональных и глиальных клетках головного мозга. BDNF участвует в создании новых полисинаптических связей при морфологическом повреждении и регрессе неврологических нарушений [84].

Маркером, который показывает динамику перинатального повреждения головного мозга и процессы его восстановления, является

васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор, содержащий в себе 226 аминокислот, оказывает влияние на процессы васкулогенеза (образование сосудов из предшественников эндотелиальных клеток у эмбриона), ангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов в существующей сосудистой системе) и обеспечивает поддержку незрелых сосудов. Синтез VEGF происходит в различных клетках, как в эндотелиальных и тучных клетках, так и макрофагах. В условиях развития патологических процессов VEGF вовлечен в изменения функций гематоэнцефалического барьера [84].

По данным Г.С. Голосной и соавт. (2010г), у новорожденных со структурными поражениями головного мозга уровень VEGF в сыворотке имеет тенденцию к повышению к 28-му дню жизни, в то время как у детей с ВЖК его уровень в возрасте четырех недель жизни снижался [28]. Известно, что у новорожденных с тяжелыми ишемически-гипоксическими нарушениями ЦНС показатели VEGF в сыворотке могут быть нормальными на ранних стадиях, но в динамике, к 28-м суткам жизни, VEGF достоверно снижается до средних значений. Концентрация VEGF в ликворе коррелирует с тяжестью и глубиной перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [158].

Матриксные металлопротеиназы (ММР) — группа ферментов, которые разрушают протеины внеклеточного матрикса. ММР-9 – фермент, который приводит к распаду коллагена IV типа и является основным компонентом базальной мембраны церебрального эндотелия [55]. Изменение уровня ММР-9 может быть связано с повышением проницаемости сосудов головного мозга, гематоэнцефалического барьера и отеком мозга. В литературе имеются данные о повышении уровня ММР-9 в сыворотке у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) в сравнении со здоровыми новорожденными, что указывает на то, что ММР-9 может разрушать базальную мембрану капилляров ГЭБ, повышает проницаемость капилляров головного мозга и вызывает вторичный отек и повреждение мозга. Повышение ММР-9 в сыворотке у

новорожденных, перенесших асфиксию, является прогностическим маркером тяжести ГИЭ [139].

Согласно литературным данным, показатели уровня и соотношения нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы могут стать наиболее информативными маркерами различной степени нарушений и прогноза постгипоксических повреждений мозга у глубоконедоношенных новорожденных. Так, в исследовании, проведенном в ФГБУ НИИ ОММ в 2015г, было показано, что у 23,1% детей с экстремально низкой массой тела при рождении и 16,6% детей с очень низкой массой тела формируется органическое поражение ЦНС к первому году жизни. При оценке уровня нейроспецифических белков было выявлено, что при наступлении постконцептуального возраста (ПКВ) (40 недель), уровень BDNF в крови у недоношенных новорожденных с исходом в органическое поражение ЦНС имеет более низкие значения, в сравнении с детьми, у которых выявлено транзиторное перинатальное поражением ЦНС, что свидетельствует об ограничении синтеза BDNF, приводящем к недостаточному обеспечению восстановительных процессов в поврежденном мозге. Неоднократное повышение уровня VEGF в ПКВ демонстрирует интенсивность процессов восстановления поврежденных и образования новых сосудов, показывая, тем самым, высокую степень распада мозга у детей с органическим нарушением ЦНС. Повышенный уровень NSE в конце раннего неонатального периода имеет неблагоприятное прогностическое значение у детей с органическим поражением ЦНС. Определение уровня нейронспецифических факторов в качестве диагностики неврологических нарушений в неонатальном периоде, является наиболее информативным методом прогнозирования формирования инвалидизирующих процессов [41].

Определение уровня цитокинов у новорожденных может служить дополнительным критерием оценки органной дисфункции при критических состояниях.

1.4. Оценочные шкалы критических состояний в неонатологии

Оценить объективно степень тяжести состояния новорожденного ребёнка сложно, что связано не только с анатомо-физиологическими особенностями детей разного гестационного возраста, наличием у них «пограничных» состояний, но и различными компенсаторными возможностями пациентов в периоде ранней адаптации. Количественная оценка степени тяжести состояния новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии является необходимой мерой в прогнозировании исхода заболевания ребенка [25].

Существующие неонатальные шкалы являются эффективным способом оценки степени тяжести состояния детей, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии. Выбор шкалы, которая может быть использована как основа для проведения подробной оценки тяжести и стабильности состояния, определяется возможностью использования ее в реальных клинических условиях.

Одной из существующих и наиболее распространенных на сегодняшний день является шкала Апгар, которая была разработана американским врачом-анестезиологом Вирджинией Апгар и впервые представлена на 27-м ежегодном американском конгрессе врачей-анестезиологов в 1952 г. как способ, позволяющий провести быструю оценку состояния доношенных и недоношенных детей после рождения. Шкала Апгар включает в себя оценку функции дыхания, частоты сердечных сокращений, мышечный тонус, рефлекторный ответ, цвет кожных покровов, которые фиксируются в конце 1 и 5 минут жизни у всех новорожденных детей. Соответственно, чем ниже оценка по шкале Апгар, тем выше риски развития неблагоприятных неврологических исходов. Тем не менее, оценка по шкале Апгар предоставляет достаточно субъективную информацию о состоянии ребенка [47, 108].

Для объективной оценки степени тяжести состояния недоношенных новорожденных, Буштыревым В.А. и соавт. в 2005г., была разработана «Клиническая шкала оценки недоношенных новорожденных» (КШОНН) [17]. Авторами заявлено, что КШОНН позволяет оценивать состояние, как

недоношенных, так и доношенных новорожденных [18]. В основу шкалы положены скрининговые тесты, оценивающие функциональную активность центральной нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, состояние печени, температуру тела, а также состояние кожи. В зависимости от тяжести поражения каждой из систем присваиваются баллы от 0 до 2. Согласно КШОНН, перевод в учреждение более высокого уровня оказания медицинской помощи возможна только при общем состоянии ребенка, соответствующем не более чем 8 баллам. При общей сумме баллов от 9 до 14 риск летального исхода возрастает, транспортировка противопоказана. По данным литературы, благодаря объективной оценке степени тяжести состояния новорожденных, согласно шкале КШОНН, удалось снизить процент смертности в группе транспортированных детей с 8,3% в 2013г. до 3,0% в 2015 г. [15, 16, 35, 36, 52].

В период с 2017 г. по 2018 г. было проведено когортное исследование, посвященное изучению исходов госпитального этапа у новорожденных. Перед транспортировкой состояние всех новорожденных оценивали по шкале КШОНН. Результаты показали, что по мере увеличения оценки по КШОНН повышалось количество детей, требовавших перевода на высокочастотную искусственную вентиляцию легких, инфузию дофамина и эпинефрина. При анализе исходов госпитального этапа регистрировалось значимый рост случаев летального исхода в подгруппах в зависимости от роста оценки по КШОНН с 0,76 [0,02; 4,18]% в подгруппе 0–2 балла до 42,86 [21,82; 65,98]% в подгруппе 9–14 баллов. Также отмечалось увеличение доли пациентов с тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями с 0,00 [0,00; 2,78]% в подгруппе 0–2 балла до 19,05 [5,45; 41,91]% в подгруппе 9–14 баллов. Подобная тенденция наблюдалась в отношении частоты развития позднего неонатального сепсиса [51].

Транспортный индекс риска физиологической стабильности новорожденного (TRIPS – Transport Risk Index of Physiologic Stability for Newborn Infants) разработанный Lee S.K., Zupancic J.A.F., et al. в 2001г. (Vancouver, British Columbia, Canada), используют для оценки тяжести и стабильности состояния

новорожденного ребенка перед транспортировкой. Шкала позволяет выявить пациентов с высоким риском развития неблагоприятных исходов в процессе транспортировки и включает в себя оценку температуры тела, состояние дыхательной системы, систолического артериального давления, ответ на вредные стимулы. Общая оценка по TRIPS – это сумма баллов по 4 вышеперечисленным параметрам. Минимальная оценка 0 баллов, максимальная – 65 баллов. Чем выше оценка по TRIPS, тем выше риски летального исхода в процессе транспортировки новорожденного [3, 36, 72, 75, 76, 136, 137].

В сентябре 2020г. в The Journal of Pediatrics была опубликована статья, в которой исследователями изучалась связь между количеством баллов по шкале TRIPS у недоношенных детей гестационного возраста 22 – 28 недель с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении и летальными исходами или нарушениями нервно-психического развития в возрасте от 18 до 24 месяцев скорректированного возраста. Исследование проводилось в период с 2009 по 2011 гг. Выявлено, что оценка по шкале TRIPS ≥ 20 баллов при поступлении в ОПИТН в группе новорожденных гестационного возраста 24 – 26 недель ассоциируется с более высоким процентом летальных исходов и развитием тяжелых неврологических нарушений в скорректированном возрасте 1,5 - 2 лет [127]

Индекс клинического риска для детей раннего возраста (CRIB - Clinical Risk Index For Babies) - впервые был опубликован в июльском номере журнала Lancet в 1993 г. Авторы Cockburn F. et al. создали способ оценки состояния новорожденных в первые 12 часов с момента рождения. Шкала CRIB включает в себя оценку следующих маркеров: вес ребенка при рождении, ГВ, врожденные аномалии развития, дефицит/избыток оснований, а также фиксирует максимальные и минимальные показатели кислорода, необходимые для обеспечения должного уровня оксигенации. При оценке состояния младенца по CRIB, может быть пропущен только один параметр – ВЕ (дефицит/избыток оснований), в этом случае, согласно инструкции к шкале, его следует считать нормальным. Максимальная оценка 23 балла, минимальная оценка 0 баллов. Чем выше балл по CRIB, тем выше риски развития летального исхода. Шкала была

разработана более 30 лет назад, до использования заместительной терапии препаратами сурфактанта и кортикостероидов у беременных женщин, когда смертность среди недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) и ЭНМТ была гораздо выше. Согласно инструкции к шкале, CRIB (разработанная в Великобритании и используемая, в основном, в Европе), используется для пациентов с ОНМТ при рождении (<1500 г.) [3, 130].

Неонатальная шкала органной дисфункции (NEOMOD - Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score), созданная J. Janota et al. в 1999г. NEOMOD предоставляет комплексный взгляд на состояние ребенка, затрагивая оценку тяжести поражения ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, нарушения свертывающей способности крови, а именно уровень тромбоцитов, мочевыделительной системы, кислотно-основного баланса. Авторы провели исследование, в котором ежедневно на протяжении 28 дней оценивалось состояние новорожденных независимо от ГВ и веса при рождении. Каждая система органов оценивается по трехбалльной системе: 0 баллов – отсутствие нарушений, 1 балл - умеренные расстройства - 1 балл, 2 балла – тяжелая дисфункция. В 2001 г в научном журнале «Shock» J. Janota et al. опубликовали результаты исследования, согласно которым, за 24 ч до летального исхода у всех новорожденных по шкале NEOMOD регистрировались нарушения со стороны 3-х и более систем организма [131]. Максимальное количество баллов по шкале NEOMOD равно 14. При наличии 9 и более баллов со 100% вероятностью увеличивается риск развития неблагоприятного исхода [132].

Карповой А. Л. и соавт. в 2022-2023гг было изучена взаимосвязь между высокими и низкими баллами по шкале NEOMOD, анамнезом, данными клинического осмотра и исходами в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г и ГВ < 32 недель. Согласно полученным результатам, в первую неделю жизни тяжесть органной дисфункции по шкале NEOMOD увеличивается при более низкой массе тела, меньшем росте и меньшем ГВ, а также при развитии у матери преждевременного излития околоплодных вод. [46].

В 1994 году J.L. Vincent et al. разработали шкалу SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments) для оценки органных нарушений у больных с течением септического процесса, которую приняло Европейское общество интенсивной терапии в Париже, в 1994г. SOFA была дополнена в 1999 г. Изначально разработанная для оценки тяжести СПОН на фоне сепсиса, SOFA в настоящее время используется для мониторинга состояния пациентов с различными критическими состояниями. Это связано с тем, что СПОН, который SOFA призвана оценить, может развиваться как следствие самых разнообразных заболеваний и состояний, вызывающих системное воспаление или дисфункцию отдельных органов [3].

Neonatal Sequential Organ Failure Assessment (nSOFA) представляет собой инструмент для оценки риска развития органно-системной дисфункции у новорожденных, особенно у недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ). В период с 2011 по 2016 г. J. L. Wynn и R. A. Polin провели исследование, в которое были включены недоношенные новорожденные с выявленной бактериемией. В ходе проведенной работы было установлено, что с ухудшением состояния пациента наблюдается значительное увеличение потребности в переводе пациента на искусственную вентиляцию легких с повышенной фракцией дотируемого кислорода. Также было отмечено, что распространенность тромбоцитопении как и необходимость в вазоактивных препаратах, используемых для поддержания стабильной гемодинамики и улучшения кровоснабжения органов, также возрастает с ухудшением тяжести состояния. На основе полученных данных авторы усовершенствовали шкалу SOFA, что позволило более точно прогнозировать летальность у недоношенных новорожденных с сепсисом [66, 162, 163]. Обновленная шкала nSOFA включает в себя оценку респираторной, кардиоваскулярной и гематологической функций от легких (0 баллов) до тяжелых нарушений (2 балла) [43]

В период с 2021 по 2022 г в перинатальном центре Республики Башкортостан было проведено исследование, в которое были включены недоношенные дети ГВ < 32 недель. Оценка состояния детей осуществлялась при

поступлении в ОРИТН и в течение 72 часов жизни. Авторами отмечено, что шкалы NEOMOD и nSOFA имеют одинаковую прогностическую ценность в отношении прогнозирования летального исхода у недоношенных новорожденных. Предельные критические значения для риска развития неблагоприятного исхода у недоношенных новорожденных по шкале NEOMOD соответствуют 5 баллам, а по шкале nSOFA — 3 балла [43].

На данный момент в практике врача неонатолога и реаниматолога существуют также такие оценочные шкалы, как PRISM (Pediatric Risk of Mortality Score), SNAP (Score for neonatal acute physiology) PIM (Pediatric Index of Mortality), PEMOD (Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score) и PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score) использование которых допускается у доношенных новорожденных [3].

Шкала PRISM (шкала оценка риска летального исхода у детей), разработанная в 1988 г. Pollack M.M. et al. и усовершенствованная в 1996 году до PRISM III, состоит из 17 параметров, включающие в себя показатели сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, биохимические, гематологические показатели, а также данные кислотно-основного состояния, мониторинг которых начинается от начала поступления больного в стационар [89]. Шкала SNAP (шкала оценки острого состояния новорождённого, Richardson D.K., et al., 1993) включает в себя 34 критерия, у 8 из которых отмечают максимальные и минимальные значения. SNAP оценивает максимальное отклонение от нормы в первые сутки жизни [3]. Шкала PIM (педиатрический индекс летальности) разработанная в 1997г и усовершенствованная в 2013 г до PIM III включает в себя оценку 9 показателей (реакция зрачков на свет, плановая госпитализация, ИВЛ, ВЕ, САД, концентрация кислорода, парциальное давление кислорода, восстановление после операции/основной причины госпитализации, оценка уровня риска диагноза) [91]. Шкала PEMOD (педиатрическая шкала оценки полиорганной недостаточности, Leteurtre S. et al., 1999г) позволяет оценить шесть систем органов: ЦНС, сердечно-сосудистую, мочевыделительную системы, дыхательную недостаточность, показатели гемостаза, состояние печени. PELOD

(логистическая система оценки органной дисфункции в педиатрии, Leteurtre S. et al., 1999) включает в себя оценку 6 органов и систем, используя 12 клинических или лабораторных критериев (ЦНС, сердечно-сосудистая, мочевыделительная системы, оценка дыхательной недостаточности, показатели крови, состояние печени). PELOD 2 – модифицированный в 2013г. вариант шкалы с разницей в количестве присуждаемых баллов по каждому из критериев [3, 58].

Неонатальная шкала эффективности лечения (NTISS - The Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, Gray J.E. et al., 1992) разработана для оценки тяжести состояния и инвазивности лечебных мероприятий у ребенка, поступившего в отделение реанимации и интенсивной терапии. Шкала включает в себя оценку 8 параметров (респираторный, кардиоваскулярный, лекарственная терапия, мониторинг, питание, трансфузия, процедуры, сосудистый доступ) каждый из которых включает в себя несколько критериев оценки [3].

Оценка степени тяжести новорожденного, находящегося в критическом состоянии, а также возможность спрогнозировать развитие неблагоприятных перинатальных исходов, является и остается неотъемлемой частью работы неонатальной службы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объем и дизайн исследования

Настоящее исследование проводилось в период с 2020 по 2024 г. на клинической базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ, г. Екатеринбург, директор – д.м.н., засл. врач РФ, Семёнов Ю. А. Матери были информированы об участии в исследовании и подписали письменное информированное согласие на обработку персональных данных, обследование и лечение ребенка, забора биологических материалов, необходимых для изучения.

Для решения поставленных цели и задач проведено двухэтапное исследование. На первом этапе проведено проспективное когортное исследование 139 обменных карт беременных женщин, историй родов, развития детей, рожденных в сроке гестации от 28 до 42 недель в период с 2020 по 2024 год. В зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении. Были сформированы три основные и три группы сравнения:

1А группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1000 г и менее 1750 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 6 баллов и менее, ГВ при рождении менее 28-32,6 нед., потребность в ИВЛ более 72 часов (критерии Neonatal near miss, ВОЗ 2014г.) (n=24);

1Б группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1000 г и менее 1750 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 7 и более баллов, ГВ при рождении 28-32,6 нед., потребность в ИВЛ менее 72 часов (n=26);

2А группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1750 г и менее 2500 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 6 баллов и менее, ГВ при рождении 33 – 36,6 нед, потребность в ИВЛ более 72 часов (критерии Neonatal near miss, Mukwevo 2007 г.) (n=20);

2Б группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1750 г и менее 2500 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 7 и более баллов, ГВ при рождении 33 – 36,6 нед., потребность в ИВЛ менее 72 часов (n=26);

3А группа - новорожденные с массой тела при рождении 2500 г и более, оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 6 баллов и менее, ГВ при рождении 37 и более нед., потребность в ИВЛ более 72 часов (критерии Neonatal near miss, Mukwevo 2007 г.) (n=20);

3Б группа новорожденные с массой тела при рождении 2500 г и более, оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 7 и более баллов, ГВ при рождении 37 и более нед., потребность в ИВЛ менее 72 часов (n=23).

На втором этапе проведено проспективное рандомизированное исследование, включившее 120 новорожденных первого этапа исследования. Были сформированы две группы: в 4А группу были включены 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) (рисунок 1).

Новорожденным исследуемых групп было проведено клиническое обследование (оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах, анализ антропометрических показателей с учетом гестационного возраста при рождении с использованием графиков роста Фентона, оценка зрелости новорожденных с соотношением гестационного возраста по шкале Балларда, оценка тяжести состояния по шкалам КШОНН, TRIPS, nSOFA и NEOMOD).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Доношенные и недоношенные новорожденные получали уход в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и в отделении

патологии новорожденных и недоношенных детей №1 и №2 (ОПННД №1 и ОПННД №2). Лабораторные исследования проводились в клинко-диагностической и экспресс-лаборатории ФГБУ «НИИ ОММ». Иммунологические исследования проводились лаборатория иммунологии и клинической микробиологии ФГБ «НИИ ОММ».

Критерии включения в основную группу:

-новорожденные из группы neonatal near miss (критерии ВОЗ, 2014г., Mukwevo 2007 г.), с оценкой по шкале Апгар 6 и менее баллов на 5-й минуте, потребовавшие проведение реанимационных мероприятий в операционно – родовом блоке и госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

Критерии невключения:

- Врожденные пороки развития
- Хромосомные и генетические заболевания
- Многоплодная беременность
- ЭНМТ при рождении
- дети с синдромом задержки развития плода

2.2. Клинико-анамнестическая характеристика матерей новорожденных, родившихся в критическом состоянии

Средний возраст женщин в обследованных группах не отличался и составил в среднем 31-32 года. При этом максимальный возраст выявлен в 1А группе и был равен 49 годам, а минимальный – 16 лет определялся среди матерей доношенных детей в 3А группе. Изучение социального статуса женщин показало, что около 80% пациенток проживали в городе и более 60% матерей в группах доношенных и недоношенных новорожденных имели постоянное место работы. В зарегистрированном браке, в среднем, находились 73,5% женщин ($p>0,05$, во всех случаях). Высшее профессиональное образование имели более 50% пациенток из 2А группы, в остальных группах от 29,2% до 46,2% ($p>0,05$, во всех случаях).

Никотинозависимость у женщин и злоупотребление алкоголем регистрировалось в единичных случаях в каждой группе ($p>0,05$).

Отягощенный соматический анамнез матерей стал одной из причин осложненного течения беременности, родов и послеродового периода.

Наиболее часто в структуре экстрагенитальной патологии у 45-65% матерей недоношенных и доношенных новорожденных в критическом состоянии регистрировались заболевания со стороны кровеносной системы, такие как анемия легкой, средней и тяжелой степеней. Выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных женщин из 2А группы, куда вошли новорожденные ГВ 33-36,6 недель, находящиеся в критическом состоянии ($p=0,008$) (рисунок 2).

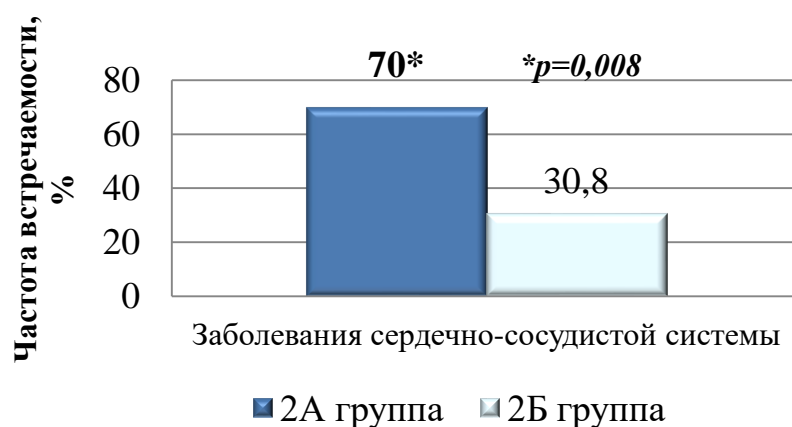


Рисунок 2 – Соматический анамнез матерей новорожденных 2А и 2Б групп, %

Со стороны эндокринной системы у матерей недоношенных детей регистрировались нарушения жирового обмена различной степени тяжести, в среднем, их распространенность в группах составила 24,1%. Заболевания мочевыводящей системы, в частности, пиелонефрит, в единичных случаях осложнял течение беременности у пациенток в группах новорожденных ГВ 28-36,6 недель. Встречаемость социально-значимых заболеваний, таких как ВИЧ и вирусные гепатиты В и С регистрировалась только у матерей недоношенных новорожденных ГВ 28-36,6 недель из 1А, 1Б и 2А групп. По количеству

перенесенных острых респираторно-вирусных инфекций и COVID-19 в период беременности у матерей во всех группах достоверных различий не выявлено.

Гестационный сахарный диабет (ГСД), который характеризуется впервые выявленной во время беременности гипергликемией и приводящий в 30-60% к развитию диабетической фетопатии у плода [87], встречался, практически, у каждой пятой женщины в 1А и 1Б группах, куда вошли недоношенные дети ГВ 28-32,6 недели. Среди групп новорожденных ГВ 33-36,6 недель ГСД в 1,8 раз чаще встречался у матерей 2Б группы в сравнении со 2А группой ($p>0,05$). В 3А и 3Б группах, куда вошли доношенные новорожденные, распространенность ГСД у женщин, осложнившего течение раннего неонатального периода детей, составила 50% и 56,5%. Выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), которая регистрировалась у 45,8% пациенток в 1А группе, в которую вошли дети ГВ 28-32,6 недель в критическом состоянии и 80,7% женщин в 1Б группе сравнения, где состояние новорожденных того же возраста расценивалось как стабильное при рождении, $p=0,010$ (рисунок 3).

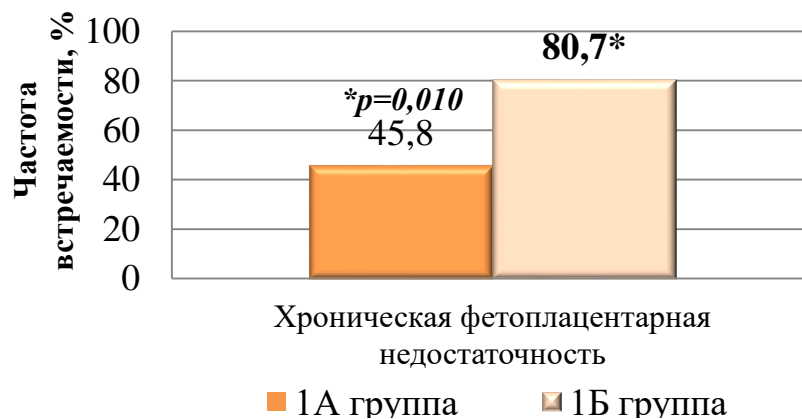


Рисунок 3 – Осложнения настоящей беременности у женщин из 1А и 1Б групп, %

В остальных группах количество пациенток с выявленной ХФПН варьировало в пределах от 30 до 43,5%. Нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) различной степени тяжести наблюдалось в более чем 60% случаев у матерей недоношенных детей ГВ 28-32,6 недель в 1А и 1Б группах ($p>0,05$). Распространенность НМПК в остальных группах не превышало 30%.

Практически у каждой пятой женщины в группах с недоношенными новорожденными регистрировалось маловодие, сопровождающееся снижением количества околоплодных вод и являющееся фактором риска развития задержки внутриутробного роста, врожденных аномалий у плода, асфиксии и внутриутробного инфицирования [20]. Тогда как многоводие, которое характеризуется увеличением количества околоплодных вод и увеличивающее вероятность преждевременного излития околоплодных вод, выпадения петель пуповины и мелких частей плода, а так же рождения ребенка с гипоксией и асфиксией [49] регистрировалось у 40% и 39,1% матерей доношенных детей в 3А и 3Б групп, а в группах с недоношенными детьми ГВ 28-32,6 и 33-36,6 недель наблюдалось в единичных случаях.

Аntenатальный период недоношенных новорожденных ГВ 28-32,6 и 33-36,6 недель протекал на фоне преэклампсии, которая в большинстве случаев была тяжелой и стала одной из причин преждевременного родоразрешения женщин в 1А, 1Б, 2А и 2Б группах. В группе с доношенными новорожденными в критическом состоянии частота встречаемости тяжелой преэклампсии у матерей в период беременности составила 10%. Умеренная преэклампсия регистрировалась только у женщин в группах с недоношенными детьми ГВ 28-36,6 недель от 8 до 27%.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – грозное осложнение беременности и родов, представляющее угрозу для жизни матери и плода. При частичной отслойке нормально расположенной плаценты, которая встречалась у матерей новорожденных, родившихся в критическом состоянии от 4,2 до 10% случаев, увеличиваются риски развития тяжелых гипоксически-ишемических поражений ЦНС и внутрижелудочковых кровоизлияний у детей [97].

Дисстресс плода, который характеризуется гипоксией и нарушением частоты сердечных сокращений при записи кардиотокографии (КТГ), отмечался у 45% женщин в группе доношенных детей в критическом состоянии и в единичных случаях у недоношенных новорожденных ГВ 28-36,6 недель.

В 38–56% случаях рождению недоношенных новорожденных предшествует преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и излитие вод, которые являясь причиной развития инфекционных осложнений, изменений гемодинамических процессов в системе «мать — плацента — плод», приводят к нарушению состояния внутриутробного плода [110]. Преобладание случаев ПРПО, приведшее к длительному безводному промежутку (более 18 часов), регистрировалось у 29,2% женщин в 1А группе, куда вошли недоношенные новорожденные ГВ 28-32,6 недели, находящиеся в критическом состоянии при рождении ($p>0,05$). Среди инфекционных осложнений настоящей беременности в анамнезе у матерей доношенных новорожденных в единичных случаях отмечалась хроническая внутриматочная инфекция (ХВМИ). Хориоамнионит — состояние, характеризующееся инфекционным поражением плодных оболочек, околоплодных вод, децидуальной ткани и плода [56], осложнил течение беременности у части женщин в сроке недоношенной беременности и стал одним из показаний для экстренного родоразрешения.

Во время беременности всем женщинам проводилось микробиологическое исследование отделяемого из цервикального канала. Достоверно чаще в 3А группе у матерей доношенных новорожденных в посевах обнаруживалась *Escherichia coli* (25% против 0% в 3Б группе, $p=0,009$).

При изучении акушерского анамнеза, выявлено, что в 1А группе, куда вошли недоношенные дети в критическом состоянии ГВ 28-32,6 недель, 44% женщин были первобеременные и 54% — первородящие ($p>0,05$). В группе детей ГВ 37 и более недель, перенесших критические состояния при рождении, доля первобеременных составила 30% и каждой четвертой пациентке предстояли первые роды. В группах сравнения количество первобеременных и первородящих женщин варьировало в пределах от 13 до 30%. У 20% матерей новорожденных ГВ 28-32,6 недель в 1А группе беременность наступила с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В остальных группах индуцированная беременность встречалась у 4-15% пациенток. Оперативным путем были родоразрешены более 90% женщин в 1А и 2А группах в сроке

гестации 28-32,6 и 33-36,6 недель. В 3А группе доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии, доля операций кесарево сечение у женщин не превышала 45% и у 20% пациенток беременность закончилась оперативными влагалищными родами с использованием вакуум-экстрактора ($p>0,05$). Медицинские аборт, как и самопроизвольные выкидыши, встречались в анамнезе у всех женщин и их распространенность в группах составила 30-43,5% и 8,3-34,8%. Рубец на матке от операции кесарево сечение, который стал одной из основных причин оперативного родоразрешения данной когорты пациенток встречался, в среднем, у 30% женщин в исследуемых группах, но достоверно чаще встречался в анамнезе у матерей 3Б группы – 52,2%, $p=0,029$.

2.3. Методы исследования

1. Проведен анализ медицинской документации: обменная карта беременной (форма 113/у), история развития новорожденного (форма 027/у). Была разработана база данных, в которую вносились сведения о течении внутриутробного, интра-, неонатального периода развития детей;
2. Клиническое состояние и физическое развитие недоношенных и доношенных новорожденных детей оценивались при рождении по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни; по шкалам NEOMOD, nSOFA, TRIPS, КШОНН; определение гестационного возраста новорожденного методом оценки физической и нервно-мышечной зрелости ребенка по шкале Ballard (1979 г.); анализ антропометрических данных путем оценки роста недоношенных детей по шкале Fenton для мальчиков и девочек (2013 г.) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи";
3. Лабораторные и инструментальные исследования.
Гематологические. Исследование общего клинического анализа периферической крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, гематокрит, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула)

проводилось на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60-OT18» (Франция).

Биохимические. Проводилась оценка уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего билирубина и его фракций (прямого и непрямого), глюкозы, печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), С-реактивного белка с помощью автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) и тест-наборов фирмы «Mindray» (Китай).

Определение показателей кислотно-основного состояния, уровня электролитов, парциального напряжения газов крови проводили с помощью автоматического анализатора газов крови, электролитов и метаболитов «GemPremier 3100» производства фирмы «InstrumentationLaboratoryCo» (США) и реактивов того же производителя. Проводился анализ кислотности крови (pH), парциального напряжения углекислоты (pCO₂) и кислорода (pO₂), концентрацию стандартного бикарбоната (HCO₃⁻), лактата (Lac), глюкозы, электролитный состав (содержание ионов натрия (Na⁺), калия (K⁺), кальция (Ca⁺⁺)), содержание буферных оснований во внеклеточной жидкости (BE).

Забор крови на стерильность (объем вносимой крови составлял до 4 мл включительно) проводился с помощью флакона для малых объемов (педиатрический) VacT/ALERT[®] PF Plus (Biomérieux, США) со средой и адсорбентом для выделения микроорганизмов и иглы-катетер «бабочка». Идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антимикробным препаратам проводили с помощью автоматического анализатора VITEK 2 compact (Biomérieux, Франция).

Методом иммуноферментного анализа определяли уровень провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6, IL-8), с помощью тест-систем «ВекторБест (Россия); содержание нейроспецифической енолазы (NSE), белка S-100, матриксной металлопротеиназы MMP-9 с использованием продукции компании R&D Systems (Китай).

Содержание гомоцистеина определяли с помощью наборов фирмы «Axis-Shield» (Великобритания). Детекцию результатов исследования проводили на

иммуноферментном плащечном фотометре «ИммуноChem-2100» фирмы "High Technology Inc.", США.

Рентгенологические. Исследование органов грудной клетки новорожденных проводилось при использовании рентгенологического аппарата TMXR⁺ (США), а так же цифрового передвижного диагностического аппарата Samsung GM85 с принадлежностями (Корея).

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

4. Статистические методы. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» (2010), «StatSoft Statistica 10.0» (StatSoft, США), SPSS Statistics версия 26.0 (IBM Microsoft, США), «Multifactor Dimensionality Reduction 2.0 beta 8». В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней (m). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в независимых группах осуществляли с использованием процедуры однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При отклонении распределения признака от закона нормального распределения, данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ и Q₃). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis), при отклонении нулевой гипотезы в ходе анализа проводили попарное сравнение групп. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали

равным 0,025 (критерий Краскела-Уоллиса) и $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона). В целях определения качественных параметров, использовались два показателя: абсолютная величина и относительная доля в процентах. Определялись такие критерии, как критерий Хи-квадрат (χ^2) с определением степени свободы (df) и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ осуществлялся с учетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Корреляция с коэффициентом корреляции $|r| < 0,25$ считается слабой, $|r| = 0,75 - 0,25$ средней и $|r| = 1 - 0,75$ сильной. Для оценки прогностической значимости изучаемых шкал использовался ROC-анализ: определялись чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата, отношение правдоподобия отрицательного результата, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата, площадь под ROC-кривой с 95-процентными доверительными интервалами и оптимальный «порог отсечения», оценивалась статистическая значимость различий между площадями под ROC-кривыми. [129].

2.4. Структура и объем исследований

Всем новорожденным детям в первые часы и на 5-7-е сутки жизни проводились общий и биохимический анализы крови, контроль электролитного и кислотно-основного состояния, определение уровня С-реактивного белка, выполнена нейросонография и рентгенографии органов грудной клетки. У всех новорожденных проводился забор пуповинной и венозной крови на 5-7 сутки для проведения иммунологического исследования.

Структура и объем исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Структура и объем исследований

| Методы | Виды |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Анамнестические и клинические | Анализ медицинской документации (обменные карты беременных, рожениц и родильниц; медицинские карты беременных, рожениц и родильниц, получающих медицинскую помощь в стационарных условиях, истории родов; истории развития и болезни новорожденного). Оценка состояния новорожденных по шкалам NEOMOD, nSOFA, CRIB, TRIPS, КШОНН |
| Гематологические | Гемоглобин, гематокрит, количество форменных элементов периферической крови. |
| Биохимические | Общий белок, глюкоза, С-реактивный белок, билирубин, печеночные ферменты, мочевины, креатинин. |
| Анализ газов крови и кислотно-основного состояния | pH, pCO ₂ , pO ₂ , BE, сHCO ₃ ⁻ , Na ⁺ , K ⁺ , Са ⁺⁺ , лактат |
| Иммунологические (ИФА) | Гомоцистеин, TNF-α, IL6, IL-8, MMP-9, NSE, S100 |
| Микробиологические | Исследование бактериологических посевов содержимого крови, трахеобронхиального дерева |

Продолжение таблицы 1

| | |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Биофизические | Нейросонография |
| Рентгенологические | Рентгенография легких |
| Статистические | Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» (2010), «StatSoft Statistica 10.0» (StatSoft, США), SPSS Statistics версия 26.0 (IBM Microsoft, США), «Multifactor Dimensionality Reduction 2.0 beta 8». |

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

3.1. Клиническая характеристика новорожденных в критическом состоянии

Состояние детей при рождении и ответная реакция на проводимые реанимационные мероприятия в операционно-родовом блоке оценивались по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. С учетом того, что в основные группы включены как недоношенные, так и доношенные дети в критическом состоянии, на 1 и 5 минутах жизни показатели по шкале Апгар оказались значительно ниже по сравнению с пациентами того же гестационного возраста из групп 1Б, 2Б и 3Б, родившимися в стабильном состоянии (таблица 2).

Таблица 2 – Оценка по шкале Апгар (баллы), $M \pm SD$

| | 1А группа, n=24 | 1Б группа, n=26 | p | 2А группа, n=20 | 2Б группа, n=26 | p | 3А группа, n=20 | 3Б группа, n=23 | p |
|------------|--------------------|--------------------|---------|--------------------|--------------------|---------|--------------------|--------------------|--------|
| 1-я минута | 3,3±1,2 | 5,5±0,7 | <0,0001 | 3,5±1,1 | 5,9±0,2 | <0,0001 | 2,0±1,1 | 6,26±0,75 | <0,001 |
| 5-я минута | 5,2±1,2 | 7±0 | <0,0001 | 5,5±0,9 | 7±0 | <0,0001 | 4±1,2 | 7,43±0,5 | 0,014 |

p – уровень статистической значимости различий между группами.

Согласно результатам оценки детей по шкале Апгар, тяжелая асфиксия при рождении (0-3 балла через 1 мин после рождения) выявлена в 54,2% случаев в 1А группе, у детей ГВ 28-32,6 недель и у 40% новорожденных ГВ 33-36,6 недель во 2А группе. Средняя и умеренная асфиксия при рождении (4-7 баллов через 1 мин после рождения) регистрировалась у 45,8% недоношенных детей 1А группы и в 60% случаев во 2А группе. В группах 1Б и 2Б группах сравнения, куда были включены дети ГВ 28-32,6 и 33-36,6 недель, родившиеся в стабильном состоянии, распространенность средней и умеренной асфиксии составила 100%. В группе доношенных новорожденных в критическом состоянии тяжелая асфиксия при

рождении осложнила течение неонатального периода у 85% детей. Средняя и умеренная асфиксия при рождении отмечалась у 15% новорожденных детей из 3А группы и в 56,5% случаев в 3Б группе (рисунок 4).

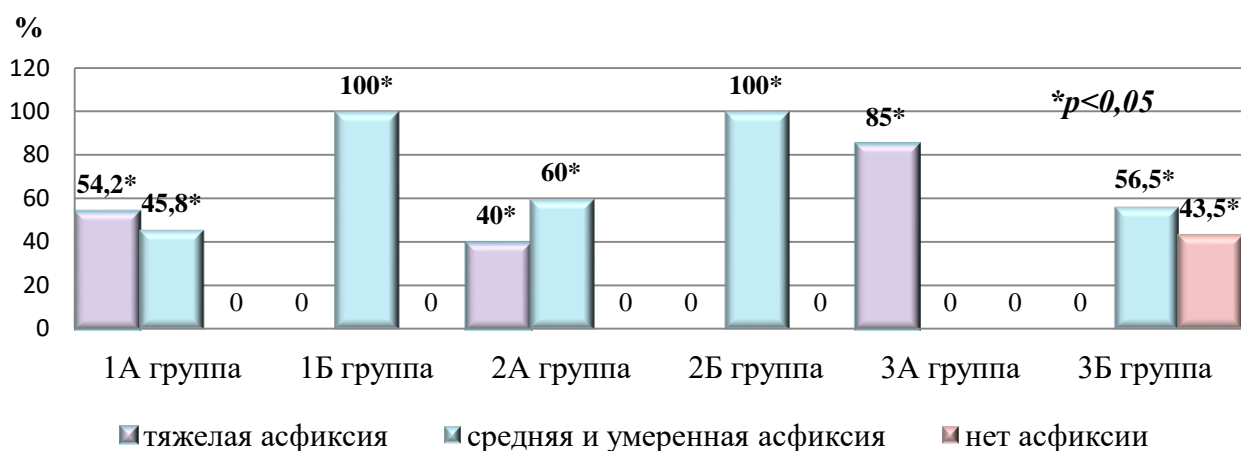


Рисунок 4 – Распространенность асфиксии различной степени тяжести в исследуемых группах, %

Наиболее точным критерием оценки респираторного статуса и перенесенной гипоксии у новорожденных являются результаты исследования газов крови и кислотно-основного состояния (КОС). В 1 сутки жизни выявлено, что в 1А группе, у недоношенных детей ГВ 28-32,6 недели, находящихся в критическом состоянии, у каждого пятого ребенка регистрировался респираторный ацидоз, характеризующийся увеличением парциального напряжения углекислого газа ($p\text{CO}_2$), а у каждого четвертого – метаболический. Среди новорожденных ГВ 33-36,6 недель во 2А основной группе у 20% детей при поступлении в ОРИТН определялся метаболический ацидоз и в таком же проценте случаев – смешанный. В 3А группе у 65% доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии при рождении, статистически значимо чаще наблюдались случаи декомпенсированного лактат-ацидоза, который характеризуется снижением уровня $p\text{H}$, уменьшением концентрации бикарбоната (HCO_3), дефицитом оснований (BE) и повышением уровня лактата, что сопоставимо с тяжестью перенесенной асфиксии при рождении ($p=0,004$) (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели газового гомеостаза и кислотно-основного состояния у новорожденных детей всех групп в 1-е сутки жизни, M±SD

| | 1А группа, n=24 | 1Б группа, n=26 | p | 2А группа, n=20 | 2Б группа, n=26 | p | 3А группа, n=20 | 3Б группа, n=23 | p |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------------|---------------|
| pH | 7,32±0,1 | 7,27±0,05 | 0,030 | 7,32±0,07 | 7,31±0,06 | 0,848 | 7,21±0,18 | 7,34±0,06 | 0,006 |
| pCO ₂ , мм.рт.ст | 42,3±11,9 | 48,09±9,94 | 0,067 | 40,4±7,79 | 45,17±7,53 | 0,046 | 39,5±15,88 | 38,2±8,81 | 0,757 |
| pO ₂ , мм.рт.ст | 49,25±17,32 | 61,68±14,25 | 0,003 | 58,3±15,1 | 57,98±19,22 | 0,949 | 63,3±37,1 | 60,8±21,15 | 0,803 |
| HCO ₃ , ммоль/л | 20,6±2,66 | 22,04±3,75 | 0,130 | 20,6±2,41 | 22,02±0,32 | 0,022 | 15,6±4,9 | 20,85±1,89 | 0,0002 |
| BE, ммоль/л | -5,18±2,81 | -5,62±2,18 | 0,557 | -5,17±2,52 | -3,46±2,31 | 0,022 | -12,7±7,12 | -5,23±2,87 | 0,0001 |
| K ⁺ , ммоль/л | 6,87±1,64 | 7,28±0,44 | 0,465 | 6,38±1,93 | 6,06±2,17 | 0,603 | 5,63±1,84 | 5,9±0,91 | 0,466 |
| Na ⁺ , ммоль/л | 134,3±3,23 | 133,32±0,77 | 0,345 | 134,9±2,37 | 136,3±3,40 | 0,104 | 136,97±3,14 | 137,3±1,69 | 0,679 |
| Ca ⁺⁺ , ммоль/л | 1,26±0,08 | 1,28±0,01 | 0,376 | 1,31±0,09 | 1,3±0,06 | 0,693 | 1,35±0,09 | 1,28±0,07 | 0,015 |
| Cl ⁻ , ммоль/л | 107,75±4,83 | 108,92±0,93 | 0,398 | 109,35±3,67 | 106,75±4,10 | 0,033 | 106,15±6,43 | 105±2,94 | 0,512 |
| Глюкоза, ммоль/л | 3,03±1,59 | 2,01±0,43 | 0,263 | 3,36±1,8 | 3,58±1,38 | 0,651 | 4,58±1,92 | 4,28±1,94 | 0,633 |
| Лактат, ммоль/л | 3,85±3,06 | 3,22±0,44 | 0,535 | 3,3±1,12 | 2,77±1,18 | 0,152 | 9,32±5,49 | 3,76±2,78 | 0,0006 |

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами новорожденных.

К 5 суткам жизни по данным результатов газового гомеостаза и КОС у детей из 1Б группы сравнения, находившимся на неинвазивном методе респираторной поддержки, значимо чаще, наблюдался респираторный ацидоз ($p=0,035$). У доношенных новорожденных из 3А и 3Б групп регистрировалась тенденция к гипогликемии ($p>0,05$).

При сравнительной оценке возраста и антропометрических показателей в группах выявлено, что наименьший ГВ, длину тела и окружности головы и груди имели новорожденные из 1А группы ($p<0,05$). По массе тела показатели оказались статистически незначимыми. Во 2А и 2Б группах, у детей ГВ 33-36,6 недель, достоверно чаще различался гестационный возраст новорожденных, а антропометрические показатели были сопоставимы. Разница между группами по возрасту в очередной раз подтверждает преобладание случаев развития критических состояний в категории детей с меньшим ГВ (таблица 4).

Таблица 4 – Антропометрические показатели и возраст у новорожденных исследуемых групп, Me [IQR]

| Показатели | 1А группа, n=24 | 1Б группа, n=26 | р | 2А группа, n=20 | 2Б группа, n=26 | р | 3А группа, n=20 | 3Б группа, n=23 | р |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Масса тела, г | 1395 [1165; 1592,5] | 1600 [1325; 1697,5] | 0,051 | 2140 [1950; 2292,5] | 2240 [2110; 2337,5] | 0,266 | 3235 [3050; 3495] | 3440 [3155; 3920] | 0,104 |
| Длина тела, см | 39 [38; 40] | 40 [38; 41] | 0,072 | 44 [42,7; 45] | 45 [44; 45,7] | 0,103 | 51 [50; 52] | 52 [51; 54] | 0,090 |
| Окружность головы, см | 28,5 [27; 29] | 30 [28; 30] | 0,061 | 32 [31; 33] | 32 [31; 33] | 0,630 | 34 [34; 36] | 35 [34; 36] | 0,421 |
| Окружность груди, см | 27 [26,7; 28,2] | 28 [27; 29] | 0,061 | 31 [29,7; 31,2] | 31 [30; 32] | 0,405 | 33 [34; 35] | 35 [34; 35,5] | 0,312 |
| Гестационный возраст, недели | 30 [29; 31] | 31,5 [31; 32] | 0,001 | 33 [33; 34] | 34 [33,25; 35] | 0,002 | 39 [38; 39,2] | 38 [37,5 39] | 0,435 |

р – уровень статистической значимости различий между группами.

При оценке гендерной принадлежности выявлено, что в 1А группе, куда вошли недоношенные дети ГВ 28-32,6 недель в критическом состоянии, преобладало число новорожденных женского пола и составило 77,7%. В группе недоношенных новорожденных большего ГВ, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде, число новорожденных женского пола составило 55%. В основной 3А группе, среди доношенных новорожденных количество девочек составило 45%.

Новорожденные, которым оказывалась первичная реанимационная помощь в операционно-родовом блоке, были транспортированы в ОРИТН в условиях транспортного кувеза на стартовой респираторной терапии для дальнейшего лечения и выхаживания. Значительная часть детей из 1А и 1Б групп в 1-е сутки жизни находились в тяжелом состоянии (50% и 100%). Крайне тяжелое состояние имели 50% новорожденных в 1А группе. Тяжесть состояния детей была обусловлена перенесенной интранатальной асфиксией и течением респираторного дистресс-синдрома (РДС) на фоне недоношенности. При оказании первичной реанимационной помощи в операционно-родильном зале, интубация трахеи и проведение ИВЛ через маску и ЭТТ достоверно чаще требовались новорожденным из 1А, 2А и 3А основных групп ($p < 0,001$) (таблица 5).

Таблица 5 – Реанимационная помощь в операционно-родильном зале новорожденным в критическом состоянии, %

| | 1А группа, n=24 | | 1Б группа, n=26 | | 2А группа, n=20 | | 2Б группа, n=26 | | 3А группа, n=20 | | 3Б группа, n=23 | |
|--------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|------|--------------------|-------|--------------------|------|--------------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| ИВЛ маска в род. зале | 20 | 83,3* | 7 | 27 | 18 | 90* | 0 | 0 | 18 | 90* | 5 | 21,7 |
| СРАР в род.зале | 9 | 37,5 | 25 | 96,2* | 7 | 35 | 24 | 92,3* | 3 | 15 | 10 | 43,5* |
| Интубация трахеи | 19 | 79,2* | 3 | 11,5 | 20 | 100* | 0 | 0 | 20 | 100* | 0 | 0 |

Продолжение таблицы 4

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|----|-------|---|------|----|------|---|---|----|------|---|---|
| ИВЛ с рождения | 19 | 79,2* | 3 | 11,5 | 20 | 100* | 0 | 0 | 20 | 100* | 0 | 0 |
| Непрямой массаж сердца | 3 | 12,5 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | 2 | 10 | 0 | 0 |

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

Проведение неинвазивной респираторной поддержки методом СРАР статистически значимо чаще требовалось новорожденным 1Б, 2Б и 3Б групп сравнения, $p < 0,05$. Тем не менее, неэффективная СРАР-терапия в 16,6% случаев в 1А группе и в 7,7% в 1Б группе потребовала перевода недоношенных детей ГВ 28-32,6 недель на ИВЛ в операционно-родовом блоке в возрасте 10-30 минут жизни. В 3Б группе сравнения более 40% новорожденных получали стартовую неинвазивную респираторную поддержку методом СРАР в виду наличия у них дыхательные нарушения и кислородной зависимости. Это может быть связано с преобладанием в этой когорте детей случаев гестационного сахарного диабета у матерей, который является одним из факторов, осложняющих течение раннего неонатального периода у новорожденных.

Более 80% новорожденных ГВ 28-32,6 недель 1А группы, находящиеся в ОРИТН нуждались в продолжении ИВЛ, каждый четвертый ребенок в возрасте 1-2 часа жизни потребовал перевода на высокочастотную осцилляторную искусственную вентиляцию легких (ВЧО ИВЛ) по причине нарастания потребности в кислороде и дыхательной недостаточности.

Клинический пример №1. Новорожденный мальчик С. из 1А группы от преждевременных оперативных родов в сроке 31 неделя. Беременность протекала на фоне гипертонической болезни, дистресса плода, ГСД, ХВМИ. У женщины резус-отрицательная кровь, титр антител 1:256. Учитывая прогрессирование анемии у плода, проводилось внутриутробное переливание крови №3. В анамнезе у женщины медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши, перинатальная потеря. Оценка по шкале Апгар 1/3/4 балла. Масса тела 1670 грамм. Состояние ребенка при рождении крайне тяжелое. ЧСС 54 уд/мин, дыхание отсутствует,

атония, арефлексия, кожа бледная. Начат полный комплекс реанимационных мероприятий: интубация трахеи, ИВЛ, непрямой массаж сердца, катетеризация пупочной вены, однократно внутривенно введен 0,1% эпинефрин в дозе 0,1 мл/кг. При стабилизации состояния, в условиях транспортного инкубатора на ИВЛ ребенок переведен в ОРИТН. При поступлении состояние крайне тяжелое, прогрессирует дыхательная, сердечно-сосудистая, церебральная недостаточность. Ребенок переведен на ВЧО ИВЛ (FiO_2 – 100%, Fhf – 10 Гц, ΔP – 35, P_{aw} (МАР) – 14,7 см. вод. ст.). Показатели сатурации в пределах 80-88%. По данным газов крови и КОС респираторно-метаболический ацидоз (pH 7,17, pCO_2 58 мм. рт. ст., BE -10 ммоль/л, лактат 4,1 ммоль/л). По результатам общего анализа крови выявлена анемия (гемоглобин 100 г/л, гематокрит 24,1%), которая явилась абсолютным показанием для проведения трансфузии отмытых эритроцитов с целью дотации форменных элементов крови. По данным биохимического анализа крови у ребенка определялись гипопроteinемия (общий белок 30 г/л), гипоальбуминемия (альбумин 24 г/л) и гипербилирубинемия (101 мкмоль/л). По данным рентгенографии РДС. В возрасте первого часа жизни ребенку эндотрахеально введен порактант альфа (сурфактант). При проведении эхокардиографии выявлено снижение сократительной функции миокарда. С целью инотропной и вазопрессорной поддержки ребенку назначены 4% допамин 5→10 мкг/кг/мин и 1,25% добутамин в дозе 5 мкг/кг/мин. Уровень СРБ –2,9 мг/л. По результатам нейросонографии – ВЖК 2 степени. На 4-е сутки ребенок переведен на традиционную ИВЛ. В возрасте 8-х суток жизни планово экзотубирован и переведен на СРАР на котором находился в течение 11 суток. Общая длительность респираторной терапии составила 18 дней. В возрасте 20 суток переведен в отделение патологии новорожденных для дальнейшего выхаживания. Выписан на 82 сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

В 1Б группе сравнения на традиционной ИВЛ находился каждый третий новорожденный, а перевода на ВЧО ИВЛ, в связи с прогрессированием

дыхательной недостаточности и нарастанием кислородной зависимости, потребовали двое детей.

Во 2А группе все новорожденные ГВ 33-36,6 недель нуждались в проведении ИВЛ, тогда как во 2Б группе все дети с рождения находились на СРАР, и лишь 85% детей потребовали продолжения респираторной терапии при поступлении в ОРИТН. Учитывая гестационный возраст, потребность в респираторной поддержке, наличие кислородной зависимости и респираторного дистресс синдрома, недоношенные новорожденные ГВ 28-36,6 недель в 1А (19/24), 1Б (7/26) и 2А (1/20) группах получили сурфактант методом INSURE и LISA в операционно-родовом блоке, согласно клиническим рекомендациям [50] ($p<0,001$). В связи с сохраняющейся дыхательной недостаточностью, нарастающей кислородной зависимостью, повторного введения сурфактанта в ОРИТН потребовали в среднем 14% недоношенных детей из 1А (4/24), 1Б (4/26) и 2А (2/20) групп (рисунок 5).

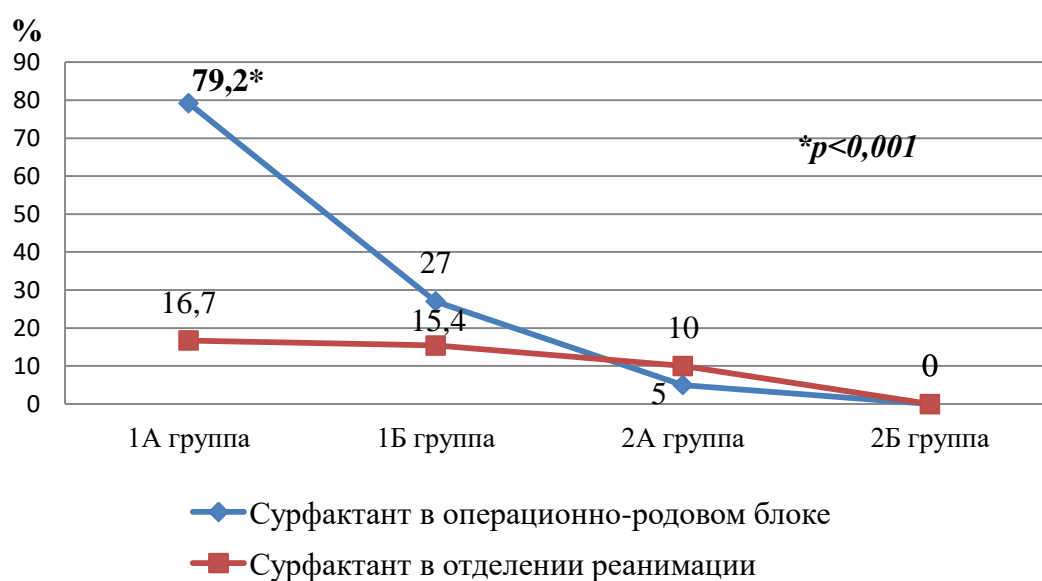


Рисунок 5 – Заместительная терапия сурфактантом у недоношенных новорожденных в исследуемых группах, %

Все доношенные новорожденные из 3А группы находились на ИВЛ в связи с наличием респираторных расстройств на фоне перенесенной тяжелой асфиксии при рождении ($p<0,001$). Прогрессирование дыхательной недостаточности,

выраженная кислородная зависимость и неадекватная оксигенация на традиционной ИВЛ стали причиной перевода двух доношенных новорожденных из 3А группы на ВЧО ИВЛ. В 3Б группе в переводе на ИВЛ нуждались 8,7% детей, в связи с выявленной в первые сутки жизни врожденной пневмонии. Потребность в проведении неинвазивной респираторной терапии методом СРАР достоверно не различались в 3А и 3Б группах и регистрировались в среднем у 16,2% новорожденных (рисунок 6).

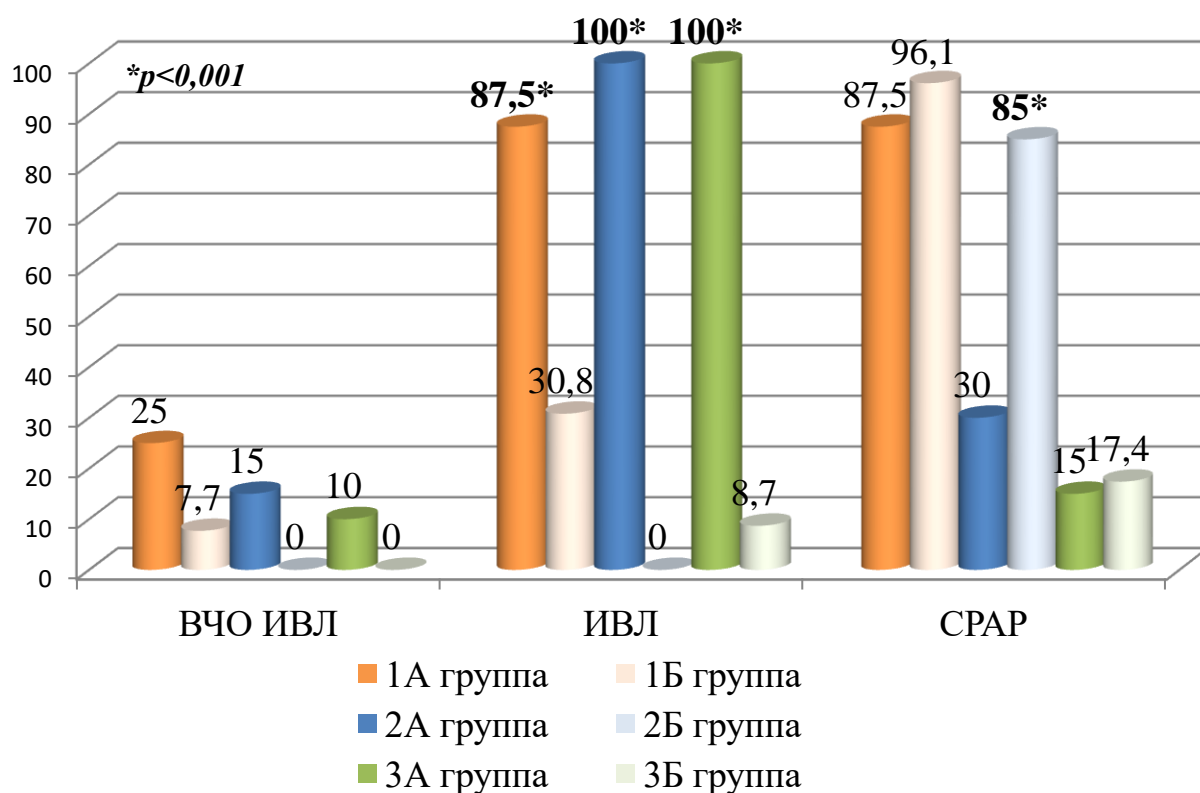


Рисунок 6 – Респираторная терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии, %

Клинический пример №2. Новорожденный мальчик Е. из 3Б группы от своевременных самостоятельных родов в сроке 40 недель. Беременность у женщины протекала на фоне многоводия, дисстресса плода, анемии средней степени тяжести, ожирения 1 степени, ГСД, перенесенного НКВИ во втором триместре. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Масса тела 4780 грамм. В родовом блоке начат МНСРАР. Переведен в палату интенсивной терапии, где продолжена

неинвазивная респираторная поддержка методом VNCPAP. В возрасте 14 часов отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности, кислородной зависимости, десатурации 70-80%. Проведена интубация трахеи и перевод ребенка на ИВЛ со стартовыми параметрами FiO_2 – 50%, PIP – 25 см вод. ст., PEEP – 6 см. вод. ст., MAP – 10,2 см. вод. ст., R. – 40 в мин. Установлен венозный доступ, начата антибактериальная терапия. По данным газов крови и КОС респираторный ацидоз. По общему анализу крови – лейкоцитоз. По данным биохимического анализа крови – гипогликемия. В возрасте вторых суток жизни по данным рентгенографии выявлена пневмония, уровень СРБ – 32,5 мг/л. По результатам нейросонографии – перивентрикулярная ишемия. Длительность ИВЛ составила 2,7 дня. В возрасте 4-х суток переведен в отделение патологии новорожденных. Выписан на 17 сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Статистически значимо по длительности инвазивной респираторной терапии дети в основных группах отличались от новорожденных из групп сравнения. В 1А группе потребность в ИВЛ у новорожденных сохранялась в течение $8,15 \pm 9,47$ дней, а в 1Б группе – $2,44 \pm 0,48$ дня ($p=0,013$). Среднее количество дней на ВЧИВЛ в 1А группе составило $8,58 \pm 10,73$ суток, а в 1Б – $2,75 \pm 0,35$ дня ($p=0,567$). Во 2А группе новорожденные находились на традиционной ИВЛ в течение $3,47 \pm 3,98$ суток, а на ВЧО ИВЛ – $1,20 \pm 3,2$ дня ($p=0,000419$). Во 2Б группе случаев перевода детей на ИВЛ и ВЧО ИВЛ не выявлено. Длительность неинвазивной респираторной терапии методом CPAP в группах достоверно не различалась. В 3А и 3Б группах, у доношенных новорожденных, длительность ИВЛ была сопоставима и составила $5,07 \pm 5,39$ дней и $2,6 \pm 0,14$ дня соответственно ($p>0,05$). На ВЧО ИВЛ новорожденные из 3А группы, в среднем, находились $0,1 \pm 0,12$ дней. Длительность неинвазивной респираторной терапии методом CPAP достоверно чаще преобладала в 3Б группе и составила $23,5 \pm 17,9$ часов, тогда как в 3А группе дети, планово эктубированные, находились на CPAP в течение $0,25 \pm 0,21$ часов ($p=0,013$) (рисунок 7).

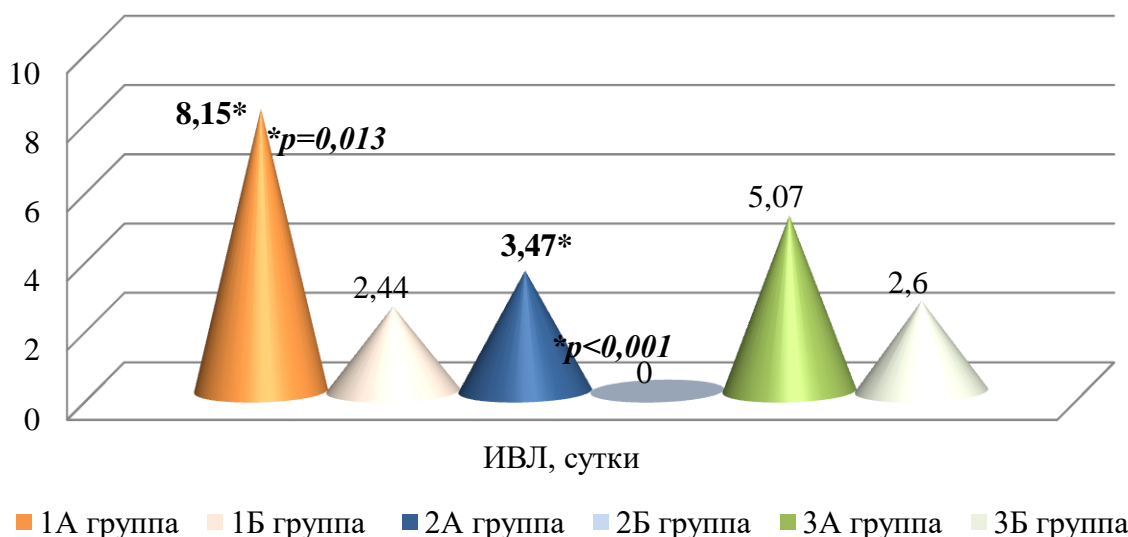


Рисунок 7 – Длительность респираторной терапии у новорожденных в критическом состоянии, сутки.

Тяжесть поражения ЦНС у новорожденных в критическом состоянии клинически проявлялась мышечной гипотонией и снижением рефлексов или отсутствием тонуса и рефлексов. Атония и арефлексия достоверно чаще регистрировались у доношенных и недоношенных детей из основных групп, в среднем, в 38% случаев ($p < 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 – Нарушения со стороны ЦНС у новорожденных в исследуемых группах, %

| 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 | |
|------------------------------------|-----------------|-----|-----------------|-----|-----------------|-----|-----------------|------|-----------------|-----|-----------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Мышечная гипотония и гипорефлексия | 16 | 66* | 25 | 96 | 14 | 70* | 24 | 92,3 | 10 | 50 | 9 | 39,1 |
| Мышечная атония и арефлексия | 8 | 33* | 1 | 3,8 | 6 | 30* | 0 | 0 | 10 | 50* | 0 | 0 |

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы показала, что в 1А группе, у недоношенных ГВ 28-32,6 недель, находящихся в критическом состоянии,

достоверно чаще регистрировалась тахикардия $164,3 \pm 25,5$ уд/мин в первые сутки жизни ($p=0,002$). У доношенных новорожденных из 3А группы ЧСС значимо отличалась от таковой у детей из группы сравнения и составила $129,9 \pm 22,5$ уд/мин, что связано с проведением управляемой терапевтической гипотермии, при которой у пациентов наблюдаются эпизоды брадикардии ($p=0,03$). При контроле электрокардиографии у всех пациентов из основных групп нарушений ритма сердца зафиксировано не было. Показатели систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в группах не различались. Тем не менее, у 12,5% недоношенных новорожденных в критическом состоянии ГВ 28-32,6 недель, при определении АД наблюдались случаи артериальной гипотензии, при которой уровень среднего АД был ниже 30 мм рт ст [57] (таблица 7)

Таблица 7 – 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 | $164,3 \pm 25,5^*$ | $143,5 \pm 20,4$ | $149,1 \pm 19,3$ | $141,8 \pm 13,5$ | $129,9 \pm 22,5^*$ | $144,4 \pm 10$ |
| САД, мм.рт.ст. | $57,9 \pm 11,4$ | $57,9 \pm 12,1$ | $65,5 \pm 11,5$ | $66,6 \pm 7,15$ | $70,4 \pm 16,7$ | $70,2 \pm 4,6$ |
| ДАД, мм.рт.ст. | $28,4 \pm 11,9$ | $30,2 \pm 12,3$ | $35 \pm 9,2$ | $37,2 \pm 8,5$ | $39,1 \pm 13,1$ | $38,6 \pm 4,8$ |
| Среднее АД, мм.рт.ст. | $43,2 \pm 11,2$ | $44,1 \pm 11,7$ | $50,3 \pm 9,5$ | $51,9 \pm 7,1$ | $54,7 \pm 13,8$ | $54,4 \pm 4,5$ |

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. Во 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 во 2А группе потребовал один ребенок в течение 1 суток жизни. В 3А группе инотропную поддержку 4% допамином получили 75% детей, что связано с перенесенной тяжелой асфиксией при рождении, повлекшей за собой развитие гемодинамических нарушений у новорожденных.

Среди новорожденных из групп сравнения, назначение инотропной поддержки 4% допамином в дозе 4 и 5 мкг/кг/мин в связи с эпизодами артериальной гипотензии потребовалось 42,3% новорожденным ГВ 28-32,6 недель из 1Б группы, 3,8% пациентов ГВ 33-36,6 недель из 2Б группы и 4,3% доношенным детям из 3Б группы.

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 $37,1 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$ ($p=0,0018$). У недоношенных детей более старшего ГВ температура тела в группах не различалась. В 3А группе доношенных пациентов температура тела была статистически значимо ниже, составляя $35,4 \pm 1,3^{\circ}\text{C}$ ($p<0,001$), что связано с проведением управляемой терапевтической гипотермии новорожденным с тяжелой асфиксией при рождении согласно клиническим рекомендациям [14].

Всем новорожденным, включенным в исследование, проводилась оценка мочевыделительной функции – контроль суточного диуреза. У недоношенных детей во всех группах диурез к 24 часу жизни статистически значимо не различался и составил в среднем 2,8 мл/кг/час. В 3А группе у доношенных новорожденных количество мочи, выделенное за первые сутки жизни, соответствовало, в среднем, 1,8 мл/кг/час, что было достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p<0,001$). У 15% пациентов из 3А группы регистрировалась в 1 сутки жизни олигурия (менее 1,0 мл/кг/сут) и анурия в 10% случаев.

Всем доношенным и недоношенным детям, поступившим в ОРИТН, была назначена стартовая антибактериальная терапия согласно внутреннему протоколу по рациональному использованию антимикробных препаратов в неонатальной практике (приложение 2 к приказу № 171-п ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ).

В 1А группе 92% недоношенных детей получили стартовую антибактериальную терапию препаратами пенициллинового ряда в паре с аминогликозидами (ампициллин+сульбактам и амикацин), в среднем, в течение $7,23 \pm 5,59$ дней. В остальных случаях новорожденные получали комбинацию амоксициллин+клавулановая кислота и амикацин в течение 7 ± 3 дней. В 1Б группе комбинацию стартовой антибактериальной терапии получили 76% новорожденных в течение $8,8 \pm 5,63$ дней, в остальных случаях профилактика инфекционных осложнений проводилась только защищенным пенициллином. Во 2А группе начальная терапия антибактериальными препаратами проводилась в 100% случаев ($p < 0,001$) в течение $9,2 \pm 4,98$ дней. Из 2Б группы комбинацию ампициллина+сульбактама и амикацина на протяжении $6,27 \pm 2,87$ дней получили 27% недоношенных детей. При нарастании воспалительных изменений в анализах крови, развитии отрицательной или отсутствии положительной динамики в состоянии, детям проводилась смена антибактериальной терапии на препараты группы резерва. Так, комбинация ванкомицина из группы гликопептидов и имипенема циластатина (тиенам) из группы карбапенемов была назначена 58% новорожденных из 1А группы и 27% из 1Б группы, со средней продолжительностью приема $12,86 \pm 8,08$ дня и $11,9 \pm 4,88$ дней соответственно. Во 2А группе ротация стартовой антибактериальной терапии на ванкомицин с тиенамом потребовалась 40% новорожденных ($p < 0,001$) со средней продолжительностью приема $11,5 \pm 6$ дней. С учетом полученных результатов микробиологического исследования крови и определения чувствительности выявленного возбудителя к антибактериальным препаратам, 8,3% новорожденным из 1А группы и 3,8% детям из 1Б группы был назначен линезолид (группа оксазолидинонов) длительностью $19 \pm 15,56$ и 10 ± 0 дня. Каждому четвертому пациенту из 1А группы и 7,7% недоношенных из 1Б группы, согласно полученным результатам бактериологического исследования крови, был назначен меропенем (группа карбапенемов) продолжительностью $15,16 \pm 7,73$ и $9,5 \pm 6,36$ дней соответственно.

В 3А группе стартовую антибактериальную терапию ампициллином сульбактамом и амикацином получили 95% новорожденных, а 3Б группе – 13% детей в течение $4,95 \pm 3,48$ и $5,66 \pm 4,16$ дней соответственно ($p < 0,001$). Монотерапию ампициллином сульбактамом в течение $7,6 \pm 1,6$ дней получали 43,5% новорожденных из 3Б группы. Смена стартовой антибактериальной терапии на ванкомицин и тиенам проводилась в 15% случаях в течение $16,7 \pm 7,8$ дней в 3А группе, в связи с отрицательной динамикой в состоянии и нарастанием воспалительных изменений по данным лабораторных показателей.

Проведение плазмотрансфузии в связи с наличием тромбоцитопении, кровоточивости из мест вколов и дефицита плазменных факторов свертывания по данным коагулограммы проводилась новорожденным 1А, 1Б и 2А группы (29,2%, 15,4% и 20%, $p < 0,05$). Учитывая прогрессирование анемии, согласно клиническим рекомендациям «Ранняя анемия недоношенных» [8], показания для проведения гемотрансфузии были сформированы у недоношенных детей из 1А, 1Б, 2А и 2Б групп (42%, 15,4%, 30% и 15%). В 3А группе у 20% доношенных новорожденных были сформированы абсолютные показания для проведения плазмотрансфузии и один ребенок получил гемотрансфузию с целью дотации форменных элементов.

Всем новорожденным в ОРИТН проводился комплекс инструментальных исследований. По данным нейросонографии (НСГ), у более, чем 70% недоношенных новорожденных выявлена перивентрикулярная ишемия, как следствие перенесенной гипоксии при рождении, которая достоверно чаще встречалась в 1Б группе ($p = 0,044$) и в 3А группе ($p < 0,001$). Количество выявленной субкортикальной ишемии, для которой характерно снижение кровообращения в зонах, прилегающих к границе белого вещества, и коры больших полушарий превалировало в 1А и 1Б группах. Во 2А, как и 3А группах субкортикальная ишемия встречалась значимо чаще чем во 2Б и 3Б группах сравнения ($p < 0,001$). В 3А группе, среди доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, в 10% случаях регистрировалась субтотальная ишемия. Тотальная ишемия и ишемия таламусов наблюдались в единичных случаях в 1А, 1Б, 2А и 3А группах. Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 1 степени отмечалась в

большинстве случаев в 1Б и 2Б группах и встречались у 27% и 19,2%. ВЖК 2 степени достоверно чаще регистрировалось у каждого второго ребенка в 1А группе ($p=0,007$). ВЖК 3 степени в единичных случаях отмечались в 1А, 1Б и 2А группах. Отек головного мозга выявлен по данным НСГ в 1 сутки жизни у каждого четвертого ребенка в 3А группе. ГИЭ легкой степени достоверно чаще наблюдалось у недоношенных новорожденных из 2Б группы ($p<0,001$). ГИЭ средней степени значимо чаще регистрировалась в 1Б группе сравнения у детей ГВ 28-32,6 недель. Тяжелая степень ГИЭ значимо превалировала в основных 1А, 2А и 3А группах ($p<0,001$) (таблица 8).

Таблица 8 – Данные нейросонографии новорожденных, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде, %

| Нозологическая форма | 1А группа, n=24 | | 1Б группа, n=26 | | 2А группа, n=20 | | 2Б группа, n=26 | | 3А группа, n=20 | | 3Б группа, n=23 | |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-----|--------------------|-------|--------------------|-----|--------------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Перивентрикулярная ишемия | 17 | 70,8 | 24 | 92,3* | 17 | 85 | 22 | 84,6 | 15 | 75* | 5 | 21,7 |
| Субкортикальная ишемия | 19 | 79,2 | 21 | 80,7 | 12 | 60* | 2 | 7,6 | 13 | 65* | 0 | 0 |
| Тотальная ишемия | 3 | 12,5 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 |
| Ишемия таламусов | 3 | 12,5 | 1 | 3,8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 10 | 0 | 0 |
| Внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени | 5 | 20,8 | 7 | 27 | 2 | 10 | 5 | 19,2 | 2 | 10 | 1 | 4,3 |
| Внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени | 10 | 41,7* | 2 | 7,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени | 1 | 4,2 | 1 | 3,8 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Гипоксически-ишемическая энцефалопатия легкой степени | 1 | 4,2 | 2 | 7,7 | 0 | 0 | 17 | 65,4* | 0 | 0 | 15 | 65,2* |
| Гипоксически-ишемическая энцефалопатия средней степени тяжести | 3 | 12,5 | 16 | 64,2* | 7 | 35 | 9 | 34,6 | 4 | 20 | 1 | 4,3 |

Продолжение таблицы 8

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------|----|-------|---|------|----|-----|---|---|----|-----|---|-----|
| Гипоксически-ишемическая энцефалопатия тяжелой степени | 20 | 83,3* | 8 | 30,8 | 13 | 65* | 0 | 0 | 16 | 80* | 1 | 4,3 |
|--------------------------------------------------------|----|-------|---|------|----|-----|---|---|----|-----|---|-----|

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

Для недоношенных новорожденных более старшего ГВ (33-36,6 недель) наиболее информативными предикторами течения критических состояний в раннем неонатальном периоде стали следующие показатели: гипоксически-ишемическая энцефалопатия различной степени тяжести, неинвазивная респираторная терапия BNCPAP, уровень pCO_2 в капиллярной крови в 1 сутки жизни.

Правило для вычисления прогностического индекса Z имеет следующий вид:

$$Z = 1,9785 \cdot x_1 - 1,2392 \cdot x_2 - 0,05581 \cdot x_3 - 0,9260$$

x_1 - Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, 1-легкая, 2 - средняя, 3-тяжелая

x_2 - BNCPAP, 0-нет, 1-да

x_3 - уровень pCO_2 в капиллярной крови, мм рт ст

При $Z > 0$, ребенок относится к группе neonatal near miss, если $Z > 0$ – ребенок не относится к группе neonatal near miss (рисунок 8).

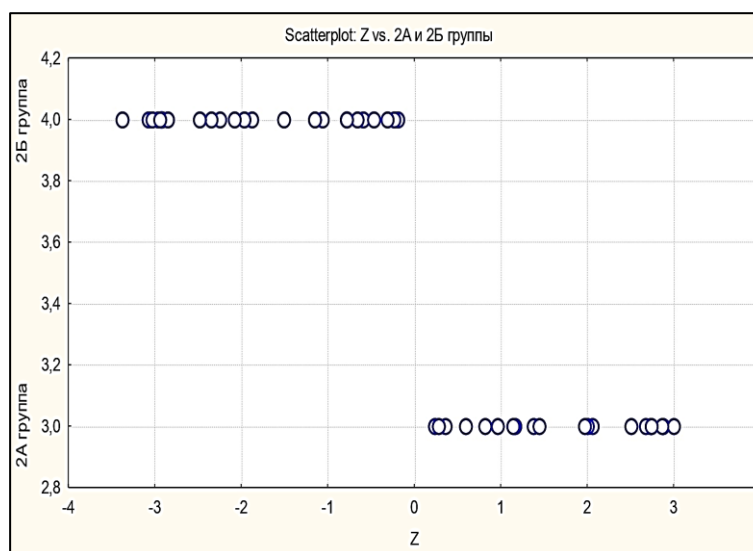


Рисунок 8 – Результаты расчета прогностического индекса Z для новорожденных ГВ 33-36,6 недель

В формулу входят всего три показателя, но они дают 100% правильное распознавание детей из групп 2А и 2Б (аналоги чувствительности и специфичности).

Вероятность: $W = \exp(Z) / (1 + \exp(Z))$

Если вероятность (W) больше или равно 0,5, то прогнозируем развитие критического состояния у новорожденного ГВ 33 – 36,6 недель из 2А группы (рисунок 9).

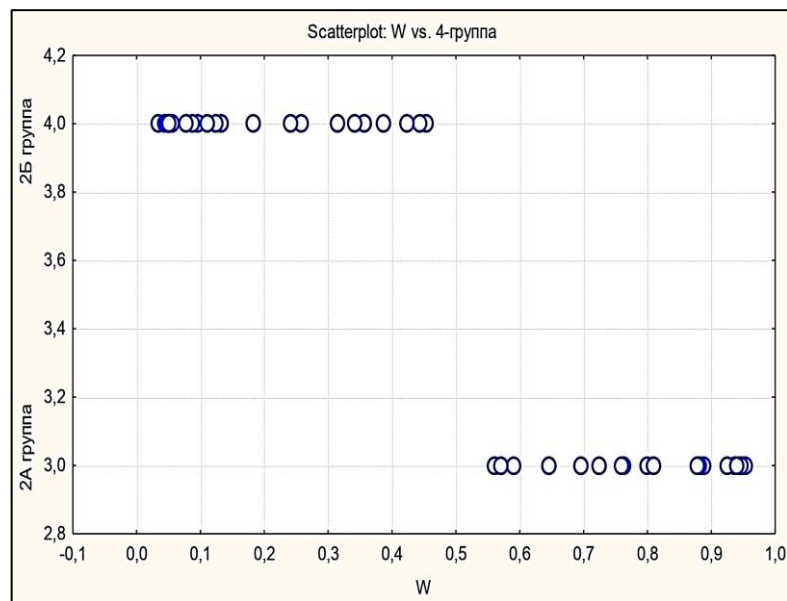


Рисунок 9 – Вероятность распознавания новорожденных в критическом состоянии из 2А группы

По результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки в 1 сутки жизни не выявлено значимых различий между исследуемыми группами. У каждого второго новорожденного из 1А и 2А групп в первые сутки жизни регистрировался респираторный дистресс-синдром, а задержка резорбции фетальной жидкости у детей в этих же группах наблюдалась у 29,1% и 15% соответственно. Синдром утечки воздуха в единичных случаях выявлен в группах недоношенных новорожденных ГВ 28-32,6 недель. Внутриутробная пневмония регистрировалась в группах у недоношенных новорожденных ГВ 28-36,6 недель от 8,3% до 15% случаев. В 3А и 3Б группах у каждого пятого доношенного новорожденного в 1 сутки жизни регистрировался РДС по данным рентгенографии

органов грудной клетки. Врожденная пневмония стала одной из причин тяжелой дыхательной недостаточности, потребовавшей активной респираторной терапии у детей в 3А группе и встречалась у каждого четвертого ребенка. В 3Б группе пневмония выявлена у двух новорожденных в возрасте 2-х суток жизни.

Учитывая тяжесть состояния, гестационный возраст, сохраняющуюся дыхательную недостаточность и потребность в респираторной терапии, всем новорожденным проводили контроль рентгенологического исследования органов грудной клетки в динамике, по результатам которого группы значимо не различались. Эмфизема, характеризующаяся увеличением воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, регистрировалась в основном у недоношенных детей ГВ 28-32,6 недель в 1А группе. Ателектаз, представляющий собой безвоздушность легочной ткани, встречался, в среднем, у 3,8-16,7% недоношенных и доношенных новорожденных.

По данным результатов общего анализа крови в 1 сутки жизни, выявлено, что во 2А группе, куда включены недоношенные новорожденные ГВ 33-36,6 недель, достоверно чаще регистрировались случаи снижения уровня сегментоядерных нейтрофилов ($p=0,041$) и статистически значимо повышение относительного числа лимфоцитов ($p=0,013$). В 3А и 3Б группах у доношенных детей в 1 сутки жизни по данным ОАК значимых различий не выявлено (рисунок 10).

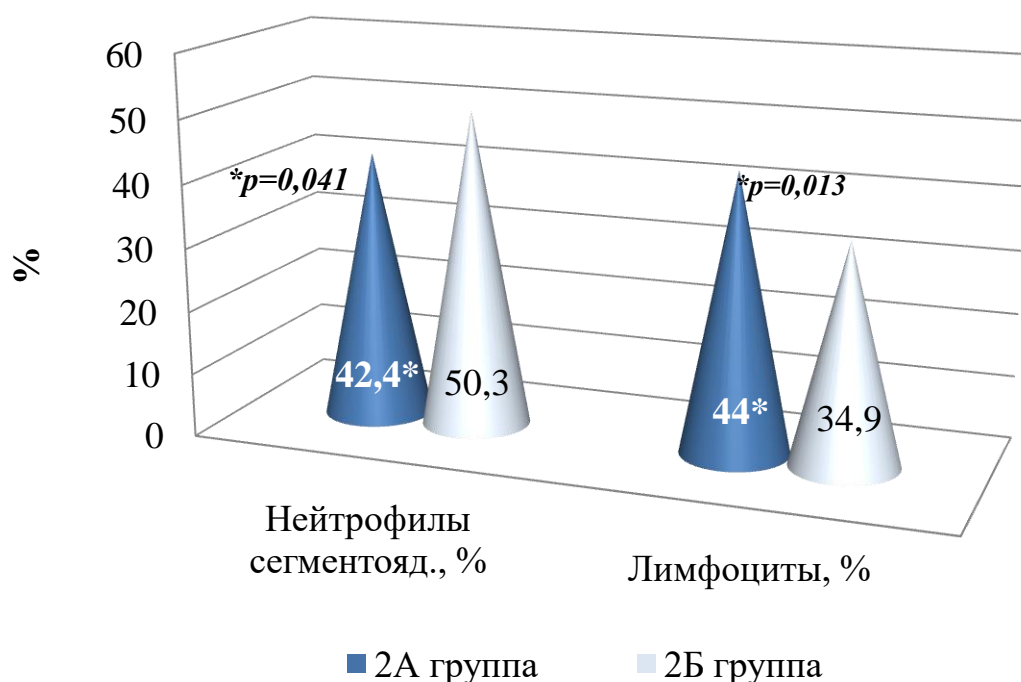


Рисунок 10 – Уровень палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов у новорожденных в критическом состоянии в 1 сутки жизни, %.

По завершению раннего неонатального периода в возрасте 5-7 суток жизни, у новорожденных, перенесших критические состояния, ГВ 28-32,6 недель из 1А группы достоверно чаще наблюдались случаи лейкоцитоза ($p=0,020$) и повышение уровня сегментоядерных нейтрофилов ($p=0,001$) в крови. Статистически значимо чаще в 1А группе у недоношенных новорожденных ГВ 28-32,6 недель регистрировалось снижение лимфоцитов ($p=0,017$). Уменьшение относительного числа моноцитов достоверно чаще наблюдалось у доношенных детей в 3А группе ($p=0,038$) (рисунок 11).

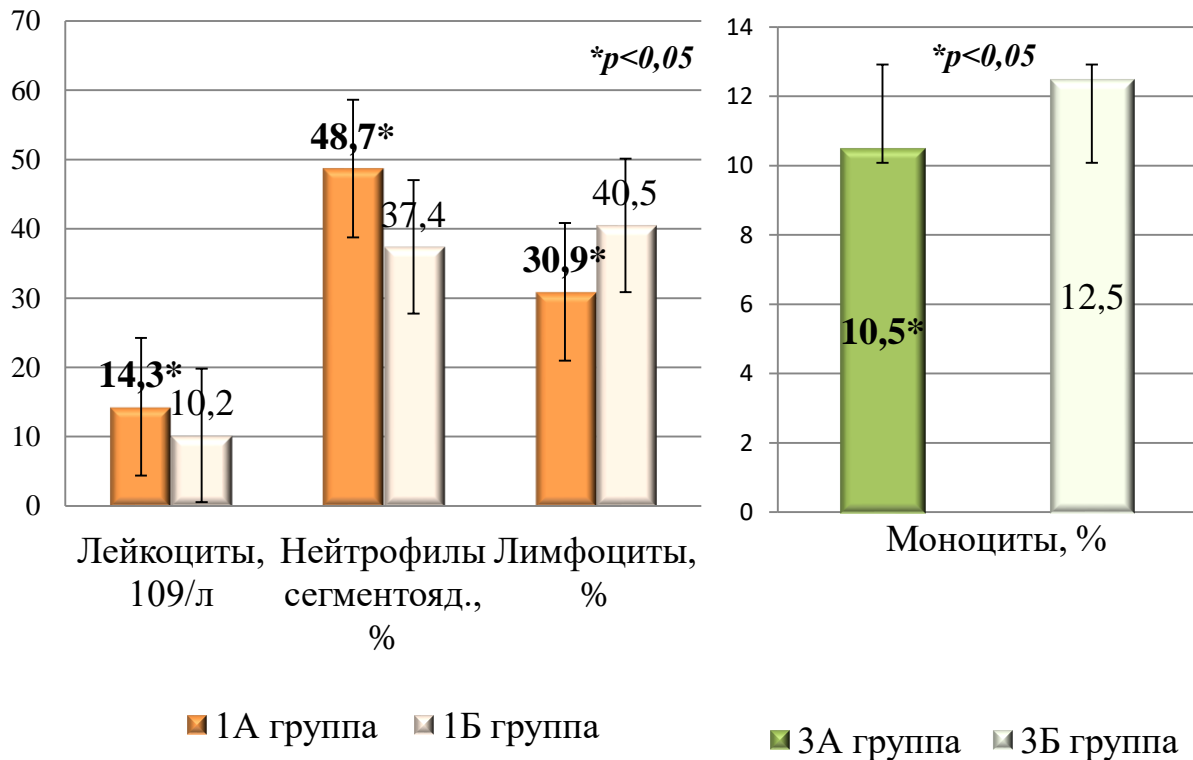


Рисунок 11 – Показатели общего анализа крови у новорожденных, перенесших критические состояния в возрасте 5-7 суток жизни

У недоношенных новорожденных ГВ 28-32,6 недель наиболее информативными критериями критического состояния в раннем неонатальном периоде стали следующие показатели: ИВЛ маской в операционно-родильном зале, интубация трахеи, ИВЛ, преэклампсия средней степени тяжести у матери в период беременности, уровень сегментоядерных нейтрофилов в возрасте 5-7 суток жизни, наличие мышечной гипотонии и гипорефлексии.

В результате построено правило на основании определения прогностического индекса Z, которое имеет следующий вид:

$$Z = 2,266 \times x_1 - 1,131 \times x_2 - 0,917 \times x_3 + 0,02824 \times x_4 + 0,713 \times x_5 - 1,4969$$

x_1 - ИВЛ маской в род.зале, 0-нет, 1-да

x_2 - Интубация трахеи, ИВЛ, 0-нет, 1-да

x_3 - Преэклампсия средней степени тяжести у женщины во время беременности, 0-нет, 1-да

x_4 - Сегментоядерные нейтрофилы в возрасте 5-7 суток жизни, %

x_5 - Мышечная гипотония и гипорефлексия, 0-нет, 1-да.

При $Z > 0$, ребенок относится к группе neonatal near miss, если $Z > 0$ – ребенок не относится к группе neonatal near miss.

По величине Z рассчитываем вероятность (W) того, что ребенок попадет в 1А группу neonatal near miss.

$$W = \exp(Z) / (1 + \exp(Z))$$

Если вероятность (W) больше или равно 0,5, то прогнозируем развитие критического состояния у новорожденного ГВ 28-32,6 недель из 1А группы.

Вероятность попадания ребенка в 1А группы (аналог чувствительности диагностического теста) равна 91,3% (две ошибки классификации на 23 ребенка); вероятность правильного попадания ребенка в группу 1Б (аналог специфичности) равна 96,0% (одна ошибка классификации на 25 детей) (рисунок 12).

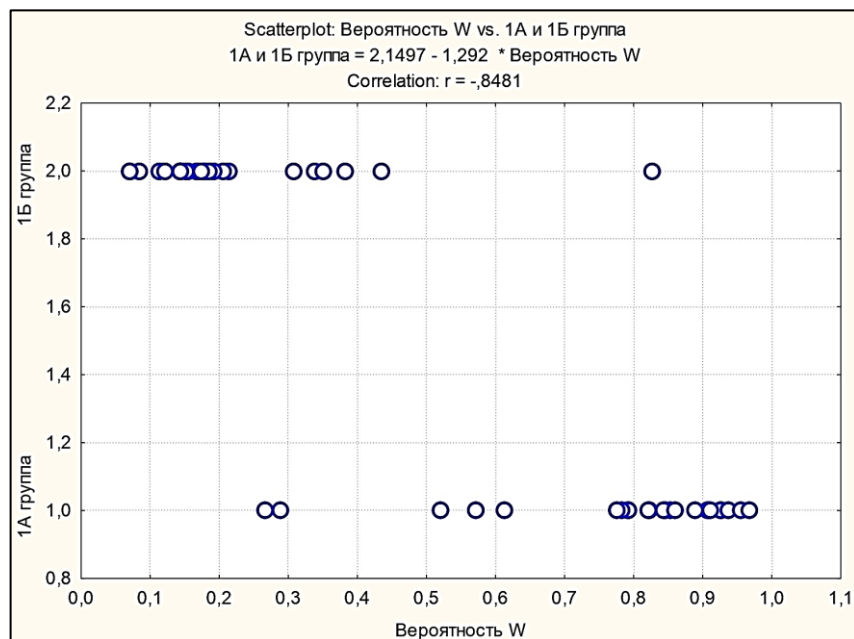


Рисунок 12 – Вероятность распознавания новорожденных в критическом состоянии из 1А группы

По данным биохимического анализа крови в 1 сутки жизни в 1А группе достоверно чаще встречались гипопроteinемия и гипоальбуминемия ($p < 0,05$). В 3Б группе регистрировалось значимое снижение уровня альбумина ($p = 0,04$) и повышение уровня общего билирубина ($p = 0,025$) за счет непрямой фракции

($p=0,034$) (рисунок 13). Известно, что альбумин является белком-переносчиком свободного билирубина с током крови в печень, где происходит его преобразование в связанный билирубин. Таким образом, у детей с гипоальбуминемией возрастает риск развития желтухи в раннем неонатальном периоде [64].

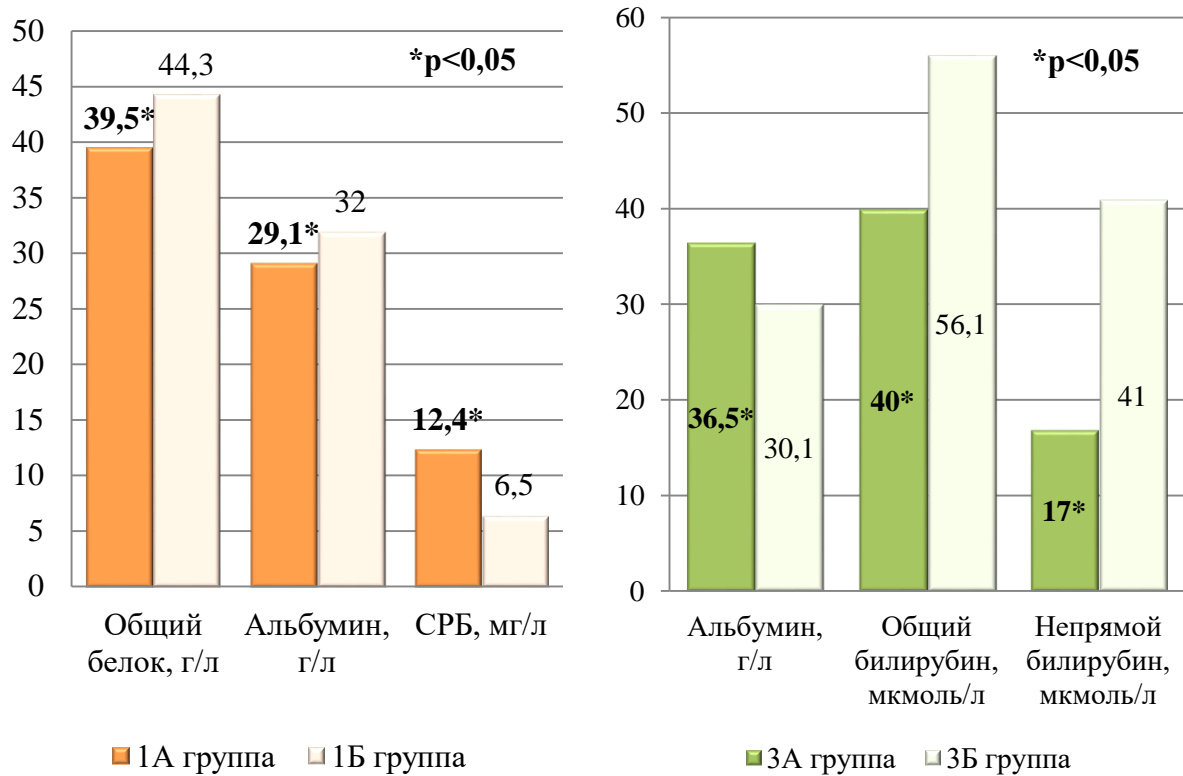


Рисунок 13 – Показатели биохимического анализа крови у новорожденных в исследуемых группах.

К 5-7 суткам жизни по результатам биохимического анализа крови выявлено, что у новорожденных ГВ 28-32,6 недель в 1Б группе снижение уровня альбумина и повышение общего билирубина на 5-7 сутки жизни за счет его не прямой фракции. Случаи повышения уровня СРБ в этот период преобладали в 1А, 2А и 3А группах, что в очередной раз доказывает тяжесть инфекционных осложнений и их длительное течение (рисунок 14). Во 2Б группе, при повышении уровня общего билирубина, на уровне тенденции ($p=0,080$), выявлено значимое повышение показателей не прямой фракции (0,049). Как и в 3Б группе у доношенных новорожденных статистически значимо регистрировалась гипербилирубинемия за

счет повышения свободного билирубина, что также может быть связано с длительным течением инфекционного процесса в раннем неонатальном периоде ($p < 0,05$).

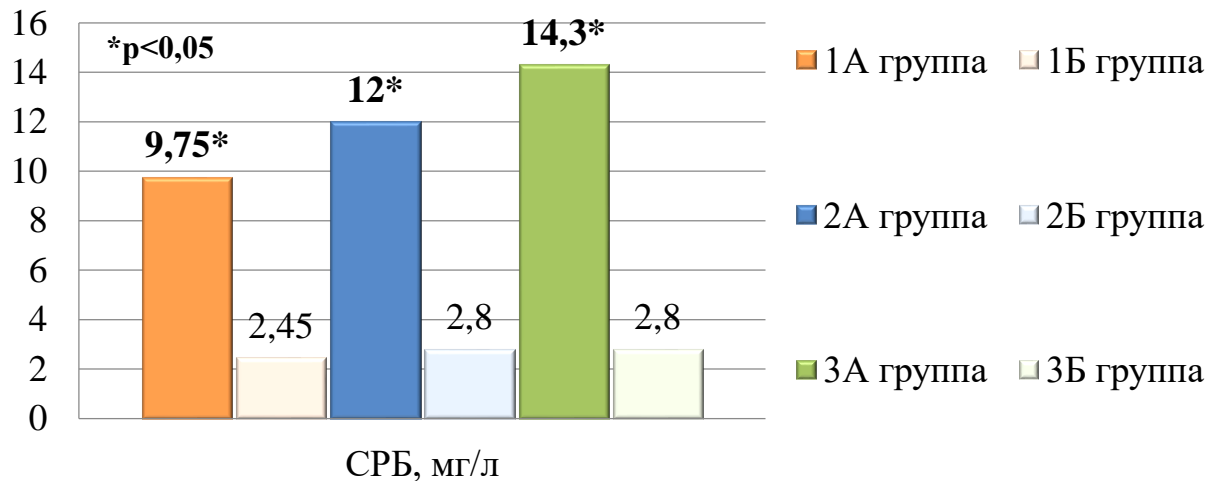


Рисунок 14 – Результаты исследования уровня СРБ у новорожденных в исследуемых группах, мг/л.

Для доношенных новорожденных определение информативных маркеров развития критических состояний по данным дискриминантного анализа показало, что потребность в проведении СРАР в операционно-родовом блоке, тяжесть ГИЭ и показатели систолического АД при поступлении в ОРИТ являются наиболее прогностическими критериями.

В результате построено правило на основании определения прогностического индекса Z , которое имеет следующий вид:

$$Z = 2,18094 * x_1 - 0,73944 * x_2 - 0,01937 * x_3 - 4,94202$$

x_1 - Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, 1-легкая, 2 - средняя, 3 тяжелая

x_2 - СРАР в операционно-родовом блоке, 0-нет, 1-да

x_3 - систолическое артериальное давление при поступлении в ОРИТ, мм.рт.ст

При $Z > 0$, ребенок относится к группе neonatal near miss, если $Z > 0$ – ребенок не относится к группе neonatal near miss. Таким образом, группы 3А и 3Б

распознаются со 100% точностью. Между группами определяется расстояние Махаланобиса $D^2=21,31$ (рисунок 15).

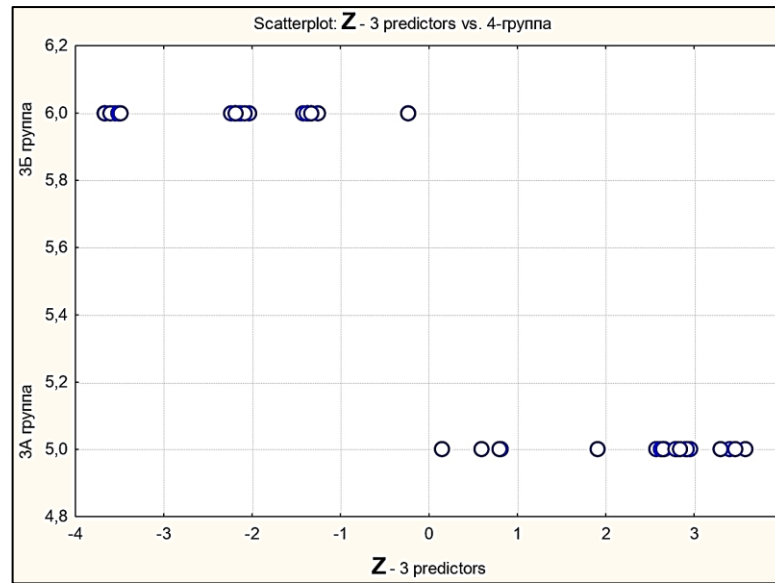


Рисунок 15 – Результаты расчета прогностического индекса Z для доношенных новорожденных

У новорожденных в критическом состоянии регистрировался СПОН, характеризующийся нарушениями со стороны двух и более систем органов. В первые сутки жизни полиорганная дисфункция у детей в 1А, 2А и 3А группах проявлялась, в основном, недостаточностью со стороны дыхательной, церебральной и сердечно-сосудистой систем, а также нарушениями показателей КОС в виде дефицита оснований и нарастания уровня лактата. У недоношенных детей ГВ 28-32,6 недель из 1А группы достоверно чаще регистрировалась гипертермия ($p=0,0018$). Со стороны мочевыделительной системы недоношенные новорожденные в группах не различались и имели адекватный диурез в первые сутки жизни. В группе доношенных новорожденных, где после перенесенной тяжелой асфиксии при рождении детям проводилась терпевтическая гипотермия, значимо превалировало число пациентов с олигурией ($p<0,001$).

3.2. Исследование уровня цитокинов у новорожденных, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде

В настоящем исследовании проводилось изучение уровня цитокинов и содержание гомоцистеина у доношенных и недоношенных детей при рождении (пуповинная кровь) и на 5-7 сутки жизни (периферическая кровь).

Гипергомоцистеинемия ($>10,0$ мкмоль/л) наблюдалась практически у всех обследованных детей и составляла в группах 1А и 1Б $13,16$ [7,65;18,64] и $12,42$ [10,43;14,88] мкмоль/л ($p=0,814$), в группах 2А и 2Б $10,03$ [8,7;11,38] и $14,94$ [14,53;16,61] мкмоль/л ($p<0,001$), в группах 3А и 3Б $12,7$ [12,16;13,74] и $10,13$ [8,86;11,4] мкмоль/л ($p_{3А-3Б}=0,061$), статистически значимо чаще у недоношенных 2Б группы (рисунок 16) и на уровне тенденции в 3А группе. В сравнении со 2А группой, во 2Б группе преобладали случаи ХФПН и НМПК, развитие которых и провоцирует повышение уровня гомоцистеина. При проведении корреляционного анализа во 2Б группе установлена отрицательная взаимосвязь между содержанием гомоцистеина на 1-е сутки жизни и НМПК I степени ($r=-0,42$, $p=0,023$).

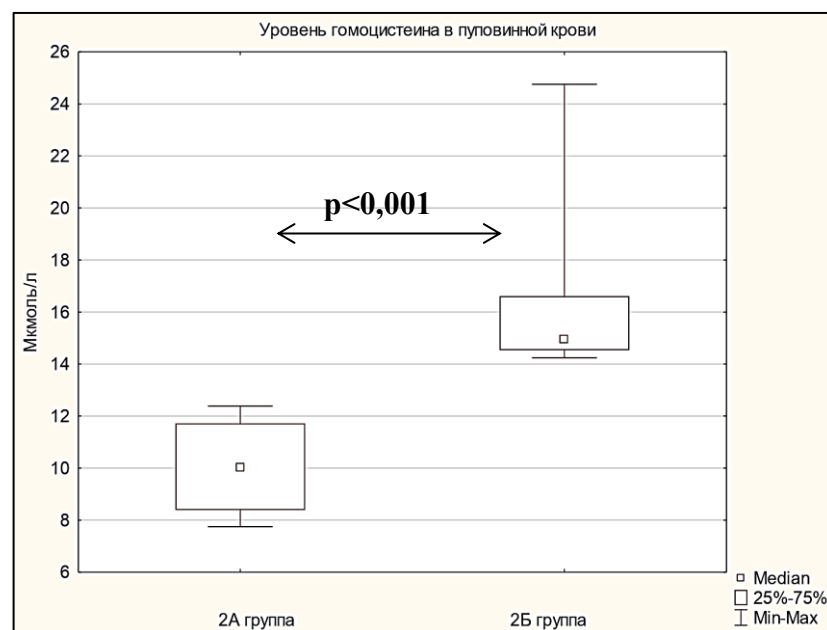


Рисунок 16 – Уровень гомоцистеина у новорожденных во 2А и 2Б группах, М [Q1-Q3]

В проведенном нами исследовании TNF- α в группах не различался. Наибольшее его количество наблюдалось у доношенных новорожденных из 3Б группы. Как известно, повышение уровня TNF- α у детей приводит к нарушениям периода адаптации в течение первой недели жизни. Соответственно, повышение TNF- α в 3Б группе может быть связано с асфиксией тяжелой степени, случаями нарастания дыхательной недостаточности и гипербилирубинемии с первых часов жизни (таблице 9).

Таблица 9 - Исследование уровня цитокинов в пуповинной крови у новорожденных, Me [IQR]

| | 1А группа, n=24 | 1Б группа, n=26 | p | 2А группа, n=20 | 2Б группа, n=26 | p | 3А группа, n=20 | 3Б группа, n=23 | p |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------|
| TNF- α , пг/мл | 3,75 [3; 9] | 5,75 [4,18; 13,24] | 0,135 | 2,25 [1,38; 5,37] | 3,12 [2,75; 7,88] | 0,696 | 6,73 [2,25; 12,07] | 9,66 [1,23; 15] | 0,853 |
| IL-8, пг/мл | 90,31[45,8 6; 227,45] | 56,12 [25,79; 136,73] | 0,587 | 75,5 [39,78; 117,55] | 184,14 [116,03; 203,97] | 0,151 | 32 [23,65; 152,33] | 27,5 [5,33; 45,29] | 0,104 |
| S100, нг/л | 955,6[670, 77; 1250] | 750,55 [581,45; 1237,87] | 0,804 | 854,61 [729,74; 941,97] | 838,72 [681,18; 865,02] | 0,673 | 1297,45 [1018,51; 2541,82] | 1221 [1172; 1389,2] | 0,451 |
| NSE, мкг/л | 24,70[22,1; 68,3] | 8,51 [3,47; 145,67] | 0,317 | 20,5 [9,01; 37,52] | 19,41 [18,7; 19,41] | 0,559 | 184,0[181,2 3; 190,15] | 138 [135; 139,9] | <0,001 |
| MMP-9, нг/мл | 274,77 [189,99; 869,32] | 941,44 [328,25; 1386,25] | 0,025 | 459,8 [144,48; 699,76] | 1520,75 [1071,2; 1820] | <0,001 | 1585 [1320,7; 1804,25] | 509,55 [340,87; 1021,0] | 0,001 |
| IL-6, пг/мл | 6,6 [6,29; 27,93] | 4,19 [3,6; 9,37] | 0,212 | 23,08 [7,11; 112,0] | 7,42 [5,09; 7,61] | 0,559 | 32,37 [8,27; 47,67] | 16,93 [8,32; 25,55] | 0,125 |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами

У недоношенных детей из 2А группы умеренные прямые взаимосвязи обнаружены между фактором некроза опухоли альфа и развитием респираторного дистресс-синдрома, пневмонии и лейкомаляции (рисунок 17).

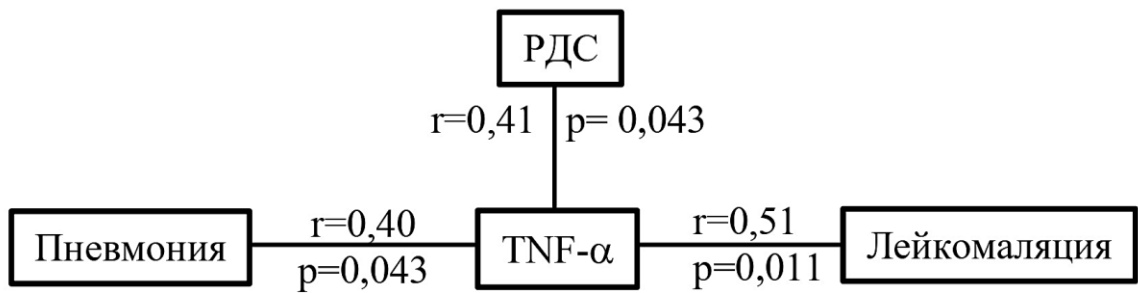


Рисунок 17 - Корреляционные взаимосвязи между уровнем TNF-α и наличием перинатальной патологии у детей 2А группы.

В 3Б группе новорожденных выявлены положительные умеренные корреляции между уровнем TNF-α на первые сутки жизни и наличием различных патологий в перинатальном периоде (рисунок 18).

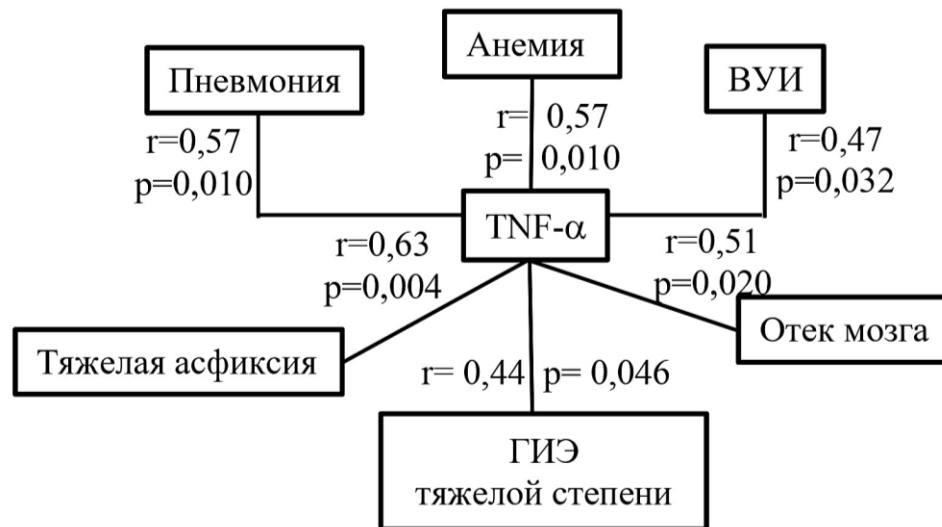


Рисунок 18 - Корреляционные взаимосвязи между уровнем TNF-α и наличием перинатальной патологии у детей 3Б группы.

IL-8 представляет собой хемокин, основная функция которого заключается в привлечении лейкоцитов в зону воспаления. Продуцируется макрофагами, эпителиальными, эндотелиальными и другими типами клеток. Проведенные исследования показали, что практически у всех новорожденных основных групп и групп сравнения уровень IL-8 превышал референсные значения, однако статистически значимых различий между основными группами и группами сравнения, не обнаружено. Согласно данным литературы этот цитокин является

предиктором ранней бактериальной инфекции, сепсиса, геморрагических нарушений, прогрессировании перивентрикулярной лейкомаляции [21, 59, 134].

S100 является специфическим белком астроцитарной глии и повышение его в сыворотке крови отмечается при нарушениях мозгового кровообращения и обусловлено активацией микроглии [29, 122]. Уровень S100 в пуповинной крови в основных группах и группах сравнения не отличался. Наибольшее его количество определялось у доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. При изучении корреляционных связей, выявлено, что у детей 3А группы S100 положительно коррелирует с развитием тяжелой асфиксии ($r=0,59$, $p=0,0009$), у новорожденных 1А группы обнаружена взаимосвязь с перивентрикулярной ишемией ($r=0,45$, $p=0,008$).

Нейроспецифическая енолаза (NSE), которая, как и белок S100, также относится к биомаркерам повреждения ЦНС, была повышена у всех новорожденных основных групп статистически значимо в 3А группе ($p=0,001$), что обусловлено, перенесенной тяжелой асфиксией (65% против 0% в 3Б группе, 8,8% и 0% в 1А и 1Б группах и 5% и 0% во 2А и 2Б группах (рисунок 19).

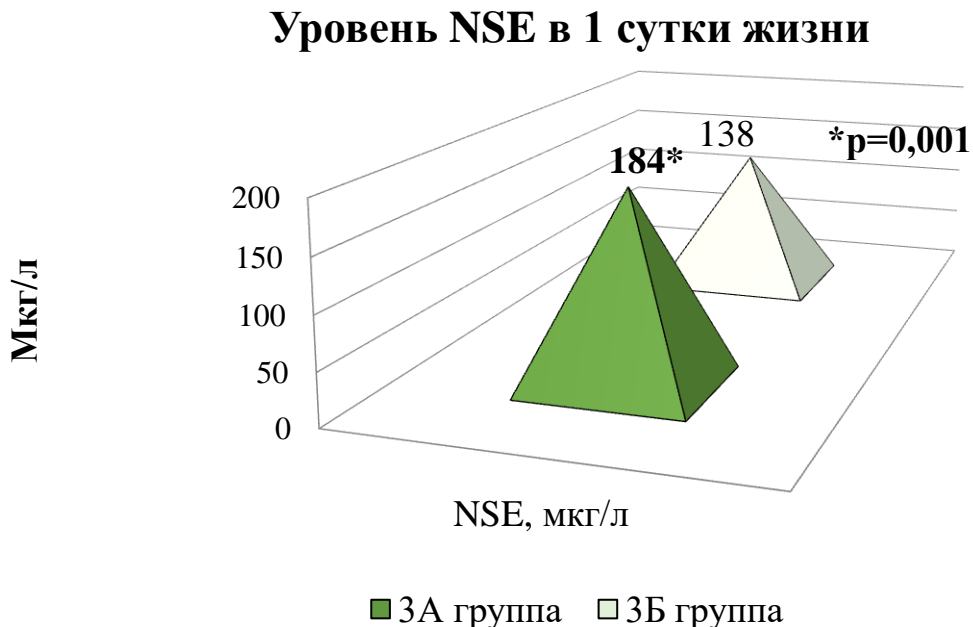


Рисунок 19 – Уровень NSE в пуповинной крови у доношенных новорожденных в критическом состоянии.

Согласно данным О.В. Ремневой и соавт. (2015) ММР-9 является предиктором тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных [96]. В проведенном нами исследовании у детей 1А ($p=0,025$) и 2А ($p<0,001$) наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ММР-9, а в 3А группе, напротив, достоверное повышение ($p=0,001$). В группе 1А установлена положительная взаимосвязь концентрации ММР-9 с перивентрикулярной ишемией ($r=0,46$, $p=0,006$), во 2А группе с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС тяжелой степени ($r=0,43$, $p=0,013$). У доношенных новорожденных 3А группы корреляций с ММР-9 не обнаружено.

При исследовании концентрации IL-6 в пуповинной крови значимых различий между группами новорожденных не отмечалось.

К завершению раннего неонатального периода наблюдалось повышение уровня гомоцистеина во 2А группе, тогда как во 2Б группе отмечалось его снижение (14,62[12,32;17,35] против 8,68[6,64;9,17], $p<0,001$). В остальных группах статистически значимых различий не обнаружено (1А группа – 10,08[7,28;12,65], 1Б – группа 9,63[7,53;12,49], $p=0,752$).

Определение уровня цитокинов в конце раннего неонатального периода не выявило статистически значимых различий в большинстве показателей, за исключением ММР-9 у новорожденных 2А группы, концентрация которого в 3 раза превышала таковые во 2Б группе (718,62[625,12; 1030,81] против 236,7[407; 547,38], $p=0,043$).

Также у детей 2А группы регистрировалось превышение на уровне тенденции IL-8 (57,93[22,19; 77,94] против 11,79[10,94; 31,26], $p=0,064$) и IL-6 (6,1[4,96; 49,25] против 3,17[2,41; 5,11], $p=0,077$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, на 5-7 сутки жизни обнаружены умеренные корреляции IL-8 с наличием пневмонии ($r=0,72$, $p=0,043$), инфекции специфичной для перинатального периода неуточненной ($r=0,69$, $p=0,016$) и ГИЭ тяжелой степени ($r=0,79$, $p=0,013$), а также IL-6 с анемией ($r=0,73$, $p=0,010$), ВЖК 2 степени ($r=0,60$, $p=0,010$), перивентрикулярной лейкомаляцией ($r=0,54$, $p=0,018$), с

наличием пневмонии ($r=0,55$, $p=0,026$) и инфекции специфичной для перинатального периода неуточненной ($r=0,65$, $p=0,013$).

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НОВорожденных, Находящихся в КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ, ПО ШКАЛАМ КШОНН, TRIPS, nSOFA и NEOMOD

4.1. Оценка состояния новорожденных по шкале КШОНН

Тяжесть состояния новорожденных, включенных в исследование, оценивалась по транспортным неонатальным шкалам КШОНН и TRIPS и шкалам органной дисфункции nSOFA и NEOMOD.

При оценке состояния детей исследуемых групп по шкале КШОНН в 1 сутки жизни, при поступлении в ОРИТН, максимальное количество баллов, соответствующее крайне тяжелому состоянию, определялось у каждого пятого и седьмого ребенка в 1А и 2А группах, у 25% доношенных детей и в единичных случаях в 1Б и 3Б группах сравнения. Состояние двух новорожденных из 1Б и 3Б групп, согласно результатам оценки по шкале КШОНН, соответствовало критическому. Очень тяжелое состояние по КШОНН имели от 30 до 58,3% новорожденных, находящиеся в критическом состоянии с рождения. Тяжелое состояние по КШОНН определялось у новорожденных во всех группах и колебалось от 20,8% до 57,7%. Отмечено, что у каждого второго ребенка из 2А и 2Б групп состояние в первые сутки расценивалось по КШОНН как тяжелое и очень тяжелое. В состоянии средней степени тяжести находились недоношенные и доношенные дети во 2Б и 3Б группах (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты оценки тяжести состояния новорожденных в критическом состоянии по шкале КШОНН в 1 сутки жизни, %

| Баллы/степень тяжести состояния | 1А группа, n=24 | | 1Б группа, n=26 | | 2А группа, n=20 | | 2Б группа, n=26 | | 3А группа, n=20 | | 3Б группа, n=23 | |
|-----------------------------------------|-----------------|---|-----------------|---|-----------------|---|-----------------|----|-----------------|---|-----------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 1-2 (состояние средней степени тяжести) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 23 | 0 | 0 | 16 | 69,5* |

Продолжение таблицы 10

| | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|----|------|----|-------|----|----|----|------|---|----|---|------|
| 3-5 (тяжелое состояние) | 5 | 20,8 | 14 | 53,8* | 11 | 55 | 15 | 57,7 | 6 | 30 | 5 | 21,7 |
| 6-8 (очень тяжелое состояние) | 14 | 58,3 | 11 | 42,3 | 6 | 30 | 5 | 19,2 | 9 | 45 | 1 | 4,3* |
| 9-14 (крайне тяжелое состояние) | 5 | 20,8 | 1 | 3,8 | 3 | 15 | 0 | 0 | 5 | 25 | 1 | 4,3 |

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

Клинический пример №3. Новорожденный мальчик Б. из 1Б группы от преждевременных оперативных родов в сроке 31 неделя в связи с частичной отслойкой нормально расположенной плаценты и дистрессом плода. Беременность у женщины протекала на фоне ХФПН субкомпенсированной формы, НМПК 1 степени, гипертонической болезни, урогенитального кандидоза, резус-иммунизации (титр 1:2048), внутриутробных переливаний крови №4. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Масса тела 1610 грамм. В родовом блоке проводился МНСРАР. Переведен в ОРИТН, где продолжена неинвазивная респираторная поддержка методом ВНСРАР в течение 60 часов жизни. По результатам КОС компенсированный респираторный ацидоз. По данным общего анализа крови анемия (гемоглобин 121 г/л, гематокрит 36,1%). По результатам биохимического анализа крови – гипопроteinемия, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, гипогликемия, СРБ в норме. Установлен венозный доступ, начата инфузионная терапия. Учитывая темп прироста билирубина и его абсолютные значения, ребенку проведена операция заменного переливания крови в возрасте 12 часов жизни. По шкале КШОНН состояние ребенка в первые сутки расценивалось на 9 баллов, что соответствует крайне тяжелому состоянию. В возрасте шестых суток новорожденный был переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных. В связи с прогрессированием анемии в возрасте 17 и 34 суток жизни у ребенка, рожденного в сроке 30-31 неделя, массой тела при рождении 1610 г, с гемолитической болезнью по системе резус-фактор тяжелой степени (ВПК №4, ОЗПК №1), с целью дотации форменных элементов крови дважды проводилась

гемотрансфузия. По данным нейросонографии – перивентрикулярная ишемия. Выписан на 37 сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Ухудшение состояния двух доношенных новорожденных в возрасте 2 и 14 часов жизни из 3Б группы связано с нарастанием у них дыхательной недостаточности на фоне течения внутриутробного инфекционного процесса (СРБ – 32,5 мг/л и 101 мг/л в конце 1-х суток жизни) и врожденной пневмонии, подтвержденной рентгенологическим исследованием.

Клинический пример №4. Новорожденный мальчик П. из 3Б группы от своевременных самостоятельных родов в сроке 40 недель. Беременность у женщины протекала на фоне анемии средней степени тяжести, дисстресса плода. Околоплодные воды мекониевые. Оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. Масса тела 2980 грамм. В родовом блоке проводилась ИВЛ маской, далее МНСПАР. Переведен в палату интенсивной терапии, где продолжена неинвазивная респираторная поддержка методом ВНСАР. В возрасте 2 часов отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности, кислородной зависимости, десатурации до 80%. Проведена интубация трахеи и перевод ребенка на ИВЛ со стартовыми параметрами FiO_2 – 60%, PIP - 21 см вод. ст., Рееп – 5 см. вод. ст., MAP – 9,7 см. вод. ст., R. – 50 в мин. Установлен венозный доступ, начата антибактериальная терапия. По данным газов крови и КОС декомпенсированный респираторный ацидоз. Показатели общего анализа крови в пределах нормы. По данным биохимического анализа крови – гипопроteinемия, гипоальбуминемия. В возрасте вторых суток жизни по данным рентгенографии выявлена пневмония, уровень СРБ – 101,4 мг/л. По результатам оценки состояния ребенка в 1 сутки по шкале КШОНН – 9 баллов, что расценивается как крайне тяжелое состояние. По результатам нейросонографии – перивентрикулярная ишемия. Длительность ИВЛ составила 2,5 дня. В возрасте 4-х суток переведен в отделение патологии новорожденных. Выписан на 13 сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Определение среднего балла по КШОНН в каждой группе показало, что в 1А и 3А группах новорожденные набрали наибольшее количество баллов, что соответствует очень тяжелому состоянию (рисунок 20).



Рисунок 20 – Средняя оценка состояния новорожденных в исследуемых группах по КШОНН в 1 сутки жизни, баллы * $p<0,05$ между основными группами (1А, 2А, 3А) и группами контроля (1Б, 2Б, 3Б).

При анализе результатов оценки тяжести состояния каждого из параметров по шкале КШОНН, отмечено, что наибольшее количество баллов новорожденные получали за оценку поражений ЦНС, дыхательную недостаточность, характер кожных покровов (бледность, иктеричность), гипо- и гипертермию. В 1А, 2А и 3А группах в 1 сутки жизни тяжесть поражения ЦНС по шкале КШОНН значимо чаще оценивалась на 2 балла ($p_{1А-1Б}=0,005$; $p_{2А-2Б}=0,001$; $p_{3А-3Б}<0,001$). При оценке дыхательной недостаточности в 1 сутки жизни максимальное количество баллов имели новорожденные во 2А и 3А группах ($p_{2А-2Б}<0,001$; $p_{3А-3Б}<0,001$). Нарушения со стороны мочевыводящей системы в 1 сутки жизни значимо преобладали у доношенных новорожденных в 3А группе ($p=0,012$). Гипо- и гипертермия при поступлении в ОРИТН чаще встречались во 2А и 3А группах ($p_{2А-2Б}=0,023$; $p_{3А-3Б}<0,001$).

Шкала КШОНН была разработана для оценки состояния недоношенных новорожденных перед транспортировкой, каждые 3 часа во время транспортировки и после прибытия ребенка в другой стационар, хотя авторы и предполагают возможность ее использования в группе доношенных детей [18]. Шкала КШОНН не позволяет провести развернутую оценку дыхательной недостаточности и

гемодинамических нарушений, так как не учитывает выраженность кислородной зависимости и потребность в вазопрессорной поддержке, которые являются важными критериями органной дисфункции у новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

4.2. Оценка состояния новорожденных по шкале TRIPS

Шкала TRIPS, разработанная Lee S.K. и соавт., в 2001 году, была внедрена в практику для оценки тяжести и стабильности состояния недоношенных детей перед транспортировкой, аналогично шкале КШОНН.

Результат проведенной оценки тяжести состояния новорожденных в исследуемых группах по шкале TRIPS показал, что максимальное количество баллов (31-40) регистрировалось у новорожденных в критическом состоянии (33,3%, 15% и 55%; $p_{1A-1B}=0,001$; $p_{2A-2B}>0,05$; $p_{3A-3B}<0,001$). Во 2А группе 40% детей, согласно полученным результатам оценки, достоверно чаще при поступлении имели 21-30 баллов. В 3А группе у каждого четвертого ребенка в 1 сутки жизни тяжесть состояния по TRIPS значимо чаще соответствовала 11-20 баллам ($p_{3A-3B}<0,016$). Минимальная оценка тяжести состояния по шкале TRIPS определялась у недоношенных и доношенных новорожденных из групп сравнения от 30,8% до 96,2% случаев (таблица 11)

Таблица 11 – Результаты оценки состояния недоношенных и доношенных новорожденных по TRIPS, %

| 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 | |
|-------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|------------|--------------------|--------------|--------------------|------------|--------------------|-------------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 0-10 | 0 | 0 | 8 | 30,8* | 0 | 0 | 25 | 96,2* | 0 | 0 | 21 | 91,3 |
| 11-20 | 10 | 41,2 | 17 | 65,4 | 9 | 45 | 1 | 3,8 | 5 | 25* | 0 | 0 |
| 21-30 | 6 | 25 | 1 | 3,8 | 8 | 40* | 0 | 0 | 4 | 20 | 2 | 8,7 |
| 31-40 | 8 | 33,3* | 0 | 0 | 3 | 15 | 0 | 0 | 11 | 55* | 0 | 0 |

Примечание: * $p<0,05$ между группами

В основных группах средний балл по шкале TRIPS был значимо выше при поступлении в отделение реанимации в 1 сутки жизни ($p<0,05$). Максимальный средний балл определялся в 3А группе у доношенных новорожденных в критическом состоянии (рисунок 21).

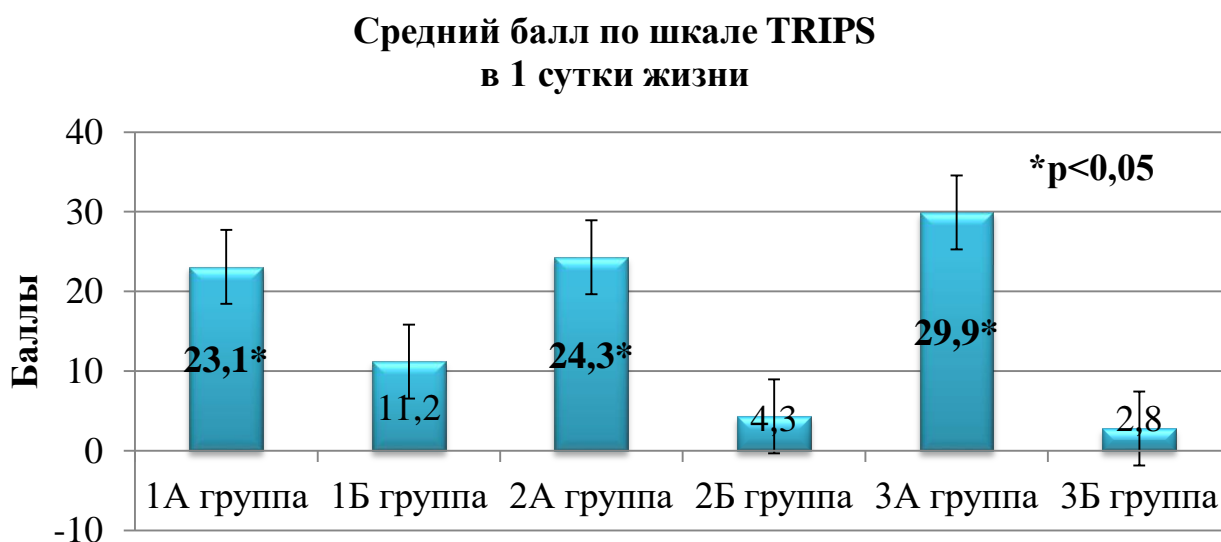


Рисунок 21 – Средняя оценка состояния новорожденных в исследуемых группах по шкале TRIPS в 1 сутки, баллы. * $p<0,05$ между основными группами (1А, 2А, 3А) и группами контроля (1Б, 2Б, 3Б).

Как и по шкале КШОНН, по TRIPS максимальное количество баллов имели новорожденные с тяжелой дыхательной недостаточностью, неврологическими расстройствами и нарушенной терморегуляцией. Значимые различия в сравнительной оценке респираторного статуса в 1 сутки жизни регистрировались во всех группах ($p_{1А-1Б;2А-2Б;3А-3Б}<0,001$). Оценка состояния ЦНС по шкале TRIPS выражается в ответах на болевые стимулы, которые значимо различались у новорожденных при поступлении в ОРИТН во всех группах ($p_{1А-1Б;2А-2Б;3А-3Б}<0,001$). Нарушения терморегуляции по результатам оценке по TRIPS регистрировались у новорожденных ГВ 33-36,6 недель и у доношенных детей в 3А группе ($p_{2А-2Б}=0,024$; $p_{3А-3Б}<0,001$) (рисунок 22).

Баллы

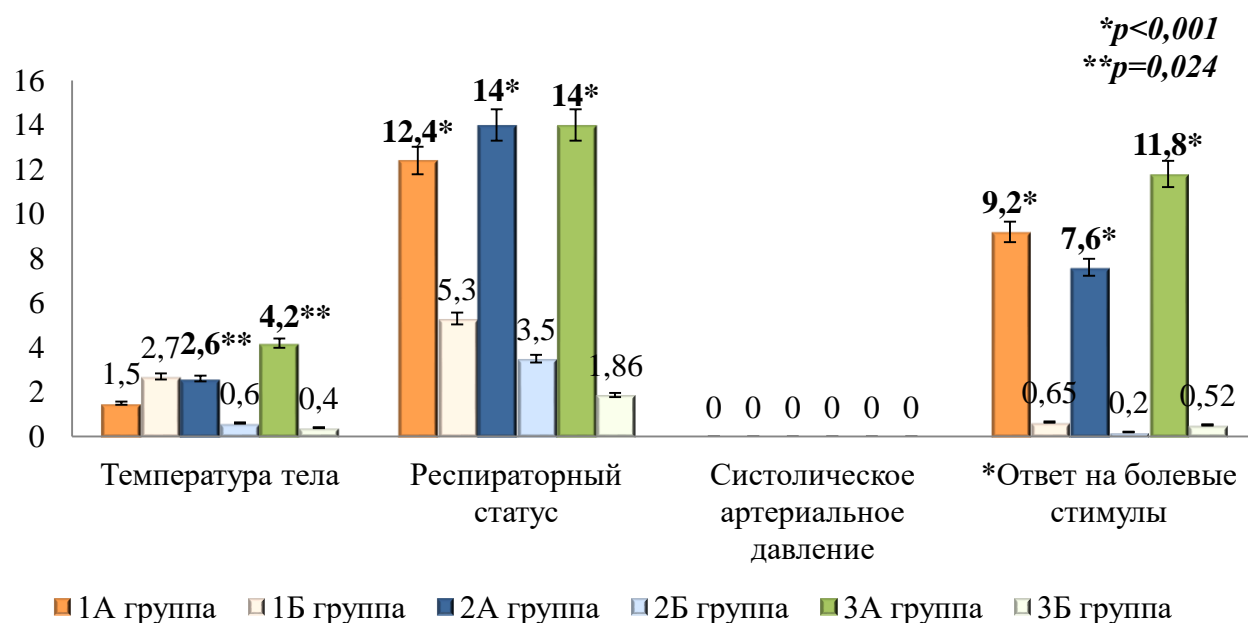


Рисунок 22 – Тяжесть состояния новорожденных исследуемых групп по системам (TRIPS), баллы

При оценке респираторного статуса по шкале TRIPS у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, не учитывается выраженность кислородной зависимости. Оценка сердечно-сосудистой недостаточности ограничивается уровнем систолического артериального давления без учета потребности в инотропной и вазопрессорной терапии, необходимой для поддержания адекватной гемодинамики у детей с синдромом полиорганной недостаточности.

4.3. Оценка состояния новорожденных по шкале nSOFA

При анализе результатов оценки тяжести состояния новорожденных, включенных в настоящее исследование, по шкале органной дисфункции nSOFA, группы были сопоставимы. Максимальное количество баллов в 1 сутки, при

поступлении в отделение реанимации, зарегистрировано у недоношенных новорожденных из 1А и 2А групп, без достоверных различий (таблица 12).

Таблица 12 – Результаты оценки состояния недоношенных и доношенных новорожденных по nSOFA, %

| 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 | |
|-------|--------------------|------|--------------------|----|--------------------|----|--------------------|-----|--------------------|----|--------------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 0-5 | 15 | 62,5 | 20 | 77 | 17 | 85 | 26 | 100 | 17 | 85 | 21 | 91,3 |
| 6-10 | 6 | 25 | 6 | 23 | 2 | 10 | 0 | 0 | 3 | 15 | 2 | 8,7 |
| 11-15 | 3 | 12,5 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примечание: p – уровень статистической значимости между обследованными группами >0,05 во всех случаях

При сравнительной оценке среднего балла между группами при поступлении в ОРИТН, выявлено, что у детей из 2А и 3А групп баллы были значимо выше, чем у новорожденных со 2Б и 3Б групп сравнения ($p_{2А-2Б}<0,001$; $p_{3А-3Б}=0,006$). Средняя оценка тяжести состояния недоношенных новорожденных в 1А и 1Б группах значимо не различались (рисунок 23).

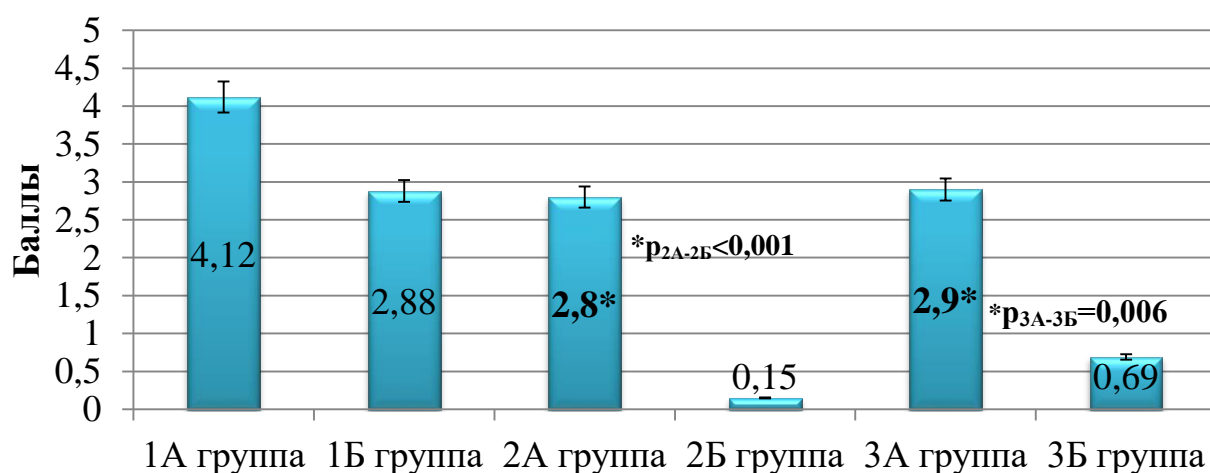


Рисунок 23 – Средняя оценка состояния новорожденных в исследуемых группах, баллы по nSOFA.* $p<0,05$ между основными группами (1А, 2А, 3А) и группами контроля(1Б, 2Б, 3Б).

При оценке среднего балла по каждой системе органов, включенных в шкалу, отмечено, что новорожденные в критическом состоянии получают наибольшее количество баллов за оценку кардиоваскулярной функции, которая учитывает потребность в вазопрессорной поддержке (количество перпаратов для поддержки адекватного АД), но не позволяет фиксировать дозировку препаратов, необходимых для поддержания адекватной гемодинамики у детей с органной дисфункцией (рисунок 24).

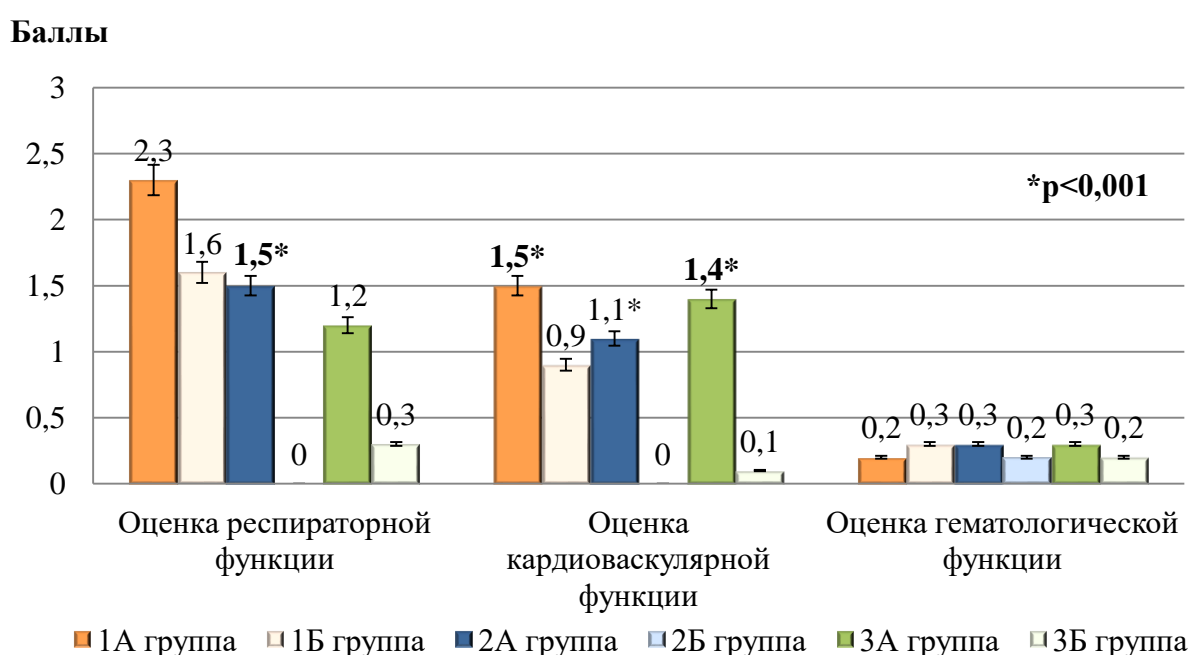


Рисунок 24 – Тяжесть состояния новорожденных исследуемых групп по системам (nSOFA), баллы.

Шкала nSOFA является усовершенствованным вариантом шкалы SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments), которая была разработана для оценки СПОН у взрослых пациентов с течением септического процесса. Соответственно, шкала nSOFA разработана для прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных с сепсисом и позволяет проводить оценку лишь респираторного статуса, потребности в вазопрессорной поддержке и уровня тромбоцитов. Использование данной шкалы для развернутой оценки степени тяжести состояния

доношенного ребенка, без сепсиса, не представляется возможным. При оценке тяжести состояния новорожденных, шкала nSOFA не позволяет оценить степень декомпенсации ЦНС. Оценка кардиоваскулярных нарушений не учитывает дозировка инотропных и вазопрессорных препаратов, необходимых для поддержания адекватного АД.

4.4. Оценка состояния новорожденных по шкале NEOMOD

Результат оценки тяжести состояния и органной дисфункции по шкале NEOMOD показал, что состояние более чем у 70% новорожденных в исследуемых 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%). Максимальное количество баллов по шкале NEOMOD в исследуемых группах не наблюдалось (таблица 18). Тем не менее, согласно литературным данным, общий балл по шкале NEOMOD равный 9 и более прогнозирует 100% летальность [133] (таблица 13).

Таблица 13 – Результаты оценки состояния недоношенных и доношенных новорожденных, по NEOMOD, %

| 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 | |
|-------|--------------------|----|--------------------|------|--------------------|----|--------------------|-----|--------------------|------------|--------------------|-------------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 0-4 | 18 | 75 | 23 | 88,5 | 18 | 90 | 26 | 100 | 14 | 70 | 23 | 100* |
| 5-9 | 6 | 25 | 3 | 11,5 | 2 | 10 | 0 | 0 | 6 | 30* | 0 | 0 |

Примечание: * $p<0,05$ между группами

Таким образом, следует отметить, что один ребенок из 1А группы, набравший 9 баллов в 1 сутки жизни по шкале, был выписан домой в удовлетворительном состоянии на 36 сутки жизни.

Клинический пример №5. Новорожденная девочка С. из 1А группы от преждевременных оперативных родов в сроке 29 недель. Беременность у женщины

протекала на фоне многоводия, гестационной артериальной гипертензии, ожирения 2 степени, ГСД и хориоамнионита. Оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. Масса тела 1530 грамм. В родовом блоке ИВЛ маской, интубация трахеи, ИВЛ через ЭТТ. Ребенок переведен в ОРИТН, где была продолжена ИВЛ. Установлен венозный доступ, начата инфузионная и антибактериальная терапия. По данным газов крови и КОС метаболический ацидоз. По общему анализу крови показатели в пределах возрастной норм. По данным биохимического анализа крови – гипопроteinемия, гипоальбуминемия, гипогликемия. По данным рентгенографии органов грудной клетки – РДС. По результатам нейросонографии – субкортикальная ишемия. По шкале NEOMOD тяжесть органной дисфункции у ребенка в первые сутки расценивалась на 9 баллов. Длительность ИВЛ составила 4 дня. В возрасте 6-х суток переведен в отделение патологии новорожденных. Выписана на 36 сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

По данным анализа результатов оценки тяжести состояния и органной дисфункции по шкале NEOMOD отмечено, что средний балл во 2А и 3А группах был достоверно выше в сравнении со 2Б и 3Б группами, тогда как в 1А и 1Б группах средний балл значимо не различался (рисунок 25).

**Средний балл по шкале NEOMOD
в 1 сутки жизни**

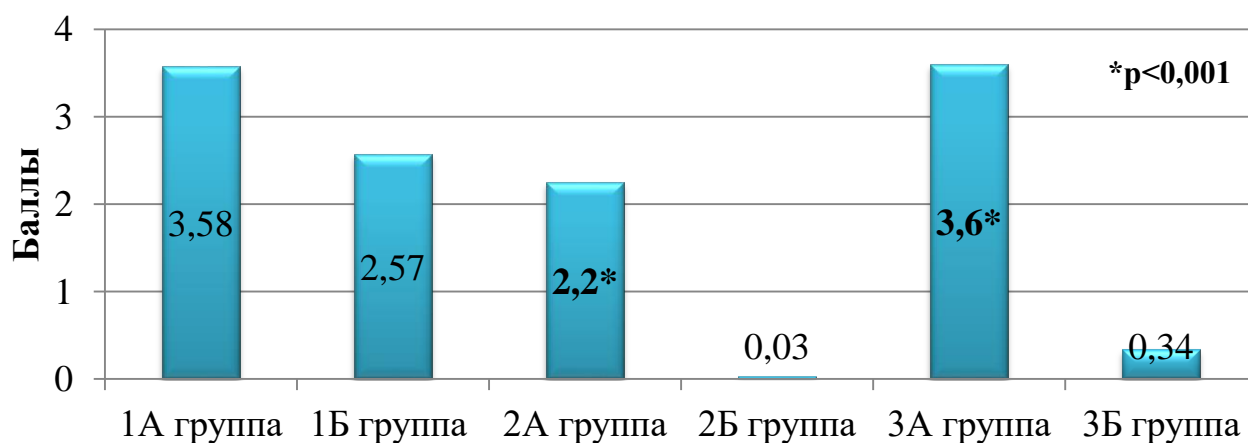


Рисунок 25 – Средняя оценка состояния новорожденных в исследуемых группах, баллы по NEOMOD.* $p < 0,05$ между основными группами (1А, 2А, 3А) и группами контроля (1Б, 2Б, 3Б).

По результатам проведенного статистического анализа, наиболее информативными предикторами тяжести состояния новорожденных во всех группах по шкалам КШОНН, TRIPS, nSOFA, NEOMOD стали критерии оценки дыхательной и церебральной недостаточности, сердечно-сосудистой системы и нарушения терморегуляции (таблица 14).

Таблица 14 – Распределения хи-квадрат с количеством степеней свободы (df)

| | | Chi-square | df | p |
|--------------------------------------------------------|--------------------|------------|----------|----------------|
| 1А и 1Б группа | | | | |
| КШОНН (ЦНС: атония, арефлексия) 1 сутки | Pearson Chi-square | 7,789971 | df=2 | 0,02035 |
| | M-L Chi-square | 8,540599 | df=2 | 0,01398 |
| | Spearman Rank R | -0,398722 | t=-2,981 | 0,00454 |
| TRIPS (Дыхательная недостаточность: ИВЛ/СРАР) 1 сутки | Pearson Chi-square | 31,34070 | df=1 | 0,00000 |
| | M-L Chi-square | 36,53502 | df=1 | 0,00000 |
| | Spearman Rank R | -0,799754 | t=-9,133 | 0,00000 |
| TRIPS (ЦНС: мышечная релаксация) 1 сутки | Pearson Chi-square | 10,80806 | df=1 | 0,00101 |
| | M-L Chi-square | 13,89425 | df=1 | 0,00019 |
| | Spearman Rank R | -0,469652 | t=-3,647 | 0,00066 |
| NEOMOD (Дыхательная недостаточность: ИВЛ/СРАР) 1 сутки | Pearson Chi-square | 17,30787 | df=1 | 0,00003 |
| | M-L Chi-square | 18,56370 | df=1 | 0,00002 |
| | Spearman Rank R | -0,594325 | t=-5,066 | 0,00001 |
| 2А и 2Б группа | | | | |
| КШОНН (ЦНС: атония, арефлексия) 1 сутки | Pearson Chi-square | 10,01943 | df=2 | 0,00667 |
| | M-L Chi-square | 12,96834 | df=2 | 0,00153 |
| | Spearman Rank R | -0,461205 | t=-3,448 | 0,00126 |
| КШОНН (Дыхательная недостаточность: ИВЛ/СРАР) 1 сутки | Pearson Chi-square | 17,12159 | df=1 | 0,00004 |
| | M-L Chi-square | 22,66048 | df=1 | 0,00000 |
| | Spearman Rank R | -0,610089 | t=-5,108 | 0,00001 |
| КШОНН (ССС: брадикардия/тахикардия) 1 сутки | Pearson Chi-square | 6,300188 | df=2 | 0,04285 |
| | M-L Chi-square | 8,138418 | df=2 | 0,01709 |
| | Spearman Rank R | -0,269243 | t=-1,854 | 0,07039 |
| TRIPS (Дыхательная недостаточность: ИВЛ/СРАР) 1 сутки | Pearson Chi-square | 46,00000 | df=1 | 0,00000 |
| | M-L Chi-square | 62,98470 | df=1 | 0,00000 |
| | Spearman Rank R | -1,00000 | ----- | ----- |
| NEOMOD (Дыхательная недостаточность: ИВЛ/СРАР) 1 сутки | Pearson Chi-square | 46,00000 | df=1 | 0,00000 |
| | M-L Chi-square | 62,98470 | df=1 | 0,00000 |
| | Spearman Rank R | -1,00000 | ----- | ----- |

Продолжение таблицы 14

| 3А и 3Б группы | | | | |
|---------------------------------------------------------|--------------------|-----------|----------|----------------|
| КШОНН (ЦНС: атония, арефлексия) 1 сутки | Pearson Chi-square | 24,18182 | df=2 | 0,00001 |
| | M-L Chi-square | 33,39847 | df=2 | 0,00000 |
| | Spearman Rank R | -0,758475 | t=-7,361 | 0,00000 |
| КШОНН (Дыхательная недостаточность: ИВЛ/СРАР) 1 сутки | Pearson Chi-square | 31,54150 | df=1 | 0,00000 |
| | M-L Chi-square | 40,31732 | df=1 | 0,00000 |
| | Spearman Rank R | -0,866596 | t=-10,98 | 0,00000 |
| КШОНН (гипотермия (ниже 36,0°C)/гипертермия (> 37,2°C)) | Pearson Chi-square | 9,240000 | df=1 | 0,00237 |
| | M-L Chi-square | 11,94928 | df=1 | 0,00055 |
| | Spearman Rank R | -0,469042 | t=-3,359 | 0,00173 |
| TRIPS (Дыхательная недостаточность: ИВЛ/СРАР) 1 сутки | Pearson Chi-square | 38,18182 | df=1 | 0,00000 |
| | M-L Chi-square | 50,08844 | df=1 | 0,00000 |
| | Spearman Rank R | -0,953463 | t=-20,00 | 0,0000 |
| TRIPS (ЦНС: мышечная релаксация) 1 сутки | Pearson Chi-square | 16,39355 | df=1 | 0,00005 |
| | M-L Chi-square | 20,77779 | df=1 | 0,00001 |
| | Spearman Rank R | -0,624758 | t=-5,060 | 0,00001 |
| NEOMOD (Дыхательная недостаточность: ИВЛ/СРАР) 1 сутки | Pearson Chi-square | 38,18182 | df=1 | 0,00000 |
| | M-L Chi-square | 50,08844 | df=1 | 0,00000 |
| | Spearman Rank R | -0,953463 | t=-20,00 | 0,0000 |

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

5.1. Определение предикторов критических состояний у новорожденных различного гестационного возраста

Для определения общих признаков течения критических состояний, 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, а 4Б группу составили новорожденные ($n=60$), рожденные в стабильном состоянии ГВ 28-42 недели. По ГВ и антропометрическим показателям группы были сопоставимы.

Выявлено, что у новорожденных в критические состояния, фракция дотируемого кислорода значимо чаще была выше и составляла $45,1 \pm 23,3\%$ ($p < 0,001$). Уровень лактата по данным КОС достоверно превалировал у детей из 4А группы и составил в среднем $5,3 \pm 4,0$ ммоль/л ($p = 0,006$), а показатели дефицита оснований (ВЕ) значимо ниже и колеблются в пределах $-7,5 \pm 5,8$ ммоль/л ($p = 0,005$) (таблица 15).

Таблица 15 – Результаты определения наиболее информативных критериев критических состояний у новорожденных.

| Клинико-лабораторные параметры | 4А группа, n=60 | 4Б группа, n=60 | р |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| | $\bar{x} \pm SD$ (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 |
| ВЕ, ммоль/л | -7,5±5,8 (-9,0; -6,0) | -4,9±3,3 (-5,9; -4,1) | 0,005 |

Среди качественных показателей наиболее информативными предикторами течения критических состояний у новорожденных из 4А группы стали

церебральная и дыхательная недостаточность, потребовавшая проведения инвазивной респираторной терапии, нарушения гемодинамики и потребность в назначении инотропных и вазопрессорных препаратов в различных дозировках для поддержания адекватного АД, а также нарушения со стороны 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 преобладали 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 16).

Таблица 16 – 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 гипотония, гипорефлексия) | 34 | 56,7 | 42 | 70 | 2,297 | 0,185 | 0,560 | 0,264 | 1,189 |
| 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 и более, 36,4 и менее) | 24 | 40 | 3 | 5 | 21,075 | 0,000 | 12,667 | 3,555 | 45,135 |

Продолжение таблицы 16

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------------------------|----|------|----|-------|--------|--------------|--------|-------|---------|
| 4% Допамин 4 мкг/кг/мин | 20 | 33,3 | 8 | 113,3 | 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 |
| 4% Допамин 10 мкг/кг/мин | 7 | 11,7 | 1 | 1,7 | 4,821 | 0,067 | 7,792 | 0,928 | 65,433 |
| 4% Допамин 15-20 мкг/кг/мин | 1 | 1,7 | 0 | 0 | 1,008 | 1,000 | 1,017 | 0,984 | 1,051 |
| 1,25% Добутамин 5 мкг/кг/мин | 4 | 6,7 | 0 | 0 | 4,138 | 0,127 | 1,071 | 1,001 | 1,146 |
| 1,25% Добутамин 10 мкг/кг/мин | 2 | 3,3 | 0 | 0 | 2,034 | 0,476 | 1,034 | 0,987 | 1,084 |
| Адреналин | 8 | 13,3 | 0 | 0 | 8,571 | 0,010 | 1,154 | 1,045 | 1,274 |
| Дефицит оснований (BE) – менее - 13 ммоль/л | 8 | 13,3 | 1 | 1,7 | 5,886 | 0,038 | 9,077 | 1,098 | 75,02 |
| BE -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 при потребности в проведении неинвазивной респираторной терапии, из 29 детей на СРАР - 3 ребенка имели СПОН (доля со СПОН = 10,34%). При потребности в проведении ИВЛ, доля детей со СПОН составила 75% (45 детей). Прогрессирование дыхательной недостаточности у новорожденных в критическом состоянии сопровождалось нарастанием фракции дотации кислорода (FiO_2) $\geq 50\%$, где доля детей со СПОН составила 93,75% (15 детей). Графики указывают на «тесную» связь ИВЛ/СРАР и $FiO_2 \geq 50\%$ с возможностью развития и прогрессирования СПОН (рисунок 26).

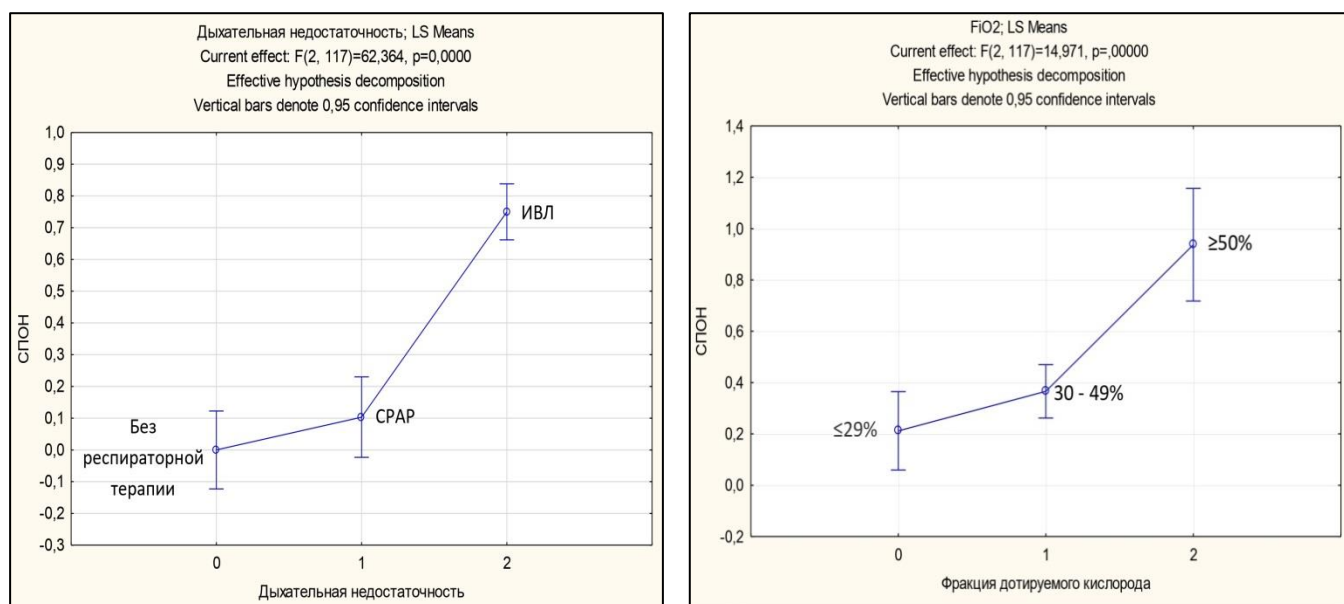


Рисунок 26 – Однофакторный дисперсионный анализ влияния ИВЛ/CPAP и $FiO_2 \geq 50\%$ на частоту развития СПОН у новорожденных в критическом состоянии.

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/норадреналина регистрировалась у 94,11% (16/17) новорожденных со СПОН (рисунок 27).

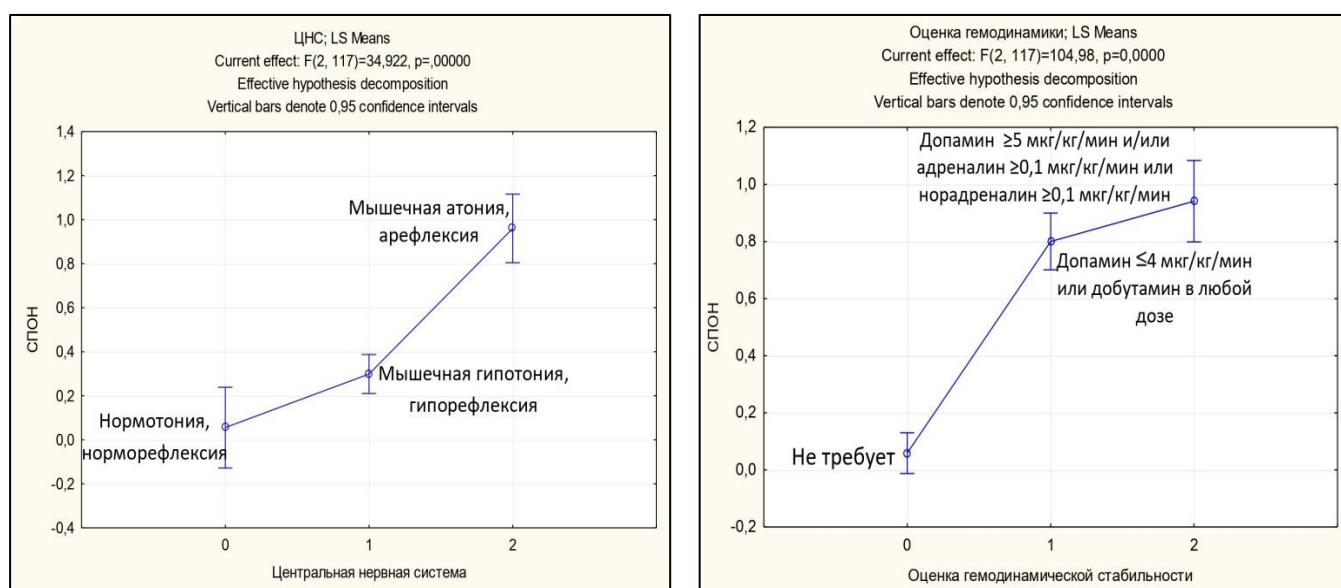


Рисунок 27 – Однофакторный дисперсионный анализ влияния гемодинамической нестабильности и тяжести поражения ЦНС на частоту развития СПОН у новорожденных в критическом состоянии.

Анализ оценки связи между течением СПОН и нарушениями терморегуляции у новорожденных показал, что у 77% (20/26) детей с органной дисфункцией имелись эпизоды подъема или снижения температуры тела в первые сутки жизни (рисунок 28).

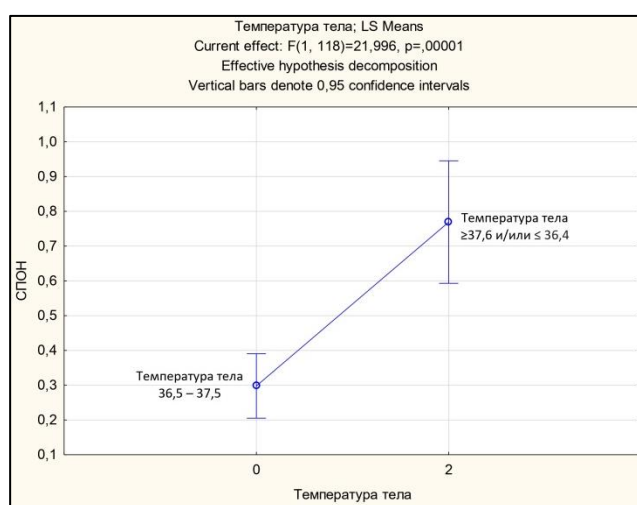


Рисунок 28 – Однофакторный дисперсионный анализ влияния нарушения терморегуляции на частоту развития СПОН у новорожденных в критическом состоянии.

Дефицит оснований (BE) -13,0 ммоль/л и менее регистрировался у 88% (8/9) пациентов со СПОН, а повышение лактата 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 29).

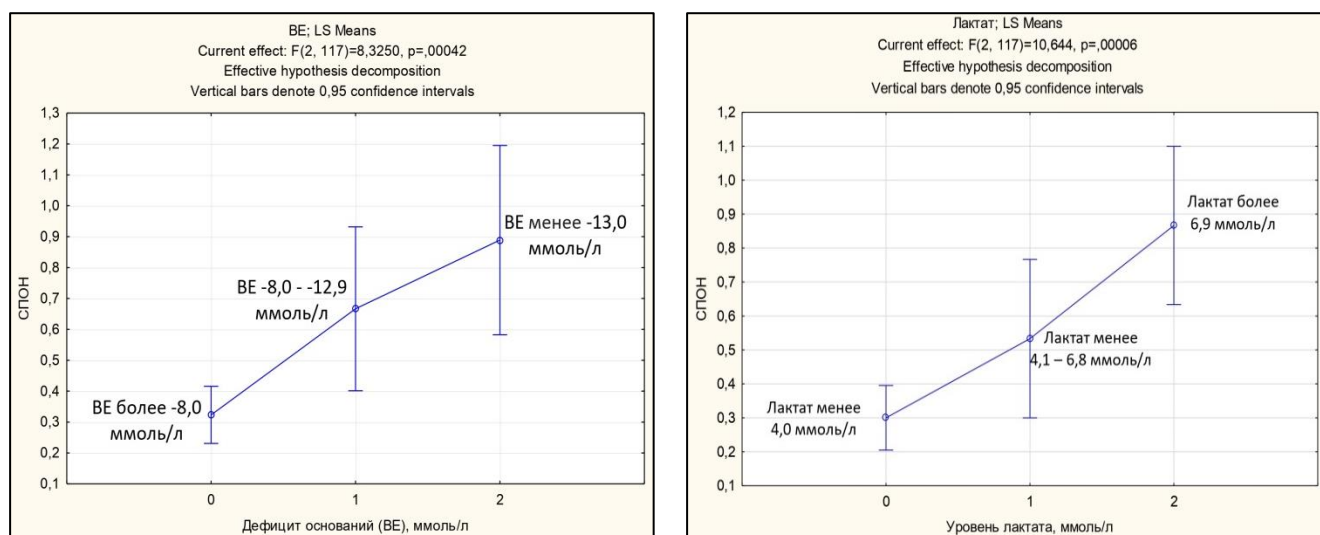


Рисунок 29 – Однофакторный дисперсионный анализ влияния показателей BE (дефицит оснований) и лактата на частоту развития СПОН у новорожденных в критическом состоянии.

5.2. OMM 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 OMM 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 – 2 балла, минимальная – 0 баллов. Максимальная сумма баллов по шкале – 14 баллов. Оценивая дыхательную систему, 0 баллов присваивают при отсутствии потребности в респираторной терапии, 1 балл – при наличии показаний в проведении СРАР, 2 балла – ребенок нуждается в искусственной вентиляции легких. Оценка фракции дотируемого кислорода (FiO_2): 0 баллов присваивают при фракции дотируемого кислорода (FiO_2) $\leq 29\%$, 1 балл – при фракции дотируемого кислорода (FiO_2) 30-49%, 2 балла – фракции дотируемого кислорода (FiO_2) $\geq 50\%$. Оценка центральной нервной системы: 0 баллов присваивают при наличии

нормальных рефлексов и мышечного тонуса, 1 балл – при наличии гипорефлексии и гипотонуса, 2 балла – при отсутствии рефлексов и мышечного тонуса. Оценка гемодинамической стабильности: 0 баллов - отсутствии показаний в инотропной и вазопрессорной поддержке, 1 балл - потребность в допамине <5 мкг/кг/мин или добутамине <5 мкг/кг/мин, 2 балла - потребеность в инфузии допамина ≥ 5 мкг/кг/мин и/или добутамине ≥ 5 мкг/кг/мин, и/или адреналина $\geq 0,1$ мкг/кг/мин или норадреналина $\geq 0,1$ мкг/кг/мин. Оценка температуры тела: 0 баллов присваивают при нормальной температуре ($36,5 - 37,5$ °C), 2 балла – при гипертермии ($37,6^{\circ}\text{C}$ и более) или гипотермии ($36,5^{\circ}\text{C}$ и менее). Оценка показателя ВЕ (дефицита оснований), 0 баллов – при ВЕ более $-8,0$ ммоль/л, 1 балл – при уровне ВЕ $-8,0 - -12,9$ ммоль/л, 2 балла присваивают при ВЕ менее $-13,0$ ммоль/л. Оценка уровня лактата: 0 баллов присваивают при уровне лактата менее 4 ммоль/л, 1 балл – при уровне лактата $4,1 - 6,8$ ммоль/л, 2 балла – при уровне лактата более $6,9$ ммоль/л.

Суммарно 1-2 балла будут соответствовать состоянию средней степени тяжести, 3-8 баллов – тяжелому и 9-14 баллов – крайне тяжелому состоянию (таблица 17).

Таблица 17 – Шкала оценки тяжести состояния и органной дисфункции новорожденных (OMM MedNeo).

| Критерии | Показатели | Баллы |
|-----------------------------|------------------------------------|-------|
| Дыхательная система | ИВЛ | 2 |
| | СРАР | 1 |
| | Без респираторной терапии | 0 |
| Фракция кислорода | $\geq 50\%$ | 2 |
| | $30 - 49\%$ | 1 |
| | $\leq 29\%$ | 0 |
| Центральная нервная система | Мышечная атония/арефлексия | 2 |
| | Мышечная гипотония/гипорефлексия | 1 |
| | Мышечная нормотония/норморефлексия | 0 |

Продолжение таблицы 17

| | | |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Гемодинамическая стабильность | Допамин ≥ 5 мкг/кг/мин и/или Добутамин ≥ 5 мкг/кг/мин Адреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин или Норадреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин | 2 |
| | Допамин < 5 мкг/кг/мин или Добутамин < 5 мкг/кг/мин | 1 |
| | Не требует | 0 |
| Температура тела | 37,6 и более | 2 |
| | 36,4 и менее | 2 |
| | 36,5-37,5 | 0 |
| BE (дефицит оснований) | Менее -13,0 ммоль/л | 2 |
| | -8,0 - -12,9 ммоль/л | 1 |
| | Более -8,0 ммоль/л | 0 |
| 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 и СПОН достоверно чаще наблюдались у детей из основной 1А группы и 7,7% новорожденных из группы сравнения 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.

Клинический пример №6. Новорожденная девочка 3. из 1Б группы от преждевременных оперативных родов в сроке 29 недель. Беременность у женщины протекала на фоне ХФПН декомпенсированной формы, НМПК 3 степени, маловодия, умеренной преэклампсии, тромбоцитопении, анемии легкой степени. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Масса тела 1030 грамм. В родовом блоке начата неинвазивная респираторная терапия МНСРАР. Ребенок переведен в ОРИТН, где был продолжен ВНСРАР. Установлен венозный доступ, начата инфузионная и антибактериальная терапия. По данным газов крови и КОС смешанный ацидоз. По общему анализу крови лейкопения. По данным биохимического анализа крови – гипопроteinемия, гипоальбуминемия. По данным рентгенографии органов грудной клетки – РДС. По результатам нейросонографии

– субкортикальная ишемия. В возрасте 5 часов жизни, в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности, ребенок был переведен на ИВЛ. Длительность ИВЛ составила 2 дня. По шкале OMM MedNeo состояние ребенка расценивалось на 9 баллов, что соответствует крайне тяжелому состоянию. На 3 сутки жизни планово экстубирована и переведена на СРАР в течение 24 часов. В возрасте 7-х суток переведен в отделение патологии новорожденных. Выписана на 59 сутки жизни в удовлетворительном 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 позволяет 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 была достоверно выше, чем в 3Б группе сравнения. Тяжелое состояние так же значимо чаще регистрировалось у доношенных детей в 3А основной группе.

Таким образом, оценка по шкале OMM MedNeo позволяет провести объективную оценку тяжести состояния детей, подтверждая течение критических состояния у новорожденных в основных группах (таблица 18).

Таблица 18 - Результаты оценки новорожденных по шкале OMM 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_{2А-2Б}=0,002 p_{3А-3Б}=0,001 |
| 3-8 баллов (тяжелое состояние) | 19 | 79,2 | 24 | 92,3 | 16 | 80 | 12 | 46,1 | 11 | 55 | 2 | 8,7 | p_{2А-2Б}=0,03 p_{3А-3Б}=0,002 |

Продолжение таблицы 18

| | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------|---|------|---|-----|---|----|---|---|---|----|---|---|---------------------------------------|
| 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, был значимо выше, чем в группах сравнения. Максимальный средний балл регистрировался у доношенных новорожденных, где 85% детей, перенесли тяжелую асфиксию при рождении, имели выраженные нарушениями по данным КОС (декомпенсированный лактатацидоз) и 53% из них потребовали проведение терапевтической гипотермии в течение 72 часов жизни, согласно клиническим рекомендациям [14]. В 1А группе тяжесть состояния недоношенных новорожденных ГВ 28-32,6 недель была обусловлена дыхательной недостаточностью, кислородной зависимостью и неврологическими нарушениями на фоне течения внутриутробного инфекционного процесса. Во 2А группе, у недоношенных новорожденных более старшего возраста, тяжесть состояния детей, в основном, была обусловлена перенесенной внутриутробной гипоксией и дыхательной недостаточностью на фоне недоношенности (рисунок 30).

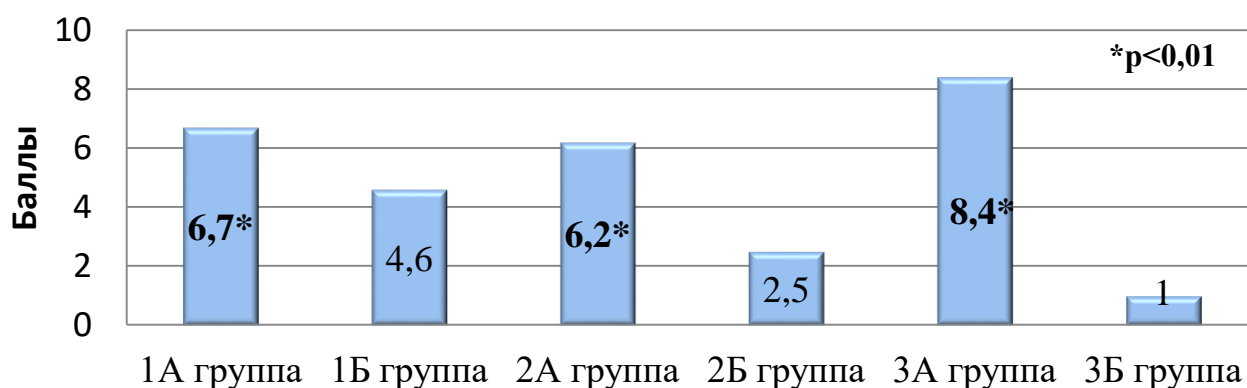


Рисунок 30 – Средняя оценка состояния новорожденных в исследуемых группах, баллы по ОММ.MedNeo.* $p<0,01$ между основными группами (1А, 2А, 3А) и группами сравнения (1Б, 2Б, 3Б).

Средняя оценка по каждому из параметров значимо преобладала у новорожденных в 1А, 2А и 3А группах. Максимально высокие баллы выявлены при оценке дыхательной и центральной нервной систем. Кислородная зависимость в 1 сутки регистрировалась в группах с недоношенными новорожденными, независимо от метода респираторной терапии. Потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке была выявлена только у новорожденных в 1А, 1Б, 2А и 3А группах. Нарушения терморегуляции в 1А, 1Б, 2А и 2А группах связано с недоношенностью и незрелостью, тогда как в 3А группе это связано с проведением терапевтической гипотермии. Нарушения со стороны КОС превалировали у доношенных новорожденных из 3А группы, перенесших тяжелую асфиксию при рождении (таблица 19).

Таблица 19. Средняя оценка по системам и органам по шкале ОММ MedNeo, баллы, $M \pm SD$

| Органы и системы | 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 |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дыхательная система | 1,8 \pm 0,4 | 1,0 \pm 0,2 | 2 \pm 0,2 | 0,4 \pm 0,5 | 2 \pm 0 | 0,2 \pm 0,6 | $p_{1А-1Б; 2А-2Б; 3А-3Б} < 0,001$ |
| Фракция дотируемого кислорода | 1,4 \pm 0,5 | 1 \pm 0,4 | 1,1 \pm 0,4 | 0,8 \pm 0,3 | 0,7 \pm 0,7 | 0,2 \pm 0,5 | $p_{1А-1Б} = 0,036$ $p_{2А-2Б} = 0,040$ $p_{3А-3Б} = 0,007$ |
| Центральная нервная система | 1,3 \pm 0,4 | 1,1 \pm 0,3 | 1,4 \pm 0,5 | 0,9 \pm 0,3 | 1,5 \pm 0,6 | 0,3 \pm 0,4 | $p_{1А-1Б} = 0,049$ $p_{2А-2Б} < 0,001$ $p_{3А-3Б} < 0,001$ |
| Гемодинамическая стабильность | 1,0 \pm 0,6 | 0,7 \pm 0,6 | 0,7 \pm 0,7 | 0,04 \pm 0,2 | 0,8 \pm 0,5 | 0,1 \pm 0,3 | $p_{1А-1Б} > 0,05$ $p_{2А-2Б; 3А-3Б} < 0,001$ |
| Температура тела | 0,7 \pm 0,9 | 0,4 \pm 0,8 | 0,7 \pm 0,9 | 0,1 \pm 0,5 | 1,0 \pm 1,0 | 0 \pm 0 | $p_{1А-1Б} > 0,05$ $p_{2А-2Б} = 0,020$ $p_{3А-3Б} < 0,001$ |
| ВЕ (дефицит оснований) | 0,2 \pm 0,3 | 0,2 \pm 0,4 | 0,2 \pm 0,3 | 0 \pm 0 | 1,1 \pm 0,9 | 0 \pm 0 | $p_{1А-1Б} > 0,05$ $p_{2А-2Б} = 0,042$ $p_{3А-3Б} = 0,024$ |
| Уровень лактата | 0,4 \pm 0,6 | 0,2 \pm 0,5 | 0,2 \pm 0,4 | 0,1 \pm 0,4 | 1,5 \pm 0,7 | 0,2 \pm 0,5 | $p_{3А-3Б} < 0,001$ |

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 $0,931 \pm 0,022$, границы 95% ДИ $0,889-0,973$ при $p < 0,001$, характеризующие шкалу, как приемлемую прогностическую модель. Площадь под ROC-кривой шкалы КШОНН соответствует $0,833 \pm 0,036$, (95% ДИ $0,763-0,903$; $p < 0,001$), чувствительность - 98%, специфичность - 50% и эффективность - 74%. Площадь под ROC-кривой шкалы TRIPS $0,897 \pm 0,028$, (95% ДИ $0,842-0,951$; $p < 0,001$), чувствительность - 98%, специфичность - 60% и эффективность - 79%. Площадь под ROC-кривой шкалы nSOFA $0,902 \pm 0,029$, (95% ДИ $0,846-0,959$; $p < 0,001$), чувствительность - 96%, специфичность - 68% и эффективность - 82%. Площадь под ROC-кривой шкалы NEOMOD $0,929 \pm 0,021$, (95% ДИ $0,887-0,971$; $p < 0,001$), чувствительность - 96%, специфичность - 73% и эффективность - 84% (рисунок 31).

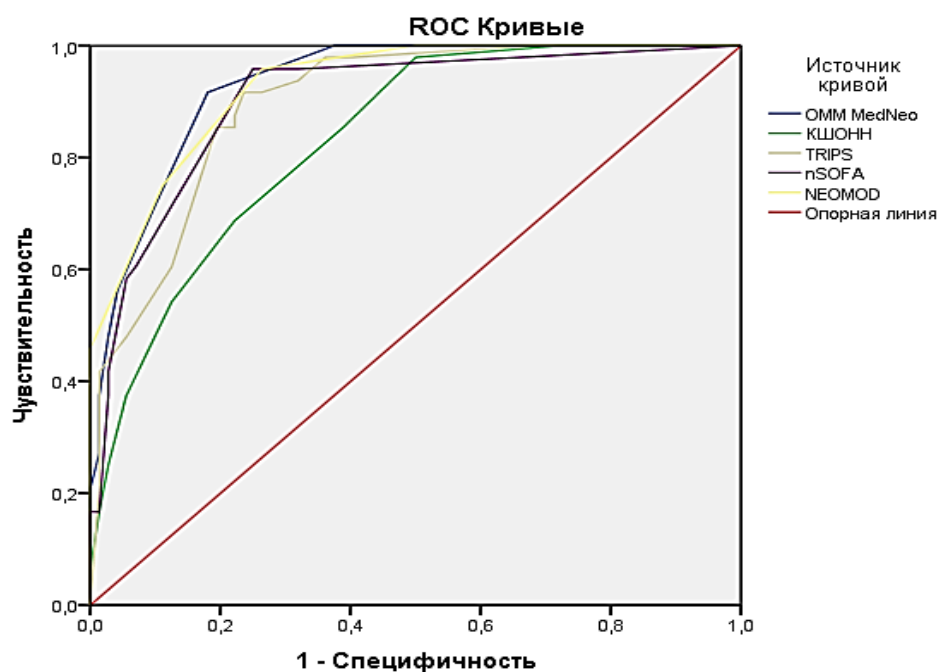


Рисунок 31 - ROC-кривая результатов оценки органной дисфункции по шкалам OMM MedNeo, КШОНН, TRIPS, nSOFA, NEOMOD у новорожденных в критическом состоянии.

При проведении корреляционного анализа, максимальный коэффициент ранговой корреляции Спирмена определялся у шкалы OMM MedNeo ($r=0,775817$),

что подтверждает ее высокую прогностическую способность. На втором месте оказалась транспортная шкала TRIPS, ранговый коэффициент корреляции у которой равен 0,751677. В остальных случаях корреляционные связи определялись средней силы (таблица 20).

Таблица 20 - Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между шкалами и СПОН у новорожденных в критическом состоянии.

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

5.3. 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).

Программа представляет собой веб-страницу, находящуюся в общем доступе, в которой можно провести расчет степени зрелости легких недоношенного новорожденного путем внесения в предложенные поля необходимые значения.

Интерфейс программы представлен на рисунке 32, 33.

Врач отмечает симптомы, присутствующие у новорожденного, и в режиме реального времени программа подсчитывает суммарный балл по шкале. Программа представлена так, чтобы результаты оценки были максимально наглядными (рисунок 32, 33).

"Программа оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных"

Шкала OMM MedNeo

Дыхательная система

ИВЛ ☐

CPAP/O2 маска ☐

Без респираторной терапии ☐

**Фракция кислорода во вдыхаемой смеси
FiO₂**

>=50% ☐

30-49% ☐

Рисунок 32 – Программа оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных

Преимущества шкалы 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 суммарном балле 10 и более в 1 сутки жизни возрастает вероятность развития тяжелых неврологических нарушений.

| Дыхательная система | Дыхательная система | Дыхательная система |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ИВЛ <input type="checkbox"/> | ИВЛ <input checked="" type="checkbox"/> | ИВЛ <input checked="" type="checkbox"/> |
| CPAP/O2 маска <input type="checkbox"/> | CPAP/O2 маска <input checked="" type="checkbox"/> | CPAP/O2 маска <input type="checkbox"/> |
| Без респираторной терапии <input checked="" type="checkbox"/> | Без респираторной терапии <input type="checkbox"/> | Без респираторной терапии <input type="checkbox"/> |
| Фракция кислорода во вдыхаемой смеси FiO_2 | Фракция кислорода во вдыхаемой смеси FiO_2 | Фракция кислорода во вдыхаемой смеси FiO_2 |
| >=50% <input type="checkbox"/> | >=50% <input type="checkbox"/> | >=50% <input type="checkbox"/> |
| 30-49% <input type="checkbox"/> | 30-49% <input checked="" type="checkbox"/> | 30-49% <input checked="" type="checkbox"/> |
| <=29% <input checked="" type="checkbox"/> | <=29% <input type="checkbox"/> | <=29% <input type="checkbox"/> |
| Центральная нервная система | Центральная нервная система | Центральная нервная система |
| Атония/арефлексия <input type="checkbox"/> | Атония/арефлексия <input type="checkbox"/> | Атония/арефлексия <input checked="" type="checkbox"/> |
| Гипотонус/гипорефлексия <input type="checkbox"/> | Гипотонус/гипорефлексия <input checked="" type="checkbox"/> | Гипотонус/гипорефлексия <input type="checkbox"/> |
| Нормотония/норморефлексия <input checked="" type="checkbox"/> | Нормотония/норморефлексия <input type="checkbox"/> | Нормотония/норморефлексия <input type="checkbox"/> |
| Гемодинамическая стабильность | Гемодинамическая стабильность | Гемодинамическая стабильность |
| Допамин ≥ 5 мкг/кг/мин и/или Добутамин ≥ 5 мкг/кг/мин Адреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин Норадреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин <input type="checkbox"/> | Допамин ≥ 5 мкг/кг/мин и/или Добутамин ≥ 5 мкг/кг/мин Адреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин Норадреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин <input type="checkbox"/> | Допамин ≥ 5 мкг/кг/мин и/или Добутамин ≥ 5 мкг/кг/мин Адреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин Норадреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин <input type="checkbox"/> |
| Допамин < 5 мкг/кг/мин или Добутамин < 5 мкг/кг/мин <input type="checkbox"/> | Допамин < 5 мкг/кг/мин или Добутамин < 5 мкг/кг/мин <input type="checkbox"/> | Допамин < 5 мкг/кг/мин или Добутамин < 5 мкг/кг/мин <input checked="" type="checkbox"/> |
| Не требует <input checked="" type="checkbox"/> | Не требует <input checked="" type="checkbox"/> | Не требует <input type="checkbox"/> |
| Температура тела | Температура тела | Температура тела |
| 37,6 и более <input type="checkbox"/> | 37,6 и более <input type="checkbox"/> | 37,6 и более <input checked="" type="checkbox"/> |
| 36,4 и менее <input type="checkbox"/> | 36,4 и менее <input type="checkbox"/> | 36,4 и менее <input type="checkbox"/> |
| 36,5-37,5 <input checked="" type="checkbox"/> | 36,5-37,5 <input checked="" type="checkbox"/> | 36,5-37,5 <input type="checkbox"/> |
| Уровень BE (дефицит оснований) | Уровень BE (дефицит оснований) | Уровень BE (дефицит оснований) |
| Менее -13,0 ммоль/л <input type="checkbox"/> | Менее -13,0 ммоль/л <input type="checkbox"/> | Менее -13,0 ммоль/л <input type="checkbox"/> |
| -8,0 - -12,9 ммоль/л <input type="checkbox"/> | -8,0 - -12,9 ммоль/л <input checked="" type="checkbox"/> | -8,0 - -12,9 ммоль/л <input checked="" type="checkbox"/> |
| Более -8,0 ммоль/л <input checked="" type="checkbox"/> | Более -8,0 ммоль/л <input checked="" type="checkbox"/> | Более -8,0 ммоль/л <input type="checkbox"/> |
| Уровень лактата | Уровень лактата | Уровень лактата |
| 6,9 ммоль/л и более <input type="checkbox"/> | 6,9 ммоль/л и более <input type="checkbox"/> | 6,9 ммоль/л и более <input type="checkbox"/> |
| 4,1 - 6,8 ммоль/л <input type="checkbox"/> | 4,1 - 6,8 ммоль/л <input type="checkbox"/> | 4,1 - 6,8 ммоль/л <input checked="" type="checkbox"/> |
| 4,0 ммоль/л и менее <input checked="" type="checkbox"/> | 4,0 ммоль/л и менее <input checked="" type="checkbox"/> | 4,0 ммоль/л и менее <input type="checkbox"/> |
| состояние средней степени тяжести, прогноз благоприятный | состояние тяжелое, прогноз благоприятный | состояние крайне тяжелое, прогноз неблагоприятный |

Рисунок 33 – Результаты оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных по программе OMM MedNeo.

При сравнительной оценке шкалы OMM MedNeo с существующими на сегодняшний день шкалами, отмечено, что в отличие от NEOMOD, которая требует предварительного проведения НСГ, OMM MedNeo позволяет оценить состояние ребенка, поступившего в ОРИТ в течение первого часа жизни, после проведения контроля КОС. В условиях отсутствия возможности для ультразвукового исследования головного мозга, использование шкалы NEOMOD вызывает трудности. В сравнении со шкалой nSOFA, шкала OMM 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 значимо была выше, что свидетельствует о ее универсальности и высокой прогностической способности. В сравнении с транспортными шкалами КШОНН и TRIPS, шкала ОММ MedNeo позволяет проводить оценку выраженности кислородной зависимости. 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.

5.4. Анализ состояния здоровья новорожденных, перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде, на момент выписки из стационара

Проанализированы неонатальные исходы детей во всех группах. В 1А группе 58% новорожденных были выписаны домой, в 1Б группе – 73%, а 42% из 1А группы и 27% из 1Б группы - переведены в другие стационары для дальнейшего выхаживания и лечения по месту жительства. Во 2А группе 94,7% детей были выписаны домой, а 5,3% - переведены в другие стационары. Тогда как во 2Б группе все 100% пациентов были выписаны домой из ФГБУ НИИ ОММ. В 3А группе домой выписаны 75% детей, а в 3Б группе – 95,6%.

В 1А группе дети, в среднем, находились в стационаре в течение 42 ± 18 дней, а в 1Б группе - $26 \pm 17,7$ дней ($p=0,015$). Во 2А группе пребывание новорожденных в лечебном учреждении составило $25 \pm 14,6$ дней, а во 2Б группе – $15,4 \pm 6,9$ дней ($p=0,005$). Доношенные новорожденные из 3А группы находились в стационаре, в среднем, $13,7 \pm 6,2$ дней, а в 3Б группе - $8 \pm 4,7$ дней ($p=0,003$).

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия тяжелой степени превалировала у новорожденных в 1А, 2А и 3А группах (83,4%, 65%, 80%; $p < 0,001$). Синдром дыхательного расстройства у новорожденного в более 80% случаев регистрировался в группах недоношенных новорожденных, преобладая в 1А и 2А группе. В 3А и 3Б группах причиной дыхательной недостаточности стали тяжелая асфиксия и врожденная пневмония. Бронхолегочная дисплазия диагностирована практически у каждого второго ребенка в 1А группе. Ретинопатия различной степени тяжести также преобладала у недоношенных новорожденных в 1А группе (75% против 57,7% в 1Б группе, $p > 0,05$). Инфекция, специфичная для перинатального периода, как и врожденная пневмония чаще регистрировались у детей в 1А, 2А и 3А групп. Бактериальный сепсис выявлен у каждого пятого ребенка из 1А группы. Более 65% недоношенных пациентов имели в диагнозе анемию, которая потребовала проведения гемотрансфузий. ВЖК различной степени тяжести наиболее часто наблюдались в 1А группе (66,7% против 38,5% в 1Б группе, $p = 0,054$). Во 2Б группе ВЖК 1 степени диагностировано у каждого пятого ребенка. Неонатальная желтуха преобладала во 2Б группе и встречалась у 60% детей. Судорожный синдром регистрировался у каждого второго доношенного ребенка в 3А группе и у 33,3% детей в 1А группе (таблица 21).

Таблица 21 – Патологии у новорожденных исследуемых групп при выписке из стационара, %

| Диагноз | 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. | % | |
| Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденного легкой степени тяжести P91.6 | 1 | 4,1 | 2 | 7,7 | 0 | 0 | 17 | 65,4 | 0 | 0 | 15 | 65,2 | $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{2A-2B}<0,001$ $p_{3A-3B}<0,001$ |
| Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденного средней степени тяжести P91.6 | 3 | 12,5 | 16 | 61,5 | 7 | 35 | 9 | 34,6 | 4 | 20 | 1 | 4,3 | $p_{1A-1B}<0,001$ $p_{2A-2B}>0,05$ $p_{3A-3B}>0,05$ |
| Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденного тяжелой степени P91.6 | 20 | 83,4 | 8 | 30,8 | 13 | 65 | 0 | 0 | 16 | 80 | 1 | 4,3 | $p_{1A-1B}<0,001$ $p_{2A-2B}<0,001$ $p_{3A-3B}<0,001$ |
| Синдром дыхательного расстройства у новорожденного P22.0 | 24 | 100 | 23 | 88,5 | 18 | 90 | 22 | 84,6 | 0 | 0 | 0 | 0 | $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{2A-2B}>0,05$ $p_{3A-3B}>0,05$ |
| Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде P21.7 | 10 | 41,6 | 4 | 15,4 | 2 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{2A-2B}>0,05$ $p_{3A-3B}>0,05$ |
| Ретинопатия H35 | 18 | 75 | 15 | 57,7 | 1 | 5 | 1 | 3,8 | 0 | 0 | 0 | 0 | $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{2A-2B}>0,05$ $p_{3A-3B}>0,05$ |
| Инфекция, специфичная для перинатального периода P39.9 | 20 | 83,3 | 13 | 50 | 11 | 55 | 2 | 7,7 | 8 | 40 | 5 | 21,7 | $p_{1A-1B}<0,05$ $p_{2A-2B}<0,001$ $p_{3A-3B}>0,05$ |
| Врожденная пневмония неуточненная P23.9 | 10 | 41,6 | 10 | 38,5 | 6 | 30 | 0 | 0 | 5 | 25 | 2 | 8,7 | $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{2A-2B}<0,05$ $p_{3A-3B}>0,05$ |
| Анемия недоношенных P61.2; другие врожденные анемии P61.4 | 18 | 75 | 16 | 61,5 | 13 | 65 | 5 | 19,2 | 3 | 15 | 4 | 17,4 | $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{2A-2B}<0,05$ $p_{3A-3B}>0,05$ |
| Внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) 1-ой степени у плода и новорожденного P52.0 | 5 | 20,8 | 7 | 27 | 2 | 10 | 5 | 19,2 | 2 | 10 | 1 | 4,3 | $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{2A-2B}>0,05$ $p_{3A-3B}>0,05$ |

Продолжение таблицы 21

| | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|---|------|---|----|----|------|----|----|----|------|-----------------------------------------------------------------|
| Внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) 2-ой степени у плода и новорожденного P52.1 | 10 | 41,2 | 2 | 7,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | $p_{1A-1B} < 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$ $p_{3A-3B} > 0,05$ |
| Церебральная лейкомаляция у новорожденного P91.2 | 8 | 33,3 | 5 | 19,2 | 3 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$ $p_{3A-3B} > 0,05$ |
| Неонатальная желтуха неуточненная P59.9 | 2 | 8,3 | 8 | 30,7 | 7 | 35 | 15 | 60 | 1 | 5 | 4 | 17,4 | $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$ $p_{3A-3B} > 0,05$ |
| Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом P70.0 | 5 | 21 | 5 | 19,2 | 5 | 25 | 12 | 46,2 | 8 | 40 | 13 | 56,5 | $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$ $p_{3A-3B} > 0,05$ |
| Бактериальный сепсис новорожденного P36 | 5 | 21 | 1 | 3,8 | 1 | 5 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$ $p_{3A-3B} > 0,05$ |
| Судороги новорожденного P90 | 8 | 33,3 | 2 | 7,7 | 3 | 15 | 0 | 0 | 10 | 50 | 1 | 4,3 | $p_{1A-1B} < 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$ $p_{3A-3B} < 0,001$ |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сокращении рождаемости в России основной задачей медицины является сохранение высокого качества жизни новорожденного любой ценой. Ухудшение в последние десятилетия репродуктивного здоровья женщин, подтвержденное данными многочисленных исследований [105, 109], приводит к росту патологического течения перинатального периода с большей вероятностью перинатальных потерь, увеличению числа недоношенных и критически больных детей.

Рождению новорожденных детей в тяжелом состоянии предшествуют осложнения со стороны беременности и отягощенный соматических анамнез женщин. Факторами риска развития внутриутробной гипоксии и асфиксии могут стать умеренная и тяжелая преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, нарушения жирового обмена, гестационный сахарный диабет, заболевания сосудов, хронические заболевания легких, вредные привычки (курение, алкоголизм), заболевания кроветворной системы (анемии различной степени тяжести) и др. [102].

Универсальный синдром, присущий детям в критическом состоянии, с которым приходится иметь дело врачам отделений реанимации новорожденных является синдром мультиорганной недостаточности. Клинически СПОН проявляется дисфункцией двух и более органов и систем. Обычный подсчет количества вовлеченных органов и систем на основе наличия или отсутствия нарушений не дает возможности своевременно диагностировать полиорганную недостаточность. В связи с этим, более информативным является оценка степени тяжести органной дисфункции в баллах. [6].

Для решения поставленных цели и задач проведено двухэтапное исследование. На первом этапе проведено проспективное когортное исследование 139 обменных карт беременных женщин, историй родов, развития детей, рожденных в сроке гестации от 28 до 42 недель в период с 2020 по 2024 год. В

зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении. Были сформированы три основные и три группы сравнения:

1А группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1000 г и менее 1750 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 6 баллов и менее, ГВ при рождении менее 28-32,6 нед., потребность в ИВЛ более 72 часов (критерии Neonatal near miss, ВОЗ 2014г.) (n=24);

1Б группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1000 г и менее 1750 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 7 и более баллов, ГВ при рождении 28-32,6 нед., потребность в ИВЛ менее 72 часов (n=26);

2А группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1750 г и менее 2500 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 6 баллов и менее, ГВ при рождении 33 – 36,6 нед, потребность в ИВЛ более 72 часов (критерии Neonatal near miss, Mukwevo 2007 г.) (n=20);

2Б группа – новорожденные с массой тела при рождении более 1750 г и менее 2500 г., оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 7 и более баллов, ГВ при рождении 33 – 36,6 нед., потребность в ИВЛ менее 72 часов (n=26);

3А группа - новорожденные с массой тела при рождении 2500 г и более, оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 6 баллов и менее, ГВ при рождении 37 и более нед., потребность в ИВЛ более 72 часов (критерии Neonatal near miss, Mukwevo 2007 г.) (n=20);

3Б группа новорожденные с массой тела при рождении 2500 г и более, оценкой по шкале Апгар на 5-й мин. 7 и более баллов, ГВ при рождении 37 и более нед., потребность в ИВЛ менее 72 часов (n=23).

На втором этапе проведено проспективное рандомизированное исследование, включившее 120 новорожденных первого этапа исследования. Были сформированы две группы: в 4А группу были включены новорожденные, находящиеся в критическом состоянии с рождения ГВ 28-42 недели (n=60), в 4Б группу вошли дети, рожденные в стабильном состоянии ГВ 28-42 недели (n=60).

В исследовании проведен проспективный анализ медицинской документации (индивидуальные обменные карты беременных женщин, истории родов, истории развития и болезни новорожденных).

В ходе проведенного исследования было установлено, что у матерей 2А группы, где 40% новорожденных имели тяжелую асфиксию при рождении, в 2,2 раза чаще в анамнезе регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы. Инфекционные осложнения настоящей беременности, такие как преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО-29,2%), длительный безводный промежуток (25%), ХВМИ (12,5%) и хориоамнионит (16,7%), преобладали у женщин в 1А группе, тогда как в остальных группах они регистрировались в единичных случаях. Полученные нами результаты совпадают с результатами проведенного Т.Е. Таранушенко (2010) исследования [106], где авторами было выявлено, что рождению ребенка в тяжелой асфиксии предшествуют в 38% случаев ПРПО, в 32% - хроническая фетоплацентарная недостаточность, в 31% - медицинские аборт и ОРВИ во время беременности и в 13% - длительный безводный промежуток. ХФПН различной степени тяжести чаще регистрировалось у беременных женщин из 1Б группы сравнения (80,7%, $p < 0,05$). Количество беременных с тяжелой и умеренной преэклампсией превалировало в группах сравнения 1Б (58%) и 2Б (54%).

Практически каждая вторая женщина в 1А группе была первобеременной и первородящей. В остальных группах доля первобеременных и первородящих не превышала 46,1%.

Тяжелая асфиксия регистрировалась у каждого второго недоношенного ребенка в 1А группе, тогда как в группе доношенных новорожденных она регистрировалась у 85% пациентов и стала основной причиной перевода новорожденных на ИВЛ с первых минут жизни.

Количество лиц мужского и женского пола во всех группах было примерно одинаковым.

Более 90% новорожденных из 1Б и 2Б групп в операционно-родовом блоке находились на неинвазивной респираторной терапии.

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. Четверть недоношенных новорожденных из 1А группы, в виду нарастания дыхательной недостаточности и кислородной зависимости, потребовали перевода с традиционной ИВЛ на ВЧО ИВЛ. В 3 раза чаще новорожденным из 1А группы в сравнении с 1Б проводилось введение сурфактанта в операционно-родовом блоке.

Более 50% недоношенных новорожденных из 1А группы требовалось проведения ротации стартовой антибактериальной терапии в связи с нарастанием воспалительных изменений по результатам лабораторных исследований, развитием отрицательной или отсутствием положительной динамики в состоянии пациента. Проведение плазматрансфузии потребовали треть новорожденных из 1А группы. Гемотрансфузия проведена, практически, каждому второму ребенку из 1А группы.

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС тяжелой степени статистически значимо преобладало в основных 1А, 2А и 3А группах. Более 70% недоношенных детей по результатам ультразвукового исследования головного мозга имели перивентрикулярную ишемию. Субкортикальная ишемия превалировала у пациентов из 1А и 1Б групп. При обследовании доношенных детей, распространенность перивентрикулярной и субкортикальной ишемий значимо чаще регистрировалась в 3А группе и составила 75% и 65% соответственно. Практически у каждого второго ребенка ГВ 28-32,6 недель в 1А группе течение раннего неонатального периода осложнилось развитием внутрижелудочковых кровоизлияний 2 степени. В группах доношенных новорожденных ВЖК 1 степени встречались в единичных случаях.

По данным рентгенологического исследования у недоношенных новорожденных в 1 сутки жизни чаще всего регистрировался РДС, тогда как в 3 группе у каждого четвертого ребенка регистрировалась врожденная пневмония.

Инфекция специфичная для перинатального периода статистически значимо чаще диагностировалась у новорожденных 1А и 2А групп (в 83% и 55% случаев), перенесших критические состояния в раннем неонатальном периоде. В 50% наблюдений у доношенных новорожденных с ГИЭ тяжелой степени отмечались судороги ($p_{3А-3Б} < 0,0001$).

По данным газов крови и КОС выявлено, что в 1Б группе сравнения значимо чаще у 67% новорожденных диагностировался респираторный ацидоз (pH 7,27, pCO_2 48,1 мм рт. ст.), во 2А группе у 40% детей в критическом состоянии определялся компенсированный метаболический ацидоз (pH 7,32, BE - 6 ммоль/л), а в 3А группе у 65% новорожденных – декомпенсированный лактат-ацидоз (pH 7,21, BE -12,7 ммоль/л). К 5-7 суткам жизни у недоношенных детей 1А (62,5%), 1Б (42,3%) и 2А (40%) групп определялся дыхательный ацидоз.

По результатам биохимического исследования крови у новорожденных в 1А группе достоверно чаще встречались гипопроteinемия и гипоальбуминемия. Повышение уровня С-реактивного протеина более 10 мг/л в конце 1 суток жизни наблюдалось в 1А (33,3%), 3А (15%) и 3Б (17,4%) группах. По данным литературы, повышение уровня СРБ у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, связано не только с течением инфекционного процесса, но и с тяжестью перенесенной асфиксии при рождении [123].

Снижение уровня ММР-9 практически в 3,5 раза регистрировалось детей у недоношенных новорожденных 1А и 2А групп. У доношенных в критическом состоянии показатель ММР-9 на уровне тенденции ($p=0,057$) был выше показателей пациентов из группы сравнения (1585 [1320,7; 1804,25] против 1123 [1055; 1173,85] нг/мл). Эти данные подтверждаются исследованием Малининой Е.И. и соавт. (2019), в котором было отмечено, что и острое и хроническое воздействие гипоксии регистрируется более высокими показателями ММР-9. Повышенная концентрация ММР-9 приводит к повреждениям мембраны сосудов, развитию эндотелиальной дисфункции, что в итоге нарушает процессы адаптации ребенка в раннем неонатальном периоде. Концентрация ММР-9 более 350 нг/мл,

по данным литературы, рассматривается как патологический предиктор развития постгипоксических состояний [65].

NSE, которая является одним из наиболее специфичных маркеров повреждения нейронов [84], повышалась у новорожденных из 3А группы, где превалировала тяжелая асфиксия при рождении и ГИЭ тяжелой степени ($p_{3А-3Б} < 0,001$). Аналогичные результаты были получены А.М. Литвиновой и соавт. (2008), где авторы приходят к выводу, что асфиксия различной степени тяжести, особенно перенесенная сочетанная гипоксия, способствует гибели нейронов головного мозга, нарушению целостности ГЭБ и выходу фермента в периферическую кровь [63, 79]

Гомоцистеин на 1 сутки жизни во 2Б группе был значимо выше, тогда как к концу раннего неонатального периода его количество преобладало уже у детей из 2А группы ($p_{2А-2Б} < 0,001$). Высокий уровень гомоцистеина в крови повышает количество апоптозов и ускоряя процессы старения клеток эндотелия [42, 73, 104].

Повышение уровня провоспалительных цитокинов на 5-7 сутки жизни IL-6 и IL-8 во 2А и 3А группах в очередной раз подтверждает тяжесть поражения ЦНС у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. По данным литературы, у детей с тяжелой ГИЭ регистрируется нарастание уровней IL-6 и IL-8 [152, 154]. Белок S100 считается одним из самых информативных маркеров, уровень, которого значительно повышается в сыворотке крови через 24 часа после тяжелой асфиксии при рождении у новорожденных [125]. В проведенном нами исследовании уровень белка S100 был незначимо выше в основных группах.

Другие авторы сообщают о повышении концентрации IL-6 у новорожденных с ГИЭ и судорожным синдромом. Усилению судорожной активности под действием высоких концентраций этого цитокина, способствует повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера [23].

На повышение уровня IL-6 у инфицированных детей 2А группы указывают результаты исследования Ш. Мухамедовой и соавт. (2021), что аналогично полученным нами данным. У детей ГВ 33-36,6 недель возраста, рожденных в

критическом состоянии, регистрировалась инфекция специфичная для перинатального периода, в 7,7 раз чаще, чем в группе сравнения [74]

Выявленные нами положительные корреляции IL-6 с инфекцией специфичной для перинатального периода неуточненной у новорожденных 2А группы ($r=0,65$, $p=0,013$), косвенно подтверждают полученные нами данные.

Анализ сравнительной характеристики неонатальных оценочных шкал показал, что по шкале КШОНН в 1 сутки жизни максимальное количество баллов, соответствующее крайне тяжелому состоянию, определялось у каждого пятого и седьмого ребенка в 1А и 2А группах, каждого четвертого доношенного новорожденного и в единичных случаях в 1Б и 3Б группах сравнения. Состояние двух новорожденных из 1Б и 3Б групп, согласно результатам оценки по шкале КШОНН, соответствовало критическому. Согласно результатам оценки состояния детей по КШОНН во 2А и 2Б группах количество детей в очень тяжелом и тяжелом состоянии практически не различалось. Средний балл по шкале КШОНН в основных группах был значимо выше, чем в группах сравнения. Максимальная средняя оценка по КШОНН определялась у детей ГВ 28-32,63 недель, находящихся в критическом состоянии при рождении. Разработанная для оценки состояния недоношенных новорожденных транспортная шкала КШОНН не позволяет провести развернутую оценку дыхательной недостаточности и гемодинамических нарушений, так как не учитывает выраженность кислородной зависимости и потребность в вазопрессорной поддержке, которые являются важными критериями органной дисфункции у новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

Результат оценки состояния новорожденных по транспортной шкале TRIPS показал, что максимальное количество баллов (31-40) определялось у новорожденных в критическом состоянии (33,3%, 15% и 55%; $p_{1А-1Б}=0,001$; $p_{2А-2Б}>0,05$; $p_{3А-3Б}<0,001$). Во 2А группе 40% детей достоверно чаще при поступлении имели 21-30 баллов и их состояние расценивалось как тяжелое. В 3А группе у каждого четвертого ребенка в 1 сутки жизни тяжесть состояния по TRIPS значимо чаще соответствовала 11-20 баллам ($p_{3А-3Б}<0,016$). Минимальная оценка тяжести

состояния, соответствующая 0-10 баллам по шкале TRIPS регистрировалась у недоношенных и доношенных новорожденных из групп сравнения от 30,8% до 96,2% случаев. В основных группах средний балл по шкале TRIPS был значимо выше у новорожденных в 1 сутки жизни ($p < 0,05$). Максимальная средняя оценка определялась в 3А группе у доношенных новорожденных в критическом состоянии. Анализ результатов оценки тяжести состояния детей по шкале TRIPS показал, что при оценке тяжести дыхательной недостаточности по шкале TRIPS у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, не учитывается выраженность кислородной зависимости. Оценка сердечно-сосудистой недостаточности ограничивается уровнем систолического артериального давления без учета потребности в инотропной и вазопрессорной терапии, необходимой для поддержания адекватной гемодинамики у детей с синдромом полиорганной недостаточности.

По шкале органной дисфункции nSOFA, группы были сопоставимы. Максимальное количество баллов в 1 сутки, при поступлении в отделение реанимации, зарегистрировано у недоношенных новорожденных из 1А и 2А группах. При сравнительной оценке среднего балла между группами при поступлении в ОРИТН, выявлено, что у детей из 2А и 3А групп баллы были значимо выше, чем у новорожденных со 2Б и 3Б групп сравнения ($p_{2А-2Б} < 0,001$; $p_{3А-3Б} = 0,006$). Средний балл оценки тяжести состояния недоношенных детей в 1А и 1Б группах достоверно не различались. При оценке тяжести состояния новорожденного в критическом состоянии, шкала nSOFA не позволяет оценить тяжесть церебральной недостаточности. При оценке кардиоваскулярной функции не учитывается дозировка инотропных и вазопрессорных препаратов. Согласно результатам исследования Миронова П. И. и соавт. шкала nSOFA удобна в оценке тяжести органной дисфункции и прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела [66].

По результатам оценки тяжести состояния и органной дисфункции по шкале NEOMOD более чем у 70% новорожденных в исследуемых группах состояние расценивалось в 1 сутки жизни на 0-4 балла ($p_{3А-3Б} = 0,006$). От 5 до 9 баллов при

поступлении в ОРИТН имели дети из 1А, 1Б, 2А и 3А групп (25%, 11,5%, 10% и 30%). Согласно литературным данным, общий балл по шкале NEOMOD равный 9 и более прогнозирует 100% летальность [133]. Следует отметить, что один ребенок из 1А группы, набравший 9 баллов в 1 сутки жизни по шкале, был выписан домой в удовлетворительном состоянии на 36 сутки жизни. Средний балл по шкале NEOMOD во 2А и 3А группах был достоверно выше в сравнении со 2Б и 3Б группами, тогда как в 1А и 1Б группах средняя оценка у детей значимо не различалась.

В период с 2022 по 2023 г.г. нами было проведено исследование, посвященное сравнительной характеристике шкал nSOFA и NEOMOD, используемых для оценки органной дисфункции у новорожденных в раннем неонатальном периоде. По результатам проведенной работы было продемонстрировано, что по шкале NEOMOD в подгруппах со средним количеством баллов, регистрировались случаи летальных исходов. Шкала nSOFA даёт наиболее значимый прогностический результат риска развития летального исхода в результате анализа респираторной функции при рождении в группе доношенных новорожденных находящихся на ИВЛ и имеющих кислородную зависимость, после перенесенной тяжелой асфиксии. Однако, кроме подробной оценки респираторной системы у доношенных, необходимо анализировать также параметры газового гомеостаза и КОС, что не предусмотрено в данной шкале [1].

На втором этапе исследования, для определения общих признаков течения критических состояний, методом копи-пара были сформированы две группы новорожденных: в 4А группу вошли дети ($n=60$), рожденные в критическом состоянии ГВ 28-42 недели, а 4Б группу составили новорожденные ($n=60$), рожденные в стабильном состоянии ГВ 28-42 недели. По ГВ и антропометрическим показателям группы были сопоставимы. Отмечено, что у детей в критическом состоянии фракция дотируемого кислорода достоверно чаще была выше и составляла, в среднем, $45,1 \pm 23,3\%$ ($p < 0,001$). По результатам КОС у новорожденных в критическом состоянии значимо чаще регистрировались гиперлактатемия ($5,3 \pm 4,0$ ммоль/л) и дефицит оснований ($BE\ 7,5 \pm 5,8$ ммоль/л).

Согласно данным Пшениснова К. В. и соавт. повышение уровня лактата более 4 ммоль/л у новорожденных в критическом состоянии может свидетельствовать о длительном течении гипоксии на фоне тяжелой дыхательной недостаточности, нарушении перфузии тканей и возможных гемодинамических расстройствах [94].

Среди качественных параметров наиболее информативными предикторами течения критических состояний у новорожденных из 4А группы стали дыхательная недостаточность, потребовавшая проведения инвазивной респираторной терапии, нарушения неврологического статуса, гемодинамики и потребность в назначении инотропных и вазопрессорных препаратов в различных дозировках для поддержания адекватного АД. Со стороны ЦНС у новорожденных из 4А группы достоверно чаще регистрировались мышечная атония и арефлексия. Тяжесть респираторного статуса у детей, рожденных в критическом состоянии, выражалась потребностью в проведении ИВЛ и ВЧИВЛ. Нарушения терморегуляции в виде гипо- и гипертермии значимо преобладали у новорожденных из 4А группы. Со стороны сердечно-сосудистой системы у детей в критическом состоянии регистрировались артериальная гипотония и снижение сократительной способности миокарда по данным эхокардиографии, которые, достоверно чаще требовали назначения 4% допамина и адреналина в первые сутки жизни.

На основании проведенного статистического анализа нами была разработана шкала оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорожденных OMM MedNeo. Оценка тяжести состояния детей при поступлении в ОРИТН проводилась всем новорожденным, включенным в исследование. В каждой из основных 1А, 2А и 3А групп доля новорожденных, находящихся в крайне тяжелом состоянии не превышала составила 15-45%. Тяжелое состояние по шкале OMM MedNeo регистрировалось у более чем 55% детей. Проведенный ROC-анализ для оценки прогностической ценности шкалы OMM MedNeo у новорожденных с органной дисфункцией продемонстрировала наибольшую чувствительность - 92%, специфичность - 82% и эффективность - 87%.

На основании разработанной шкалы для более удобной и быстрой оценки тяжести состояния и органной дисфункции у ребенка, поступившего в отделение реанимации, была создана программа ЭВМ. Врач отмечает параметры, присутствующие у новорожденного, и в режиме реального времени программа подсчитывает суммарный балл по шкале.

Преимуществами шкалы 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 ребенка любого гестационного возраста, независимо от массы тела при рождении и суток жизни. При суммарном балле 10 и более в 1 сутки жизни возрастает вероятность развития тяжелых неврологических нарушений.

При сравнительной оценке шкалы OMM MedNeo с существующими на сегодняшний день шкалами, отмечено, что в отличие от NEOMOD, которая требует предварительного проведения НСГ, OMM MedNeo позволяет оценить состояние ребенка, поступившего в ОРИТ в течение первого часа жизни, после проведения контроля КОС. В сравнении со шкалой nSOFA, шкала OMM 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 значительно не различались. Тогда как по шкале OMM MedNeo средний балл, при анализе оценки тяжести состояния и органной дисфункции, в группах 1А, 2А и 3А значим был выше, что свидетельствует о ее универсальности и высокой прогностической способности. В сравнении с транспортными шкалами КШОНН и TRIPS, шкала OMM MedNeo позволяет проводить оценку выраженности кислородной

зависимости. 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 гипопроотеинемия 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 концентрацииNSE 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 кислорода ($\geq 50\%$, $30 - 49\%$, $\leq 29\%$), 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 (BE 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 ребенка в ОРИТН рекомендуется проводить оценку состояния новорожденных по шкале ОММ MedNeo для объективизация данных о тяжести состояния ребенка и органной дисфункции.

Для проведения оценки состояния новорожденных необходимо:

- провести контроль газов крови и кислотно-основного состояния (КОС), 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 СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------|-------------------------------------------------------------|
| АД | Артериальное давление |
| БЛД | Бронхолегочная дисплазия |
| ВЖК | Внутрижелудочковые кровоизлияния |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВПК | Внутриутробное переливание крови |
| ВРТ | Вспомогательные репродуктивные технологии |
| ВУИ | Внутриутробная инфекция |
| ВЧО ИВЛ | Высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция |
| ГБН | Гемолитическая болезнь новорожденного |
| ГВ | Гестационный возраст |
| ГИЭ | Гипоксически-ишемическая энцефалопатия |
| ГСД | Гестационный сахарный диабет |
| ГЭБ | Гематоэнцефалический барьер |
| ДАД | Диастолическое артериальное давление |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ДФО | Дальневосточный федеральный округ |
| ИВЛ | Искусственная вентиляция легких |
| КОС | Кислотно-основное состояние крови |
| КТГ | Кардиотокография |
| КШОНН | Клиническая шкала оценки недоношенных новорожденных |
| ММР-9 | Matrix Metalloproteinase-9 (Матриксная металлопротеиназа-9) |
| НКВИ | Новая короновирусная инфекция |
| НМПК | Нарушение маточно-плацентарного кровотока |
| НСГ | Нейросонография |
| НСГ | Нейросонография |
| ОЗПК | Операция заменного переливания крови |
| ОНМТ | Очень низкая масса тела при рождении |
| ОРИТН | Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных |

| | |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ПВЛ | Перивентрикулярная лейкомаляция |
| ПКВ | Постконцептуальный возраст |
| ПР | Преждевременные роды |
| ПРПО | Преждевременный разрыв плодных оболочек |
| РДС | Респираторный дистресс-синдром |
| РН | Ретинопатия недоношенных |
| САД | Систолическое артериальное давление |
| САМ | Синдром аспирации мекония |
| СПОН | Синдром полиорганной недостаточности |
| СРБ | С – реактивный белок (протеин) |
| ХВМИ | Хроническая внутриматочная инфекция |
| ХФПН | Хроническая фетоплацентарная недостаточность |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЭНМТ | Экстремально низкая масса тела при рождении |
| ЭТТ | Эндотрахеальная трубка |
| BDNF | Brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор мозга) |
| BEecf | Буферные основания во внеклеточной жидкости |
| BNCPAP | Биноназальный CPAP |
| CPAP | Constant positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях) |
| CRIB | Clinical Risk Index For Babies (Индекс клинического риска для детей раннего возраста) |
| FiO ₂ | (Fraction of Inspired Oxygen) — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси |
| HCO ₃ ct | Стандартный бикарбонат |
| IL-1 | Interleukin -1 (интерлейкин-1) |
| IL-10 | Interleukin-10 (интерлейкин-10) |

| | |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-4 | Interleukin-4 (интерлейкин-4) |
| IL-6 | Interleukin-6 (интерлейкин-6) |
| IL-8 | Interleukin-8 (интерлейкин-8) |
| INSURE | Intubation; Surfactant; Rapid; Extubation (интубация, введение сурфактанта, распыление сурфактанта в легкие с помощью дыхательного мешка, экстубация) |
| K+ | Содержание ионов калия |
| LISA | Less Invasive Surfactant Administration (введение сурфактанта в трахею с помощью зонда без интубации) |
| MAP | Mean airway pressure (среднее давление в дыхательных путях) |
| MNCPAP | мононазальный CPAP |
| Na+ | Содержание ионов натрия |
| NEOMOD | Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (шкала неонатальной органной дисфункции) |
| NNM | Neonatal near miss |
| NNMAT | Neonatal Near Miss Assessment Tool |
| NO ₂ /NO ₃ | Метаболиты оксида азота |
| NSE | Neuron specific enolase (Нейроспецифическая енолаза) |
| nSOFA | Neonatal Sequential Organ Failure Assessment (неонатальная оценка риска развития органно-системной дисфункции) |
| NTISS | Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (неонатальная шкала эффективности лечения) |
| PARP-1 | Поли(АДФ-рибозо)полимераза-1 |
| Peep | Positive end expiratory pressure (положительное давление конца выдоха, ПДКВ) |
| PELOD | Pediatric Logistic Organ Dysfunction (логистическая система оценки органной дисфункции в педиатрии) |
| PEMOD | Pediatric Multiple Organ Dysfunction System (Оценка тяжести полиорганной дисфункции у детей) |

| | |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PIM | Pediatric Index of Mortality (педиатрический индекс летальности) |
| PIP | Peek inspiratory pressure (максимальное (пиковое) давление на вдохе) |
| PRISM | Pediatric Risk of Mortality (риск летального исхода в педиатрии) |
| pSOFA | Pediatric Sepsis-related Organ Failure Assessments (оценка полиорганной недостаточности у пациентов с сепсисом у детей) |
| PaO ₂ | Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови |
| PaCO ₂ | Парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови |
| pH | Кислотность крови |
| S100 | Белок S100 |
| SNAP | Score for Neonatal Acute Physiology (шкала острого состояния новорождённого) |
| SOFA | Sepsis-related Organ Failure Assessments (оценка полиорганной недостаточности у пациентов с сепсисом) |
| TNF | Tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли) |
| TRIPS | Transport Risk Index of Physiologic Stability for Newborn Infants (Транспортный индекс риска физиологической стабильности новорожденного) |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor (васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов) |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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 др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 1. С. 18-26.
2. Абакарова, Д.А. Оценка критических состояний в неонатологии: обзор литературы / Д. А. Абакарова, Г. Н. Чистякова, И.И. Ремизова [и др.] // Лечение и профилактика. - 2022. - № 4 - С. 46 – 54.
3. Александрович, Ю. С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев // - Изд-во «Сотис», 2007. - 140 с.
4. Александрович, Ю.С. Исходы критических состояний у новорожденных в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, В.В. Андреев [и др.] // Педиатр. 2013; 4(3): 15–23.
5. Александрович, Ю.С. Клинико-лабораторные признаки полиорганной дисфункции у новорожденных с внутриамниотической инфекцией: проспективное наблюдательное исследование / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, Е.Ю. Павловская [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;3:137–148.
6. Алимова, Х. П. Полиорганная недостаточность у детей: критерии диагностики, патофизиология и прогноз/ Х. П. Алимова, А. А. Мустакимов, М. Б. Алибекова // Вестник экстренной медицины. 2019. №6.
7. Анурьев, А.М. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных / А.М. Анурьев, В.И. Горбачев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8 вып. 2):63-69.
8. Балашова, Е. Н. Ранняя анемия недоношенных (клинические рекомендации)/ Е. Н. Балашова, Д. Р. Шарафутдинова, М. В. Нароган [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2021. №3 (33)

9. Баранов, А. А. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения) / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: Союз педиатров России, 2009. - 387 с.
10. Беженарь, В.Ф. Околоплодные воды — маркер состояния плода. Так ли это? / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Д.О. Иванов, О.Л. Красногорская // Педиатр. 2022; 13(6): 5–16.
11. Белоусова, Т. В. Поражения ЦНС у новорожденных - подходы к коррекции острого периода [Текст] / Т. В. Белоусова, Л. А. Ряжина // МиД. - 2010. - № 4. - С. 13-16.
12. Блинов, Д. В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС / Д. В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – N 2. - С. 5-12.
13. Бойко, Н. В. Комплексная оценка состояния новорожденных детей с перинатальными инфекциями / Н. В. Бойко, Л. А. Никулин, А. В. Поморцев, М. Г. Кулагина // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. №1.
14. Буров, А.А. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей / А.А. Буров, В.В. Горев, К.Д. Горелик [и др.] // Клинические рекомендации. М.; 2019
15. Буштырев В.А. Стратегия снижения неонатальной заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2017.
16. Буштырев, В. А. Критерии транспортабельности недоношенных новорожденных / В. А. Буштырев, Е. С. Будник, Н. Б. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2015. №7. С.74–77.
17. Буштырев, В.А. Балльная оценка состояния здоровья недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями / В.А. Буштырев, Н. Б. Лаура, И. И. Захарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. Т. 51, № 3. С. 11–15.

18. Буштырев, В.А. Клиническая шкала оценки недоношенного новорожденного / В.А. Буштырев, С.В. Задириева, И.Н. Оборотова, М.В. Абрамова // Практическая медицина. 2008. Т. 6 №30. С. 26.
19. Буштырева, И.О. Синдром аспирации мекония / И.О. Буштырева, В.В. Чернавский, А.А. Колганова // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6(2): 378-383.
20. Воеводин, С. М. Современные аспекты диагностики и патогенеза маловодия / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.В. Серова // Гинекология 2017;19(3):77–80
21. Воронцова, И.А. Повышение уровня ИЛ-8 как возможного предиктора геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных / И.А. Воронцова, Е.В. Лоскутова, Х.М. Вахитов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т.14. – Вып.2. – С.16-20;
22. Воротынцева, Н.С. Особенности лучевой картины головного мозга и внутренних органов новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию и подвергшихся общей терапевтической гипотермии, по результатам пилотного исследования / Н.С. Воротынцева, В.В. Орлова, А.Н. Мотина, А.Д. Новикова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(1): 30-35.
23. Гараев, В.Р. Влияние содержания провоспалительных цитокинов в крови на повторную судорожную активность у новорожденных с гипоксически - ишемической энцефалопатией / В.Р. Гараев, О.Е. Зубарева, М.В. Шумилина [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2011. - Т. 30. - No 4. - С. 49-51.
24. Гараев, В.Р. Связь тяжести повреждения ЦНС с повышением уровня провоспалительных цитокинов при перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии / В.Р. Гараев, О.Е. Зубарева, Н.П. Шабалов, В.М. Клименко // Нейроиммунопатология. VI Российская конференция, 1-2 июня 2010. Патогенез.-2010.-Т. 8.-No 1.- С. 35.

25. Гизатуллин, Р. Х. Информативность шкал оценки тяжести состояния у новорожденных / Р. Х. Гизатуллин, А. А. Салимгареев, Э. Н. Ахмадеева, М. В. Франц. // ПМ. 2013. №6 (75).
26. Голомидов, А. В. Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор) / А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес // Общая реаниматология. 2022; 18 (6): 37–49.
27. Голомидов, А. В. Прогнозирование синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей / А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес // Инновационная медицина Кубани. 2022;(1):83–89.
28. Голосная, Г. С. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных / Г.С. Голосная, А.С. Петрухин, Т.М. Красильщикова // Педиатрия. – 2010. –Т. 89, № 1. – С. 20-25.
29. Голосная, Г. С. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г.С. Голосная, А. С. Петрухин, К.А. Маркевич, О.Е. Трифонова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2004. №1. – С.1-6;
30. Голуб, И. Е. Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни / И. Е. Голуб, А. А. Зарубин, Н. И. Михеева [и др.] // Общая реаниматология. 2017;13(1): С. 17-23.
31. Горшков, Д. В. Поиск критериев диагностики асфиксии в родах у недоношенных новорожденных с крайне низкой массой тела при рождении / Д.В. Горшков, Д.В. Новосельцев, Н.А. Петрова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2016. №2.
32. Гуламова, С. Р. Метаболические нарушения при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных / С.Р. Гуламова, С.А. Алиева, Х.М. Нагиева, А.Г. Багирова // СМБ . - 2011. - №3. - С.055-058.

33. Гулиев, Н. Д. Современные аспекты гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных. Национальный журнал неврологии. 2019; (2): 1-17.
34. Денисов, А.П. Медико-социальные аспекты формирования здоровья детей раннего возраста. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2018
35. Ермаченко, М.Ф. Практическая классификация риска транспортировки новорожденных детей / М.Ф. Ермаченко, Г.В. Гвак, А.А. Попелков // Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта российской федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием). Иркутск, 2021; Т. 2; С. 60-65.
36. Ермаченко, М.Ф. Практическое обоснование необходимости разработки новой классификации риска транспортировки новорожденных / М.Ф. Ермаченко, Г.В. Гвак, А.А. Попелков [и др] // Врач. 2020; Т. 31 №12. С. 85–87.
37. Жидкова, О.Б. Возможности прогнозирования развития критических состояний у новорожденных в зависимости от состояния здоровья матери / О.Б. Жидкова, Е.А. Курзина, Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко // Вестник российской военно-медицинской академии 2012; 4(40): 213-216.
38. Жубанышева, К. Б. Проведение лечебной гипотермии у новорожденных, родившихся в асфиксии / К. Б. Жубанышева, З. Д. Бейсембаева, Р. А. Майкупова, Т. Ш. Мустафазаде // Вестник АГИУВ. 2019. №4.
39. Зарубин, А.А. Влияние интеркуррентных заболеваний на биомеханическую функцию легких у новорожденных с тяжелой асфиксией на фоне проведения системной лечебной гипотермии / А.А. Зарубин, И.Е. Голуб, Н.И. Михеева [и др] // Акушерство и гинекология. 2016; 11: 101-105.
40. Зарубин, А.А. Сравнение неконтролируемой и аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией / А.А. Зарубин, Е.С. Филиппов, А.С. Ваняркина [и др] // Acta biomedica scientifica. 2021; 6(1): 88-93.

- 41.Захарова, Л.Н. Определение концентрации нейронспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей / Л.Н. Захарова, О.А. Краева, Г.Н. Чистякова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(2): С. 50-55.
- 42.Зобова, Д. А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний / Д. А. Зобова, С. А. Козлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3 (39). – С. 132–144.
- 43.Идрисова, Р. Г. Сравнительная оценка прогностической способности шкал nSOFA и NEOMOD у недоношенных новорожденных / Р. Г. Идрисова, В.Р. Амирова, П.И. Миронов, А.У.Лекманов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 12, № 3. С. 351–359.
- 44.Избранные клинические рекомендации по неонатологии под ред. Е. Н. Байбарина, Д. Н. Дегтярев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - С. 155-167.
- 45.Казакова, А. В. Оценка факторов риска развития дистресса плода в родах / А. В. Казакова, О. И. Линева, И. С. Кияшко [и др.] // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 62–68
- 46.Карпова, А.Л. Шкала NEOMOD в прогнозировании исходов у новорожденных детей с массой тела менее 1500 граммов: ретроспективное когортное исследование / А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, З.Е. Багаева [и др] // Анестезиология и реаниматология. 2024;2:49–57.
- 47.Кирилочев, О. К. Шкале Апгар 60 лет // Рос вестн перинатол и педиат. 2012. №2
- 48.Киселева, Л.Г. Задержка развития плода при табакокурении матерей / Л.Г. Киселева, Г.Н. Чумакова, А.Г. Соловьев [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2017; 3(17): 89–96.
- 49.Киселевич, М. Ф. Течение беременности и родов у женщин с многоводием / М. Ф. Киселевич, М. М. Киселевич, В. М. Киселевич [и др.] // Актуальные проблемы медицины. 2013. №25 (168)

50. Клинические рекомендации. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. / Под редакцией академика РАН Н.Н. Володина. – 2016. – 48 с
51. Ковтун, О.П. Возможности применения клинической шкалы оценки недоношенных новорожденных (КШОНН) на этапе предтранспортировки новорожденных / О.П. Ковтун, Н.С. Давыдова, Р.Ф. Мухаметшин, А.А. Курганский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023;68(2):53-59.
52. Ковтун, О.П. Возможности применения шкалы КШОНН при оценке транспортабельности новорожденных / О.П. Ковтун, Р.Ф. Мухаметшин, Н.С. Давыдова // Скорая медицинская помощь. 2022;23(1):11-18.
53. Кожарская, О.В. Внутриутробная инфекция в структуре причин перинатальной смертности / О.В. Кожарская, О.В. Островская, М.А. Власова, Е.Б. Наговицына // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. № 76. С. 54–61.
54. Колганова, А.А. Прогнозирование мекониевой аспирации у плода в антенатальном и интранатальном периодах: дисс. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д.; 2010. 160с.
55. Кореновский, Ю. В. Матриксная металлопротеиназа-9, супероксиддисмутаза и перекисное окисление липидов у недоношенных новорожденных с перинатальной гипоксией / Ю. В. Кореновский, С. А. Ельчанинова, Н. И. Фадеева // Бюллетень сибирской медицины. 2011; №2, 26-29
56. Кравченко, Е.Н. Акушерская тактика и перинатальные исходы при хориоамнионите / Е.Н. Кравченко, Л.В. Куклина //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 10-15.
57. Крючко Д. С., Диагностика и лечение шока у новорожденных детей / Д.С. Крючко, А.Л. Карпова, М. Е. Пруткин [и др.] // Клинические рекомендации. М.; 2019

- 58.Кудинова, Г.А. Прогностическая значимость шкал pSOFA и PELOD 2 в отношении риска летального исхода у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии / Г.А. Кудинова, П.И. Миронов, А.У. Лекманов // Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 37–41.
- 59.Кузьмина, Е. С. Иммунологические предикторы при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных / Е. С. Кузьмина, Л. Ю. Барычева, О. В. Агранович, А. С. Идрисова // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022; 2: 38-40.
- 60.Куценко, Е.В. Системный воспалительный ответ в случаях гнойно-воспалительного процесса и неинфекционного воспаления. Сходство и различие // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2001. — № 2. — С. 46-54.
- 61.Лебедева, А.В. Особенности течения беременности и состояния плодов у рожениц со сверххранними преждевременными родами / А.В. Лебедева, О.А. Зотова, В.И. Черняева // Фундаментальная и клиническая медицина. 2017;2(4):27-33
- 62.Ледяйкина, Л.В. Факторы риска и клиника ишемически-гипоксических поражений центральной нервной системы у новорождённых / Л.В. Ледяйкина, А.В. Герасименко, Е.Б. Тюхтенева, Я.Б. Мягкова // ЗНиСО. 2015. №9 (270)
- 63.Литвинова, А. М. Содержание нейроспецифической енолазы в пуповинной крови при асфиксии новорожденных / А. М. Литвинова, И. А. Газиева, Г. Н. Чистякова. – Текст: электронный // Уральский медицинский журнал. - 2008. – Т. 52, № 12. – С. 75-77.
- 64.Логинова А. А. Билирубинсвязывающая функция альбумина при пролонгированной неонатальной желтухе / А. А. Логинова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2011. №1
- 65.Малинина, Е. И. Концентрация матриксных металлопротеиназ-2,9 у новорожденных с перинатальной гипоксией / Е. И. Малинина, Т. В.

- Чернышева, О.А. Рычкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2
- 66.Миронов, П. И. Оценка валидности шкалы nSOFA у новорожденных с сепсисом / П. И. Миронов, А. У. Лекманов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, No 2. – С. 56-61.
- 67.Миронов, П.И. Оценка тяжести органной дисфункции и прогнозирование исходов у недоношенных новорожденных на основе шкалы nSOFA / П.И. Миронов, А.У. Лекманов, В.Р. Амирова, Р.Г. Идрисова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, No 5. – С. 87-92.
- 68.Моисеева К.Е., Глущенко В.А., Алексеева А.В., Харбедия Ш.Д., Березкина Е.Н., Леваднева М.И., Данилова В.В., Хведелидзе М.Г., Симонова О.В. Современное состояние и основные организационные проблемы медицинской помощи новорожденным // Медицина и организация здравоохранения. 2023. Т. 8. № 1. С. 116–128.
- 69.Моисеева, К.Е. Состояние и пути совершенствования организации медицинской помощи новорожденным в организациях родовспоможения. Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.: 2021.
- 70.Моргун, А. В. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей/А. В. Моргун, Н. В. Овчаренко, Т. Е. Таранушенко // Сибирское медицинское обозрение. - 2013. - № 3 (81). - С. 3.
- 71.Морозова, Е.А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Казань. 2012. 42 с.
- 72.Морозова, Н.Я. Санитарно-авиационная скорая медицинская помощь новорожденным / Н.Я. Морозова, И.А. Якиревич, А.С. Попов [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1. С. 39–44.
- 73.Мурашко, Л. Е. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В12 в крови беременных с преэклампсией / Л. Е. Мурашко, Л. З. Файзуллин, Ф. С. Бадоева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-1. – С. 22–25.

74. Мухамедова, Ш. Т. Диагностическое значение показателей цитокинов при синдроме системного воспалительного ответа у новорожденных/ Ш. Т. Мухамедова, Ш. А. Гайбиева // Вестник врача. – 2021. – №1 (2). – С.67-70.
75. Мухаметшин, Р.Ф. Сравнительная оценка применения угрозомерических шкал при прогнозировании риска межгоспитальной эвакуации новорожденных / Р.Ф. Мухаметшин, Н.С. Давыдова // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т.11, №4. С. 501–510.
76. Мухаметшин, Р. Ф. Оценка предиктивной ценности шкалы TRIPS у новорожденных / Р. Ф. Мухаметшин, Н. С. Давыдова, С. В. Кинжалова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. Т 18, №4. - С. 73-79.
77. Низамова, Э. Р. Научное обоснование совершенствования организации медицинской помощи недоношенным детям [диссертация]. М.: 2020.
78. Никитина, Е.А. Анализ содержания нейроспецифического белка S100 у пациентов с детским церебральным параличом / Е.А. Никитина // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4.
79. Никитина, Е.А. Роль нейронспецифической енолазы в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей / Е.А. Никитина, В.А. Новиков // Практическая медицина. – 2022. – Т.20. – №5
80. Овчаренко, С.С. Оценка показателей активности эндотелия у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении/Медицина неотложных состояний 1 (56), 2014 г. С. 74-76.
81. Овчаренко, С.С. Роль показателей функциональной активности эндотелия в патогенезе дыхательной недостаточности у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении/ С.С. Овчаренко, Н.М. Межирова, Г.Д. Кравцова [и др.] // Научные ведомости БелГУ, Серия Медицина. Фармация. 2015. № 4 (201), С. 32-34.
82. Окунева, М. А. Особенности нейротрофических факторов и иммунного статуса у детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы/М. А. Окунева, Н. П. Грибова, Г. Н. Федоров // Вестник

- Смоленской государственной медицинской академии. - 2010. - № 3. - С. 75-77.
- 83.Омарова, Х.М. Оценка состояния новорожденных от женщин позднего репродуктивного периода / Х.М. Омарова, Э.С.-А. Ибрагимова, Т.Х.-М. Хашаева [и др.] // Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 128–133.
- 84.Острова, И.В. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) / И.В. Острова, Н.В. Голубева, А.Н. Кузовлев, А.М. Голубев // Общая реаниматология. 2019;15(1): С. 70-86.
- 85.Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 288 с.
- 86.Петрова, А.С. Перинатальная асфиксия доношенных новорождённых: от патофизиологии к долгосрочным исходам / А.С. Петрова, В.В. Зубков, Н.И. Захарова [и др.] // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна 2023; 4(2): 88–96.
- 87.Плетнева, С.А. Современные представления о гестационном сахарном диабете / С.А. Плетнева, Е.В. Енькова, О.В. Хоперская [и др.] // Медицинский совет. 2023;17(5):136–141
- 88.Попова, К. Е. Неонатальная адаптация детей-реконвалесцентов реанимации при рождении / К. Е. Попова, О. И. Галянт, О. А. Сенькевич // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015. - № 2. - С. 37–41.
- 89.Пристром, И. Ю. Эффективность использования прогностической шкалы PRISM III у детей с менингитами [Электронный ресурс] / И. Ю. Пристром, Р. Н. Манкевич // Фундаментальная наука в современной медицине - Минск, 2020. – С. 395-398.
- 90.Приходько, А. М. Биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных / А. М. Приходько, А. В. Киртбая, А. Ю. Романов, О. Р. Баев // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2018. №1 (19) – С. 70-76.

- 91.Прометной, Д. В. Отклонения витальных показателей у пациентов отделения анестезиологии и реанимации с низким и высоким риском летального исхода (по шкале PIM3): ретроспективное когортное исследование / Прометной Д. В., Александрович Ю. С., Пшениснoв К. В. // Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 442–451
- 92.Пшениснoв, К. В. Анализ мероприятий интенсивной терапии у новорожденных в критическом состоянии на этапе межгоспитальной транспортировки / К. В. Пшениснoв, В. В. Андреев, Р. И. Череватенко [и др.] // Скорая медицинская помощь. - 2012. - № 4. - С. 11-17.
- 93.Пшениснoв, К. В. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии / К. В. Пшениснoв, Ю. С. Александрович, С. А. Блинов, Е. В. Паршин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. №2
- 94.Пшениснoв, К. В. Предикторы неблагоприятного исхода тяжелых инфекций у детей в критическом состоянии/ К. В. Пшениснoв, Ю. С. Александрович, К. Ю. Красносельский [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 44–53.
- 95.Разинькова, Н.С. Особенности неврологического статуса у новорожденных с интранатальной асфиксией после терапевтической гипотермии / Н.С. Разинькова, А.В. Сережкина, О.Г. Бец [и др.] // Трудный пациент. 2020: 18(5); 29-32.
- 96.Ремнева, О.В. Перинатальные предикторы тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных / О.В. Ремнева, Н.И. Фадеева, Ю.В. Кореновский // Российский медицинский журнал. 2015; 21 (4): 13—18.].
- 97.Салимова, З. Д. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты / З. Д. Салимова, М. Ф. Додхоева, Д. А. Сайдалиева// Вестник Авиценны. 2023;25(4):527-40
- 98.Сенькевич, О.А. Первый опыт оценки «neonatal near miss» федерального округа: анализ, результаты, перспективы в Дальневосточном федеральном

- округе/ О.А. Сенькевич, З.А. Плотоненко, Ж.Б. Васильева [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 4. С. 33–43.
99. Скареднова, Е. Ю. Клинико-иммунологическая характеристика доношенных новорожденных, перенесших асфиксию различной степени тяжести: автореф. дис... канд. мед. наук - Екатеринбург, 2011.
 100. Скареднова, Е.Ю. Определение содержания некоторых цитокинов для оценки иммунологической адаптации новорожденных / Е.Ю. Скареднова, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева // Российский иммунологический журнал. – 2008. – № 2-3, Т.2 (11). – С. 332 – 333
 101. Скоромец, А.А. Новые биомаркеры поражений мозга / А.А. Скоромец, С. А. Дамбинова, М. М. Дьяконов [и др.] // Нейроиммунология. -2009.-Т. 8,№2.- С. 18-29.
 102. Скрипченко, Н.В. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение / Н.В. Скрипченко, А.С. Широкова // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2016. – № 4 (50). – С. 16-25.
 103. Стародубов, В.И. Репродуктивные проблемы демографического развития России / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова // Социальные аспекты здоровья населения. 2011 № 6 С. 181–182.
 104. Тапильская, Н. И. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции/ Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков // Гинекология. – 2013. – № 3 (15). – С. 70–74.
 105. Таранушенко, Т.Е. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии / Т.Е. Таранушенко, О.С. Окунева, И.М. Демьянова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2010. — Т.89. — №1 — С. 25–31.
 106. Таранушенко, Т.Е. Факторы риска развития асфиксии при рождении / Т.Е. Таранушенко, Н.А. Паршин, А.А. Ваганов, Т.В. Овчинникова // Медицинский совет. 2022;16(19):21–28.

107. Ткаченко, А. К. Асфиксия новорожденных. Перинатальная патология нервной системы : учеб.- метод. пособие / А. К. Ткаченко. – Минск: БГМУ, 2006. – 44 с.
108. Углева, Т. Н. Кислотно-щелочной баланс и газовый состав пуповинной крови при низкой оценке состояния доношенного новорожденного по шкале Апгар / Т. Н. Углева, В. Г. Тарабрина, Л. А. Алексеенко // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 32–39.
109. Усынина, А.А. Жизнеугрожающие состояния новорожденных: факторы риска и краткосрочные исходы, по данным Регистра родов Архангельской области / А.А. Усынина, Г.Н. Чумакова, В.А. Постоев [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2018; 2(20): 105–114.
110. Черненков, Ю.В. Оценка состояния здоровья новорожденных в зависимости от длительности безводного промежутка и инфекционного процесса у матери / Ю.В. Черненков, В.Н. Нечаев, А.С. Лисицына // Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (3): 427–431.
111. Шано, В.П. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS-синдрома системного воспалительного ответа / В.П. Шано, Ф.И. Гульмамедов, А.Н. Нестиренко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 1997. — № 6. — С. 48-53.
112. Шилова, Н.А. Частота асфиксий и объем оказания реанимационной помощи новорожденным в родильном зале / Н.А. Шилова, Н.В. Харламова, А.В. Андреев [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 2. С. 47–53.
113. Шуматова, Т.А. Роль оксида азота и цитокинов в развитии синдрома острого повреждения легких / Т.А. Шуматова, В.Б. Шуматов, Е.В. Маркелов, Л.Г. Сухотеplая // Вестник интенсивной терапии. — 2001. — № 1. — С. 15-19.
114. Шумилина, М.В. Предикторы неврологического исхода у доношенных детей с тяжелой интранатальной асфиксией в условиях применения

- управляемой умеренной гипотермии: автореф. дис. ... канд. мед. наук/Шумилина М.В. – Санкт-Петербург, 2014 г. - С. 24.
115. Якорнова, Г.В. Использование модели "neonatal near miss" (едва выжившей новорожденный) с целью прогнозирования грозных осложнений перинатального периода / Г.В. Якорнова, С.В. Бычкова, О.А. Краева [и др] // Лечение и профилактика. 2019. Т. 9, № 1. С. 39-42.
 116. Allanson, E. Classifying the causes of perinatal death / E. Allanson, Ö. Tunçalp, J. Gardosi [et al.] // Bull World Health Organ. 2016; 94(2): 79–79A.
 117. Avenant, T. Neonatal near miss: a measure of the quality of obstetric care / T. Avenant // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009 Jun;23(3):369-74.
 118. Bakari, A. Neonatal near-misses in Ghana: a prospective, observational, multi-center study / A. Bakari, A.J. Bell, S.A. Oppong [et al.] // BMC Pediatr. 2019 Dec 23;19(1):509
 119. Bonnaerens, A. Identification of neonatal near miss by systematic screening for metabolic acidosis at birth / A. Bonnaerens, A. Thaens, T. Mesens [et al.] // Facts Views Vis Obgyn. 2011;3(4):281-285.
 120. Care, A. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis / A. Care, S.J. Nevitt, N. Medley [et al.] // BMJ. 2022;376 .
 121. Celtik, C. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic encephalopathy / C. Celtik, B. Acunas, E. Oner [et al] // Brain Dev. 2004; 26: 398-402
 122. Chiang, L. M. Elevation of serum S100 protein concentration as a marker of ischemic brain damage in extremely preterm infants / L. M. Chiang, W. Y. Chen, Y. C. Yang, M. J. Jeng // J Chin Med Assoc. 2015 Oct;78(10):610
 123. Cilla, A. Effect of hypothermia and severity of hypoxic-ischemic encephalopathy in the levels of C-reactive protein during the first 120 hours of life/ A. Cilla, J. Arnaez, I. Benavente-Fernandez [et al.] // Am J Perinatol. (2020) 37(7):722–730.

124. El Shahed, A.I. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants / A.I. El Shahed, P. Dargaville, A. Ohlsson, R.F. Soll // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (3).
125. Golubnitschaja, O. Birth asphyxia as the major complication in newborns: moving towards improved individual outcomes by prediction, targeted prevention and tailored medical care / O. Golubnitschaja, K. Yeghiazaryan, M. Cebioglu [et al.] // *EPMA Journal* 2, 197–210 (2011).
126. Gonzalez, R.M. Infant Mortality Rate as a Measure of a Country's Health: A Robust Method to Improve Reliability and Comparability / R.M. Gonzalez, D. Gilleskie // *Demography*. 2017 Apr;54(2):701-720.
127. Grass, B. Association between transport risk index of physiologic stability (TRIPS) in extremely premature infants and mortality or neurodevelopmental impairment at 18 to 24 months / B. Grass, X.Y. Ye, E. Kelly [et al.] // *J. Pediatrics*. - 2020. - Vol. 224. - P 51-56.
128. Greco, P. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future / P. Greco, G. Nencini, I. Piva [et al.] // *Acta Neurol Belg* 120, 277–288 (2020)
129. Hosmer Jr., D. W. *Applied Logistic Regression, Third Edition* / D. W. Hosmer Jr., S. Lemeshow, R. X. Sturdivant. – John Wiley & Sons, 2013. – 528 P.
130. International Neonatal Network. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) Score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive-care units. *Lancet*, 1993, vol. 342, pp. 193-198.
131. Janota, J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system / J. Janota, Z. Stranák, B. Statečná [et al.] // *Shock*. 2001 May;15(5):348-52.
132. Janota, J. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU / J. Janota, J. Simak, Z. Stranak [et al.] // *Ir J Med Sci* 177, 11–17 (2008).
133. Janota, J. Výzkumná skupina NEOMOD. [New Apgar score? A multi-centre study dealing with the evaluation of the neonate NEOMOD scoring system for

- the first day of life] / J. Janota, Z. Stranák, J. Simák, D. Hackajlo // Česká Gynekologie. 2004;69(Suppl 1):85-90.
134. Krueger, M. Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants / M. Krueger, M.S. Nauck, S. Sang, [et al.] // Biol Neonate 2001 Aug;80(2):118-23.
 135. Lawn, J.E. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030 / J.E. Lawn, H. Blencowe, P. Waiswa [et al.] // Lancet. 2016;387(10018):587–603.
 136. Lee, S. K. Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability, version II (TRIPS-II): a simple and practical neonatal illness severity score / S. K. Lee, K. Aziz, M. Dunn [et al.] // Am. J. Perinatol. - 2013. - Vol. 30, № 5. - P. 395-400.
 137. Lee, S.K. Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care / S.K. Lee, J.A. Zupancic, M. Pendray [et al.] // J Pediatr. 2001 Aug;139(2):220-6.
 138. Lespay-Rebolledo, C. Sustained Energy Deficit Following Perinatal Asphyxia: A Shift towards the Fructose-2,6-bisphosphatase (TIGAR)-Dependent Pentose Phosphate Pathway and Postnatal Development / C. Lespay-Rebolledo, A. Tapia-Bustos, R. Perez-Lobos [et al.] // Antioxidants. 2022; 11(1):74.
 139. Liu C.Y. Experimental Study on the Correlation between miRNA-373 and HIF-1 α , MMP-9, and VEGF in the Development of HIE / Liu C.Y., H. Al-Ward, F. Ngaffo Mekontso [et al.] // Biomed Res Int. 2021 May 3;2021, P. 6
 140. Manandhar, S. Neonatal Near Miss Cases of Different Health Facilities / S. Manandhar, D.S.M. Manandhar, D. Adhikari [et al.] // J Nepal Paediatr Soc 2014;34(2):115-118.
 141. Martini, S. Free radicals and neonatal encephalopathy: mechanisms of injury, biomarkers, and antioxidant treatment perspectives / S. Martini, T. Austin, A. Aceti [et al.] // Pediatr Res. 2020 Apr;87(5):823-833.
 142. Moshiri, R. A Global View of Neonatal Asphyxia and Resuscitation / R. Moshiri, P. Mdoe, J.M. Perlman // Front Pediatr. 2019 Nov 26;7:489.

143. Mota-Rojas, D. Pathophysiology of Perinatal Asphyxia in Humans and Animal Models / D. Mota-Rojas, D. Villanueva-García, A. Solimano [et al.] // Biomedicines. 2022; 10(2):347.
144. Mukwevo, M.T.P. Developing a practical clinical definition of severe acute neonatal morbidity to evaluate obstetric care: a pilot study / M.T.P. Mukwevo, T. Avenant, R.C. Pattinson // Presentation at the 27th Conference on Priorities in Perinatal Care in Southern Africa. – Hartenbos, 2007.
145. Mwaniki, M.K. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review / M.K. Mwaniki, M. Atieno, J.E. Lawn, C.R. Newton // Lancet. 2012 Feb 4; 379(9814):445-52.
146. Okazaki, K. Neonatal asphyxia as an inflammatory disease: Reactive oxygen species and cytokines / K. Okazaki, S. Nakamura, K. Koyano [et al.] // Front Pediatr. 2023 Jan 27; 11:1070743.
147. Pileggi, C. Neonatal near miss approach in the 2005 WHO Global Survey Brazil / C. Pileggi, J.P. Souza, J.G. Cecatti, A. Faundes // J. Pediatr. (Rio J.). 2010; 86(1): 21-26.
148. Pileggi-Castro, C. Development of criteria for identifying neonatal near-miss cases: analysis of two WHO multicountry cross-sectional studies / C. Pileggi-Castro, J.S. Camelo, G.C. Perdoná [et al.] // BJOG. 2014; 121(Suppl. 1): 110-118.
149. Qin, X. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / X. Qin, J. Cheng, Y. Zhong [et al.] // Front Mol Neurosci. (2019) 12:88.
150. Santos, J.P. Neonatal near miss: a systematic review/ J.P. Santos, C. Pileggi-Castro, J.S. Jr. Camelo [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. 2015; 15: 320.
151. Santos, J.P. PAHO Neonatal Near Miss Working Group. Neonatal Near Miss: the need for a standard definition and appropriate criteria and the rationale for a prospective surveillance system / J.P. Santos, J.G. Cecatti, S.J. Serruya [et al.] // Clinics (Sao Paulo). 2015 Dec; 70(12):820-6.
152. Silveira, R.C. Levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in the cerebrospinal fluid of full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy

- / R.C. Silveira, R.S. Procianoy // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 143, № 5. – P. 625-629.
153. Sweetman, D.U. Neonatal encephalopathy is associated with altered IL-8 and GM-CSF which correlates with outcomes / D.U. Sweetman, T. Strickland, A.M. Melo [et al.] // Front Pediatr. (2020) 8:556216.
 154. Tesema, G.A. Incidence of infant mortality and its predictors in East Africa using Gompertz gamma shared frailty model / G.A. Tesema, B.L. Seifu, Z.T. Tessema [et al.] // Arch Public Health. 2022 Aug 23;80(1):195.
 155. Toorell, H. Neuro-Specific and Immuno-Inflammatory Biomarkers in Umbilical Cord Blood in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / H. Toorell, Y. Carlsson, B. Hallberg [et al.] // Neonatology. 2024;121(1):25-33.
 156. Toro, R. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and the adolescent cerebral cortex / R. Toro, G. Leonard, J. Lerner // Neuropsychopharmacology. 2008. Vol. 33, N 5. P. 1019-1027;
 157. Tsuji, M. Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety / M. Tsuji, M. Sawada, S. Watabe [et al.] // Sci Rep. (2020) 10(1):4603.
 158. Vasiljevic, B. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury / B. Vasiljevic, S. Maglajlic-Djukic, M. Gojnic et al // Pediatr. Int. – 2011. – Vol.53, № 4. – P. 454-462.
 159. Volpe, J.J. Neurology of the newborn / J.J. Volpe. - 4th ed. - Philadelphia: Saunders/An Imprint of Elsevier. - 2001. - 912 p
 160. Wang, R. Association of Preterm Singleton Birth With Fertility Treatment in the US / R. Wang, Q. Shi, B. Jia [et al.] // JAMA Netw Open. 2022;5(2):e2147782.
 161. Weiss, S. L. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children / S. L. Weiss, M. J. Peters, W. Alhazzani [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46 (Suppl 1). – P. 10–67.

162. Wynn, J. L. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants / J. L. Wynn, R. A. Polin // *Pediatr. Res.* – 2019. – Vol. 88. – P. 85–90.
163. Wynn, J. L. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis / J. L. Wynn, M. S. Kelly, D. K. Benjamin [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 34. – P. 633-639.
164. Yasova Barbeau, D. Heart rate variability and inflammatory markers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy / D. Yasova Barbeau, C. Krueger, M. Huene [et al.] // *Physiol Rep.* (2019) 7(15).