

На правах рукописи

МИНОЧКИН ПАВЕЛ ИВАНОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ
ДЕТЕЙ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт – Петербург, 2018

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно – Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Научный консультант:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Волчегорский Илья Анатольевич

Официальные оппоненты:

Шмаков Алексей Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, профессор

Лазарев Владимир Викторович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО, заведующий

Мионов Петр Иванович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, профессор.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск)

Защита состоится «18» марта 2019 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.087.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (195196, г. Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16 и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpma.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Жила Николай Григорьевич

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Несмотря на успехи современной неонатологии и интенсивной терапии, летальность в отделениях неонатальной реанимации остается высокой (Р.Т. Бабина, 2005; Р.С. Garcia et al. 2010). В палаты интенсивной терапии и отделения реанимации поступают от 5% до 9% всех живорожденных детей (А.А. Fanaroff et al., 2006).

На современном этапе развития медицины основной причиной гибели новорожденных детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии является полиорганная недостаточность (ПОН) вне зависимости от нозологической единицы (V. Sundaram et al., 2009).

Последствиями перенесенной ПОН обусловлены неблагоприятные исходы в постнеонатальном периоде (Ю.И. Барашнев и др., 2005). Следует отметить, что существует немного литературных данных по этому вопросу, а имеющаяся литература носит противоречивый характер. Большинство авторов рассматривает ПОН как простое сложение синдромов органических и/или системных поражений (Д.В. Алексеев и др., 2011). Тем не менее, в неонатологии такой подход не может быть приемлемым, так как неонатальный период сопровождается рядом хорошо изученных транзиторных состояний (Н.П. Шабалов, 2004), которые могут имитировать органические дисфункции (Т. Д. Измайлова и др., 2002).

На современном этапе развития медицины известно, что в развитии многих тяжелых заболеваний, способных осложниться ПОН у новорожденных детей, играет роль оксидативный стресс (Kohen R. et al., 2002; Asikainen T.M. et al., 2004; Vento M. et al., 2009; D'Orsi B. et al., 2012; Sandal G. et al., 2013). Однако, точных методов мониторинга продуктов липопероксидации у новорожденных детей не разработано (Dizdaroglu M. et al., 2002; Sandal G. et al., 2013).

Попытки снизить риск кислородотоксичности (Vento M. et al., 2009), путем внедрения стратегии целевых параметров сатурации привели к увеличению летальности среди новорожденных детей групп риска (Tarnow-Mordi, W. et al., 2016). Вероятно, летальные исходы связаны с развитием ПОН. Но методов предотвращения данного осложнения до сих пор не разработано.

До сих пор единственным методом терапии ПОН является органо-заместительная терапия, а оптимизации доставки кислорода у новорожденных детей групп риска пока не разработано. Отчасти не разработано такой стратегии по причине отсутствия данных о пороговом значении доставки кислорода для развития ПОН у новорожденных детей.

Степень разработанности темы

Диссертационная работа спланирована на основе анализа научно-монографического материала отечественных и зарубежных ученых. Теоретическую базу диссертационного исследования составляют труды ученых, положивших начало разработке вопросов терминологии, патогенеза полиорганной недостаточности, роли перекисного окисления липидов и доставки кислорода в развитии полиорганной недостаточности (W.C. Shoemaker, 1973; A. Grenvik, 1973; A.E. Baue, 1975; D.E. Fry, 1988; R. Nelson, 1982; В.А. Гологорский и др., 1985; А.А. Астахов и др., 1996).

Однако научные публикации по вопросу мониторинга ранних, промежуточных и поздних продуктов перекисного окисления липидов у новорожденных детей, доставки кислорода у критически больных новорожденных детей практически

отсутствуют. Исследования, связанные с этим направлением (Г.Г. Жданов и др., 2007; S.R. He, 2013; R. Negi, 2012), затрагивают лишь отдельные аспекты проблемы и не позволяют сформировать системного представления о предмете исследования.

Цель исследования: Улучшить результаты интенсивной терапии новорожденных детей с ПОН путем уточнения диагностики и коррекции лечебно - тактических действий на основе повышения устойчивости к оксидативному стрессу и оптимизации доставки кислорода.

Основные задачи, поставленные в работе:

1. Исследовать факторы риска и разработать дополнительные диагностические критерии ПОН и прогностические критерии летального исхода у новорожденных детей до возраста одного года.
2. Изучить индекс доставки кислорода при ПОН у новорожденных детей.
3. Провести сравнительный анализ устойчивости к оксидативному стрессу по критериям содержания продуктов липопероксидации в трахеобронхиальных смывах в динамике при ПОН и без нее, на фоне проводимого лечения.
4. Исследовать выживаемость детей с ПОН до возраста одного года.
5. Изучить особенности отлучения от искусственной вентиляции легких новорожденных детей с ПОН.
6. Разработать и провести исследование клинической эффективности целевой индивидуализированной терапии (ЦИТ) в комплексном лечении ПОН.

Научная новизна.

Разработаны дополнительные диагностические критерии ПОН и прогностические критерии летального исхода, выявлены факторы риска летального исхода до возраста одного года.

Определены пороговые критерии развития ПОН у новорожденных детей по данным холтеровского мониторирования, респираторного мониторинга, по показателям гемодинамики, доставки и экстракции кислорода.

Впервые проведен сравнительный анализ устойчивости к оксидативному стрессу по критериям содержания продуктов липопероксидации в трахеобронхиальных смывах экстракционно-спектрофотометрическим методом, выявлены высокочувствительные и высокоспецифичные диагностические критерии развития ПОН и прогностические критерии летальных исходов, которые можно использовать как в острый период повреждения легких, так и в подострый при развитии ПОН.

Впервые показано, что ПОН у новорожденных детей связана с дисфункцией синусового узла, нарушениями ритма и проводимости, процессов реполяризации, что приводит к брадикардии и снижению сердечного индекса, IDO_2 .

Предложено оценивать функциональную активность ЦНС у новорожденных с ПОН с помощью модифицированной автором шкалы Томпсона.

Изучен процесс отлучения от ИВЛ новорожденных детей с ПОН, установлено, что метод «агрессивного отлучения», рекомендуемый в неонатологии для лечения РДСН [Sweet D.G. et al., 2016], непригоден для ведения детей с ПОН. На основании данных изучения мониторинга функций организма, отражающих системы транспорта кислорода, предложен новый способ оценки готовности новорожденных с ПОН к отлучению от ИВЛ. Разработана ЦИТ, включающая оптимизацию респираторного компонента за счет параметров ИВЛ, гемодинамического компонента за счет

объемных эспандеров и титрования кардиотоников, гемического компонента, за счет трансфузии переносчиков кислорода.

Практическая значимость. Результаты исследования доказали, что при ПОН у новорожденных основными процессами являются оксидативный стресс и сниженная доставка кислорода, что позволило с одной стороны разработать дополнительные диагностические и прогностические критерии, а с другой - комплекс мероприятий, направленных на снижение интенсивности процессов ПОЛ, включающие снижение фракции кислорода на вдохе с одновременной коррекцией доставки кислорода выше порогового значения для развития ПОН.

1. Разработаны дополнительные диагностические критерии ПОН и прогностические критерии летального исхода у новорожденных детей, которые могут быть использованы в работе отделений неонатальной реанимации.

2. Разработку профилактических мероприятий следует вести с использованием факторов риска летального исхода новорожденных с ПОН в возрасте до одного года, выявленных в настоящей работе.

3. На основании изучения процесса отлучения от ИВЛ новорожденных детей, модифицирован соответствующий протокол. Разработан способ определения готовности новорожденных детей с ПОН к отлучению от ИВЛ, патент № 2556576 от 29.05.2014. Предложено включить в список признаков оценки готовности к отлучению от ИВЛ следующие критерии: индекс доставки кислорода $IDO_2 > 583$ мл/м² в минуту, $PO_2/FiO_2 \geq 4$, оценка ЦНС по модифицированной шкале Томпсона ≤ 2 баллов.

4. Разработанная компьютерная программа расчета индекса доставки кислорода (свидетельство об отраслевой разработке № 9616, 15.01.2008) позволяет, используя данные текущего мониторинга, рассчитать ударный индекс (УИ), СИ, определить IDO_2 в организме человека. При помощи указанной программы, можно определить, какой компонент DO_2 нуждается в оптимизации и подобрать оптимальные физиологические параметры мониторинга. Программа может быть использована неонатологами и реаниматологами для индивидуальной оптимизации лечения новорожденных детей (ЦИТ), с целью предупреждения феномена «двойного удара» при выборе той или иной терапевтической стратегии.

5. В работе разработана и обоснована целесообразность применения ЦИТ в комплексном лечении новорожденных детей с ПОН с целью увеличения выживаемости в возрасте до одного года жизни. Проведено одноцентровое, проспективное, рандомизированное испытание эффективности ЦИТ в комплексном лечении ПОН у новорожденных детей в сравнении с традиционной интенсивной терапией (ТИТ), доказана ее клиническая эффективность, основанная на увеличении под действием ЦИТ резистентности организма к оксидативному стрессу. Установлено, что ЦИТ сопровождается значимым снижением содержания ключевых ранних, промежуточных и поздних продуктов липопероксидации - диен конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, и оснований Шиффа соответственно, в жидкости омывающей бронхи без использования препаратов из группы антиоксидантов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Значение шкалы тяжести состояния SNAP-PE, показатели содержания продуктов ПОЛ в трахеобронхиальных смывах, показатели УИ, СИ и IDO_2 , ЭКГ признаки – являются дополнительными диагностическими критериями ПОН и предикторами летального исхода.

2. ПОН у новорожденных детей связана с гипоксической кардиопатией, дисфункцией синусового узла и нарушениями ритма и проводимости.
3. Пороговыми значениями, соответствующими готовности к отлучению от ИВЛ новорожденных с ПОН являются значения индекса IDO_2 , соотношения PO_2/FIO_2 и тяжести церебральных поражений по модифицированной шкале Томпсона.
4. Стратегия целевых параметров сатурации с одновременной оптимизацией доставки кислорода является эффективной в лечении новорожденных с ПОН и позволяет повысить выживаемость этой группы детей в возрасте до одного года.

Апробация диссертации. Основные положения и результаты исследования были представлены в виде публикаций и докладов на Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты оказания стационарной медицинской помощи детям, новые технологии специализированной медицинской помощи. Роль стационарных детских учреждений в выполнении федеральных программ.» (Уфа, 2007); 4 международном конгрессе Europaediatrics (Москва, 2009); XVI Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2009); XIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2010); IX Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт – Петербург, 2010); V Ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество» (Москва, 2010); на областной Научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Челябинск, 2014); IX Окружной научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии в Ханты – Мансийском автономном округе – Югры (Сургут, 2015); Северо-Западном Форуме детских анестезиологов-реаниматологов (Санкт-Петербург, 2017) .

Декларация личного участия автора. Автором проведен анализ зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования.

Составлена программа исследования, проведено клиническое исследование всех больных, включенных в исследование, создана электронная база данных и заполнены 100% формализованных карт в электронном виде.

Каждый ребенок, включенный в исследование, наблюдался лично автором, и все решения и вмешательства проводились под контролем автора. Автор лично проводил все УЗИ исследования детям изучаемых групп и лично анализировал записи холтеровского мониторирования каждого ребенка.

Автором произведена статистическая обработка полученных данных. Доля личного участия соискателя в совместных публикациях превышает 80%.

Публикации. Соискателем по теме диссертации опубликовано 35 научных работ общим объемом 11,005 печатных листов, в том числе 1 монография и 15 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, а так же 2 работы в зарубежных научных изданиях. Соискателю выдан 1 патент на изобретение № 2556576 от 29.05.2014 «Способ определения готовности к отлучению от ИВЛ новорожденных детей с ПОН», 1 свидетельство об отраслевой разработке № 9616 от 15.01.2008, компьютерной программы «Программа расчета доставки кислорода в организме человека». Соискателем опубликовано 10 работ в материалах всероссийских и международных

конференций и симпозиумов, имеется 3 публикации в электронных научных изданиях.

Связь диссертационной работы с планами НИР. Тема диссертации утверждена решением ученого совета (протокол № 1, 28.09.2012). Разработанная тема выполнялась в рамках исследования комплексной темы «Критические состояния в различные возрастные периоды» (№ государственной регистрации 0120.0511647). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Внедрение результатов работы. Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ Минздрава России» г. Челябинска. Данные по исследованию продуктов перекисидации в трахеобронхиальных смывах экстракционно – спектрофотометрическим методом в качестве диагностики полиорганной недостаточности и прогнозирования летальных исходов, данные по использованию шкалы SNAP – PE с целью ранней диагностики полиорганной недостаточности, полученные в рамках исследования, программа расчета доставки кислорода в организме человека, модифицированный протокол отлучения от ИВЛ новорожденных детей с полиорганной недостаточностью, рекомендаций по комплексному лечению новорожденных с полиорганной недостаточностью внедрены в практику Челябинской областной детской клинической больницы (г. Челябинск), ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2» (г. Челябинск), БУ ХМАО – Югры «Нижневартовский перинатальный центр» (г. Нижневартовск), БУ «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (г. Нижневартовск).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 224 страницах формата А4 компьютерного набора, иллюстрирована 59 таблицами, 9 рисунками и состоит из введения, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Библиографический указатель содержит 263 источника, из которых 117 отечественных и 146 иностранных авторов.

Организация, объект и методы исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ Минздрава России» (зав. каф. д.м.н., проф. Д.К. Волосников), в Челябинской областной детской клинической больнице, отделениях реанимации и интенсивной терапии № 1 и № 2, в ЦНИЛ ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России. Дизайн исследования (рис.1) соответствовал положениям Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (ВМА, 2000) с учетом разъясняющего параграфа № 29, внесенного генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002) и был одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО Челябинской государственной медицинской академии (протокол № 9 от 15 ноября 2007 года).

Включение новорожденных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия родителей. Использовались следующие критерии включения в исследование: новорожденные дети гестационного возраста от 26 до 42 полных недель, массой тела при рождении более 600 г, с постнатальным возрастом при поступлении до окончания 7 суток жизни, нуждающиеся в ИВЛ с рождения.

Критерии исключения включали следующие: врожденные критические пороки развития жизненно-важных органов систем, врожденные хромосомные и

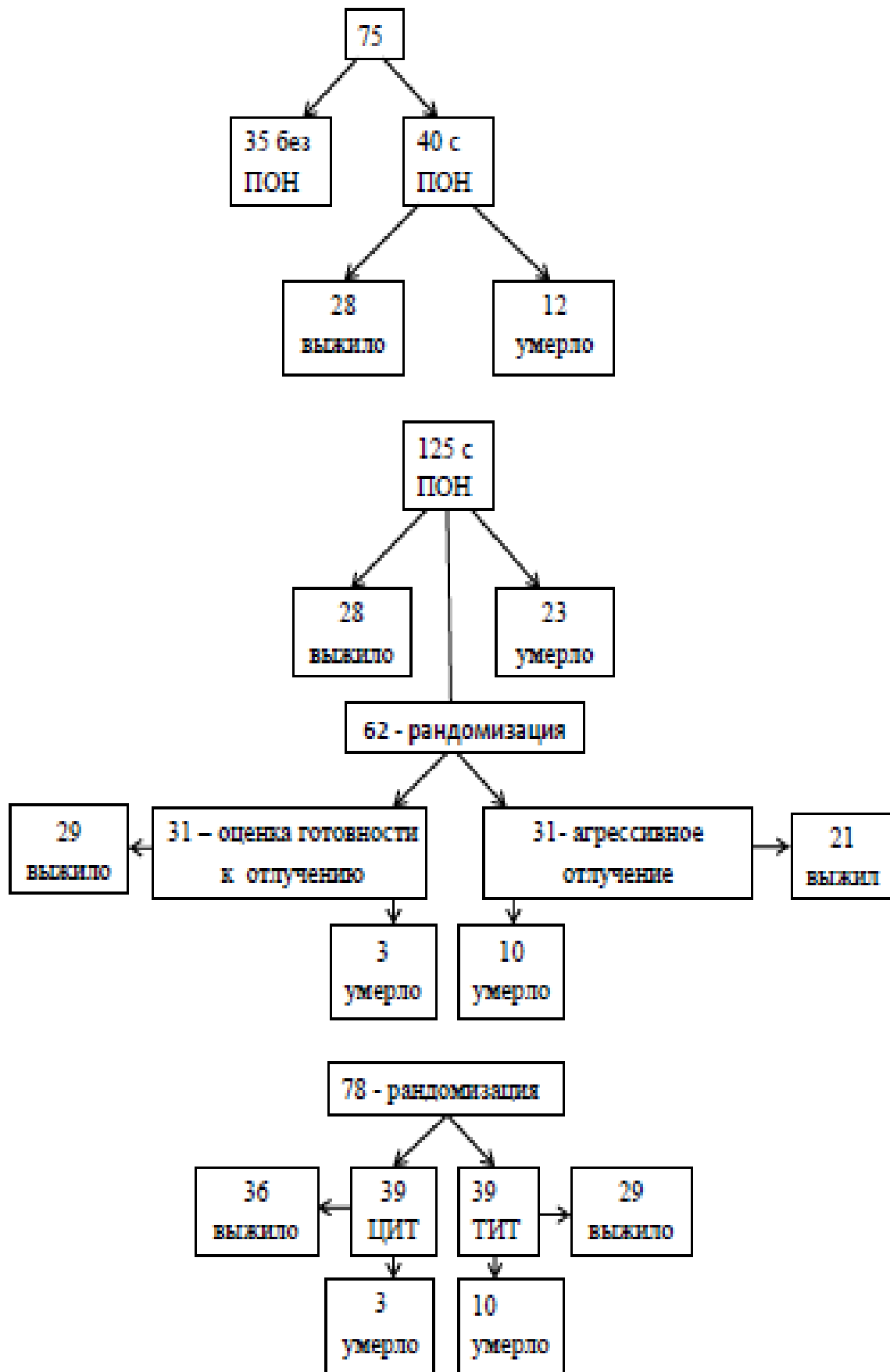


Рисунок 1 - Дизайн исследования

генетические аномалии, резистентные к терапевтическим воздействиям. Данные состояния исключались из исследования так как развитие критического состояния при этих заболеваниях, в большинстве случаев является неблагоприятным прогностическим признаком.

Исследование проводилось в три этапа (рис.1). На первом этапе проведено сплошное, проспективное, сравнительное исследование с целью проанализировать факторы риска, провести сравнительный анализ устойчивости к оксидативному стрессу по критериям содержания продуктов липопероксидации в трахеобронхиальных смывах в динамике при ПОН и без ПОН, исследовать возможности шкалы SNAP-PE в диагностике ПОН. Обследовано 75 новорожденных детей в отделении неонатальной реанимации №1 и №2 Челябинской областной детской клинической больницы г. Челябинска с сентября 2005 года по июнь 2006 года.

Исследуемые дети разделены на две группы. Первая группа – группа детей без ПОН, 35 новорожденных детей. Другая группа, 40 новорожденных детей – основная на данном этапе исследований. В эту группу включены дети с ПОН. В качестве «золотого стандарта» диагностики ПОН использовались критерии ПОН Пшениснова К.В. (2009).

На втором этапе исследования (рис.1) изучено 125 новорожденных детей с ПОН с целью выработки прогностических критериев выживания как в ранний период развития полиорганной недостаточности, так и в отдаленный период, до 1 года, а так же с целью выработки стратегий по оптимизации ведения новорожденных с ПОН, в частности проведена апробация нового метода оценки готовности к отлучению от ИВЛ новорожденных детей с ПОН на когорте из 62 детей второго этапа исследования.

На третьем этапе (рис.1) проведено одноцентровое, краткосрочное, проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование эффективности ЦИТ у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью в сравнении с ТИТ. Для исследования было отобрано сплошным методом 78 новорожденных детей с ПОН. Больные, включенные в исследование, были распределены путем рандомизации, методом «последовательных номеров» (В.В. Власов, 2001) на две группы по 39 детей в каждой, размер выборки определен с помощью анализа мощности. Включение новорожденных в исследование осуществлялось только на основании информированного согласия родителей.

Т. о., общее количество исследуемых новорожденных детей составило 278 пациентов. В результате исследования было сформировано 4 группы новорожденных детей: группа детей, не имеющих ПОН, но имеющих ПОД (1 группа) – 35 детей, группа выживших новорожденных детей с ПОН – 117 пациентов (2 группа), группа умерших новорожденных детей с полиорганной недостаточностью – 48 пациентов (3 группа) и группа детей включенных в РКИ – 78 детей. Группа апробации нового метода оценки готовности к отлучению от ИВЛ входит во 2 группу и умершие пациенты – в 3 группу.

Методика клинического обследования включала в себя выяснение анамнестических данных, в том числе акушерско-гинекологического анамнеза, анамнеза матери, отца, анамнеза со стороны сиблингов и больных родственников. Физикальное обследование больных проводилось по общепринятым методикам. В неврологическом статусе кроме общепринятых тестов оценивался уровень активности новорожденного по Prechtl (C. Einspieler et al., 2008), реакция

акустического мигания по Davis (A.A. Fanaroff et al., 2006), для оценки тяжести церебральной ишемии нами модифицирована шкала неврологической оценки новорожденных Томпсона (C.M. Thompson et al., 1997). Тяжесть состояния оценивалась по международной шкале SNAP-PE (V. Sundaram et al., 2009). Оценка степени терапевтического вмешательства проводилась по шкале NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System). С целью мониторинга жизненно-важных функций организма проводили температурный, респираторный мониторинг, мониторинг доставки и экстракции кислорода, кардиомониторинг, биохимический мониторинг, мониторинг почасового диуреза, динамики массы тела, динамики неощутимых потерь. Регистрация показателей внешнего дыхания проводилась с использованием аппарата ИВЛ Avea (Viasys, США).

Мониторинг PO_2 и PCO_2 проводился транскутанным способом аппаратом TCM4 «Tina» (Radiometer, Copenhagen). Индекс оксигенации (ИО) рассчитывался как отношение произведения среднего давления в дыхательных путях и фракции кислорода на вдохе к $PtcO_2$. Мониторинг SpO_2 , ЧСС и периферической перфузии и артериального давления осуществлялся с использованием прикроватного пульсоксиметрического монитора Philips (Нидерланды). С целью проведения биохимического мониторинга использовались биохимические анализаторы ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания) и Daytona (Randox, США). С целью диагностики сепсиса использовали прокальцитонинный тест. Клинический мониторинг клеточных элементов крови проводился с использованием автоматизированного гемоанализатора LH 500 (Becman Coulter, США).

Проводили микроскопию лаважного содержимого из трахеобронхиального дерева с проведением «пузырькового» теста при поступлении, на 3 сутки терапии, перед экстубацией, после повторной интубации. Методы лучевой диагностики назначались по общепринятым показаниям и являлись рутинными методами обследования. Рентгенологическая диагностика проводилась с помощью портативной рентгенологической установки Shimadzu (Германия). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось с помощью аппарата MyLab 20, Esaote (Италия). Дополнительно проводили мониторинг ударного объема с помощью переносного аппарата УЗИ Aloka 500 (Япония). С целью проведения бактериологического мониторинга использовался бактериологический анализатор BACTEC 9050 (Becton Dickinson, США). С целью определения чувствительности бактерий к используемым антибактериальным препаратам использовался бактериологический анализатор BD Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, США). Исследование на ToRCH комплекс проводили всем детям методом ДНК зондирования или полимеразной цепной реакции (ПЦР), при положительном результате исследования проводили иммуноферментный анализ крови (ИФА).

С целью минимизации ошибок и потерь времени была создана программа расчета доставки кислорода в организме человека (свидетельство об отраслевой разработке № 9616, 15.01.2008). Компьютерное приложение разработано в среде Delphi 2005, на языке Паскаль. Индекс доставки кислорода (IDO_2) вычисляется программой на основе формулы Старлинга, площадь поверхности тела определялась по формуле Дюбуа, использовался коэффициент Хуфнера равный 1,36 (A.A. Fanaroff et al., 2006) (неактивные формы гемоглобина исключались, на основании данных биохимического анализатора ABL 800 FLEX). Определение IDO_2 , ПК и ЭК производилось каждый день, до перевода в отделение патологии новорожденных или до развития летального исхода. С целью контроля уровня пероксидации изучали

содержание продуктов ПОЛ в лаважном содержимом из трахеобронхиального дерева (ТБД) экстракционно-спектрофотометрическим методом (И.А. Волчегорский и др., 2000) при поступлении новорожденного в ОРИТ, в острый период повреждения легких и в подостром периоде, обычно после 10 дня проведения ИВЛ у доживших пациентов. Бронхиальное содержимое брали при проведении трахеобронхиального лаважа в присутствии ЭДТА. Часть содержимого трахеобронхиального дерева использовалось для проведения пузырькового теста, другую часть — 0,2 мл бронхиального содержимого экстрагировали в 2 мл смеси гептан – изопропанол (1:1 по объему) при встряхивании в закрытых пробирках в течение 15 минут. Затем после центрифугирования при 10 000 об/мин липидные экстракты сливали и разбавляли 2 мл смеси гептан – изопропанол (3:7 по объему). Последнюю процедуру выполняли с целью достижения оптимальных значений оптической плотности в обеих фазах экстракта. К разбавленным липидным вытяжкам добавляли водный раствор соляной кислоты pH 2,0 в объеме 1 мл для разделения фаз и отмывки от не липидных примесей. После разделения гептановую фазу отбирали в отдельную сухую пробирку. Оптические контроли готовили путем экстракции по схеме, описанной выше (0,1 мл 0,1% ЭДТА на 0,2 мл 0,9% NaCl). Измеряли оптическую плотность каждой фазы против соответствующего контроля при 220 нм. В диапазоне 186 – 225 нм поглощают ультрафиолетовые лучи изолированные двойные связи, при 232 нм поглощение отражает содержание диеновых конъюгатов, при 278 нм поглощение зависит от содержания кетодиенов и сопряженных триенов, при 400 нм поглощение зависит от содержания шиффовых оснований. Содержание продуктов ПОЛ рассчитывали по отношению коэффициентов экстинкции E232/E220, E278/E220 и E400/E220, получая индексы окисления для диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, и оснований Шиффа.

С целью изучения сердечного ритма, на вторые сутки пребывания в ОРИТ всем детям проводили суточное холтеровское кардиомониторирование с использованием аппаратно-программного диагностического комплекса «КардиоР» версия 2.8 (НПП «Мульти - С», г. Ростов-на-Дону). Регистрировали 3 канала ЭКГ с системой отведений V2, V5, V9. Длительность записи 20 ч 55 мин ± 3 ч 51 мин. Расшифровка осуществлялась автоматически с помощью компьютерного анализа, под визуальным контролем. Время холтеровского мониторирования сопоставлялось со временем протокола наблюдения за больным новорожденным ребенком в ОРИТ и данными прикроватных мониторов, что исключало необходимость дополнительного ведения дневника наблюдения. Результаты кардиомониторирования фиксировались в штатной базе данных компьютерно-диагностического комплекса. Для своевременного распознавания опасных для жизни аритмий проводили кардиомониторирование с помощью прикроватного монитора (Philips, Нидерланды).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0. Количественные данные представлены в формате Me (UQ-LQ) – медиана, верхний и нижний квартили (25-75 перцентили). Размеры выборок определены методом анализа мощности, использовали значение мощности 0,8 – 0,9. Анализ равенства медиан и сравнение частоты встречаемости качественных бинарных признаков в группах №1, №2, №3 проводился с использованием метода Краскела-Уоллиса и критерия χ^2 , при наличии различий проводилось попарное сравнение групп с использованием теста Манна-Уитни и двухстороннего теста Фишера, с использованием поправки Бонферони. Для оценки межгрупповых различий и исходной сопоставимости сформированных групп по

количественным признакам применяли критерий Манна-Уитни. Анализ динамики соответствующих показателей в отдельных группах проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена. В качестве порогового уровня статистической значимости принято значение 0,05. Для проведения ROC анализа и вычисления относительного риска использовалось приложение MedCalc (2010). Для изучения выживаемости в группах детей с ПОН использовался метод множительных оценок Каплана – Мейера.

Результаты собственных исследований

Характеристика изучаемых групп первых 2 этапов исследования новорожденных детей представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Интегральные клинические характеристики основных изучаемых групп

Интегральные клинические характеристики	Группа без ПОН (n=35)	Группа с ПОН (n=117)	Группа умерших (n=48)	P
Гестационный возраст (нед.) Me (LQ-UQ)	34 (31-37)	31 (29-32)	29 (28-32)	0,0002
Масса тела при рождении (гр.) Me (LQ-UQ)	2 110 (1730- 980)	1 495 (1260-840)	1 257 (990-415)	0,00000
Постнатальный возраст Me (LQ-UQ)	2(2-4)	4(2-5)	3(2-5)	0,17
Апгар через 5 минут после рождения Me (LQ-UQ)	4(3-7)	3(2-4)	3(2-4)	0,04

Как видно из таблицы 1, гестационный возраст в изучаемых группах статистически значимо отличался. При попарном сравнении выявлено статистически значимое преобладание гестационного возраста в группе новорожденных без ПОН (1 группа) по сравнению с детьми 3 группы (умершие новорожденные с ПОН), $p=0,0001$. Статистически значимых различий по гестационному возрасту между 1 группой и 2 группой (выживших новорожденных детей с ПОН) не обнаружено.

Масса тела при рождении в изучаемых группах новорожденных детей имела статистически значимые различия. При попарном сравнении масса тела в 1 группе статистически значимо преобладала по сравнению с 3 группой, $p<0,001$. Значимых различий между 1 и 2, и 2 и 3 группами не оказалось, p соответственно (0,037 и 0,2).

Постнатальный возраст у детей изучаемых групп не имел статистически значимых различий (табл. 1).

Новорожденные, как видно из таблицы 1, в группах сравнения не имели статистически значимых различий в оценке по Апгар через 5 минут после рождения.

В изучаемой нами популяции новорожденных детей, на первых двух этапах исследования, ПОН составила 165 пациентов (82,5%) (2 и 3 группы). Новорожденных без ПОН оказалось 35 пациентов (17,5%). Выживаемость у детей с ПОН в течение всего проспективного периода до возраста одного года составила 71%.

В таблице 2 представлено распределение больных в зависимости от степени недоношенности.

Таблица 2 - Распределение по степени недоношенности

Гестационный возраст	Группа детей без ПОН n=35	Группы детей с ПОН (2 и 3 группы) n=165	Всего n=200
недели	абс(%)	абс(%)	асб(%)
26-27 недель	-	25(15,1%)	25(12,5%)
28-32 недели	13(37,1%)	114(69,1%)	127(64%)
33-36 недель	11(31,4%)	12(7,3%)	23(11,5%)
37-38 недель	11(31,4%)	14(8,5%)	25(12,5%)

Как следует из представленной таблицы, дети с гестационным возрастом 26-27 недель, все 25 пациентов оказались с ПОН, что составило 15,1% в группе детей с ПОН и 12,5% в группе всех новорожденных включенных в исследование. Детей гестационного возраста 28 – 32 недель включено в исследование 127 (64%), из них 114 (89,7%) оказались с ПОН, что составило 69,1% в группах детей с ПОН (2 и 3 группы). Среди детей гестационного возраста 33-36 недель детей без ПОН оказалось 11 пациентов, что составило 47,8%, а детей с ПОН 12 пациентов, что составило 52,2% в группе детей данного гестационного возраста.

Доношенных детей без ПОН оказалось 11 пациентов (44%) и с ПОН 14 (56%), общее число доношенных новорожденных составило 25 больных, что составило 12,5% от всей когорты обследованных детей.

В таблице 3 представлена нозологическая структура в изучаемых группах новорожденных детей.

Таблица 3 - Нозологическая структура по основному заболеванию

Нозологии	1 группа (без ПОН) (n=35) абс(%)	2 группа (с ПОН выжившие) (n=117) абс(%)	3 группа (с ПОН умершие) (n=48) абс(%)	P
Асфиксия	4(11,4%)	99(84,6%)	41(85,4%)	< 0,0001
РДСН	26(74,3%)	97(82,9%)	33(68,7%)	0,1156
САМ	3(8,6%)	6(5,1%)	2(4,2%)	0,6602
ВП	-	2(1,7%)	1(2,1%)	0,7124
Сепсис	6(17,1%)	12(8,5%)	9(6,2%)	0,2132

Примечания. РДСН – респираторный дистресс синдром новорожденного, САМ – синдром аспирации мекония, ВП – врожденная пневмония, ИАП – ИВЛ-ассоциированная пневмония, НЭК – некротизирующий энтероколит новорожденного.

Обращает внимание, что диагноз «Асфиксия новорожденного» в анамнезе отмечалась в 85% случаев в группе детей с ПОН. Но при переводе в ОРИТ диагнозы менялись, в зависимости от преобладания тех или иных органических поражений. В

большинстве случаев преобладания респираторных расстройств выставляли диагноз РДСН в 61,5% всех случаев среди включенных в исследование новорожденных детей (табл.3). Таким образом, основной причиной ПОН следует считать асфиксию новорожденных, которая в период стабилизации состояния и развития стабильного гиперметаболизма проявляется различной клиникой в зависимости от преобладания той или иной органной несостоятельности. В подавляющем большинстве случаев лидирующей органной недостаточностью является дыхательная, что обусловлено незрелостью легких и дефицитом сурфактанта у недоношенных, и повышенной десорбцией сурфактанта у доношенных, и явлениями венозно-артериального шунтирования крови. Поэтому преобладающий диагноз у детей с ПОН - РДСН, САМ, а в случае септического течения, как результат уровня взаимодействия «макроорганизма с микроорганизмами» – сепсис новорожденного. Поэтому по механизму развития преобладающей ПОН следует считать классическую форму, так как причиной является перинатальная асфиксия новорожденного, сопровождающаяся гиповолемией и синдромом сниженного сердечного выброса. Более редкими формами являются «пневмогенная» ПОН, «восходящая» и «нисходящая» ПОН, дифференцировать и обнаружить первичность которых не удалось, так как восходящая развивается при первичном поражении ЖКТ, почек – с первичной патологией почек детей не было, а развитие НЭК более вероятно, так же связано с ишемически - реперфузионными поражениями, на ряду, с инфекционным фактором. И «нисходящая» ПОН так же исключается, так как детей с первичными заболеваниями ЦНС не отмечалось, поражения ЦНС были так же вторичны.

Таким образом, наибольшая распространенность ПОН отмечается среди недоношенных детей менее 32 недель гестации, по механизму развития – «классический» вариант ПОН сопровождающийся септическими осложнениями.

Распространенность возбудителей ToRCH инфекций у новорожденных с ПОН

ПОН развилась у 165 детей первых 2 этапов исследования. У 55 (33,3%) из этих детей обнаружены ToRCH агенты (табл.4). Среди детей без ПОН (1 группа) возбудители комплекса обнаружены в 4 случаях, что составило 11,4%, разница статистически значимая ($p=0,0006$, точный метод Фишера). Природа врожденных инфекций TORCH генеза верифицирована специфическими методами.

Диагноз инфекционных поражений был обоснован общеизвестными неспецифическими методами, принятыми в неонатологии, к которым относят не только данные анамнеза и физикального осмотра, но и повышение уровня иммуноглобулинов класса М, сдвиги в лейкоцитарной формуле. Данные о характере и частоте выявления TORCH агентов в группе детей с ПОН представлены в таблице 5. Как видно из таблицы 5, чаще всего в случае верифицированной этиологии ToRCH инфекций, у новорожденных выявлялась цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) в 16 случаях (29,1%), с помощью ИФА ЦМВ положительными оказались 25%, в то время как ПЦР позитивными оказались 100% вирусоносителей.

Характер микст инфекций представлен ЦМВИ в сочетании с ВПГ в 8 случаях (14, 5%) и в сочетании с токсоплазмозом в 4 случаях (7,3%). Среди умерших чаще обнаруживались возбудители хламидийной инфекции в 3 случаях из 48 умерших (6,25%), в одном случае идентифицирована ЦМВИ (2,08%). Среди летальных случаев были обнаружены агенты ToRCH только в 4 случаях (8,3%). Летальных случаев среди больных герпетической инфекцией не отмечено, что можно объяснить достаточно эффективной терапией этих больных с помощью противовирусных препаратов.

Таблица 4 - Частота и методы выявления агентов TORCH у детей с ПОН

Агенты ToRCH	всего	миксты	метод верификации		
	n(%)	n(%)	патанатом.	ИФА	ПЦР
Chlamidia trachomatis	8(14,5%)	-	3(37,5%)	3(37,5%)	8(100%)
Toxoplasma gondii	10(18,2%)	4(40%)	-	-	10(100%)
Herpes simplex virus 1, 2	8(14,5%)	8(100%)	-	-	8(100%)
Cytomegalovirus	16(29,1%)	12(75%)	1(6,25%)	4(25%)	16(100%)
Treponema pallidum	1(1,8%)	-	-	RW	-
Micoplasma hominis	12(21,95)	-	-	-	12(100%)
итого	55(100%)	12(21,9%)	4(7,3%)	3(5,45%)	54(98%)

Т. о., инфекционные агенты группы ToRCH достоверно чаще встречаются в группе детей с ПОН, ОР развития ПОН у этих детей составил 2,9 с 95% интервалом достоверности 1,13 до 7,5 и с уровнем значимости $p=0,03$.

По структуре органических поражений, для новорожденных детей с ПОН характерны церебральные расстройства в 100% случаев, респираторная патология в 80,5 % случаев, сердечно-сосудистые расстройства встречались до 93% случаев, гипоперфузионная нефропатия развивалась с частотой до 19,6% случаев, кишечные расстройства отмечались в 100%, геморрагические расстройства встречались до 85,4%, которые расценивались как проявления ДВСК.

Изучение индекса доставки кислорода

По данным неинвазивного мониторинга гемодинамики и IDO_2 ЭХОКГ методом с одновременным определением концентрации гемоглобина и SpO_2 выявлено, что в изучаемых группах новорожденных детей получены статистически значимые межгрупповые различия по всем показателям (табл.5). При попарном сравнении выявлено, что при поступлении IDO_2 в 1 группе (без ПОН) значимо выше, чем во второй группе (выживших с ПОН) ($p<0,0001$) и в третьей группе (умерших с ПОН) ($p=0,0001$).

Таблица 5 - Индекс доставки кислорода, сердечный и ударный индексы в изучаемых группах новорожденных детей

Параметры	1 группа(без ПОН)		2 группа(ПОН выжив.)		3 группа(ПОН умер.)		P
	1.Пост.	2.Исход	1.Пост.	2.Исход	1.Пост.	2.Исход	
IDO_2 (мл/мин/ m^2)	915 (809-1460)	912 (744-1200)	633 (516-774)	727* (524-1011)	520 (429-747)	448 (286-624)	$P_1<0,001$ $P_2<0,001$
УИ (мл/ m^2)	42 (38-55)	42 (39-57)	23 (18-29)	33* (24-38)	19 (15,5-23)	24* (18-29)	$P_1<0,001$ $P_2<0,001$
СИ (л/ мин/ m^2)	6,1 (5,5-8,1)	5,8* (4,5-6,6)	3,2 (2,5-4)	5,4* (3,9-6,5)	2,5 (2,1-2,9)	3,5 (2,6-5)	$P_1<0,001$ $P_2<0,001$

Примечания. Пост. – поступление в отделение. * - значимые различия в динамике по сравнению с исходными данными.

Методом ROC анализа выявлен пороговый показатель IDO_2 развития ПОН у новорожденных детей, который оказался равен < 583 мл/мин/м². Предикативные критерии которого обсуждаются при описании дополнительных диагностических критериев ПОН.

Поражение сердечнососудистой системы у новорожденных с ПОН

По данным литературы у 70% новорожденных детей встречаются гипоксические поражения сердечнососудистой системы (Домарева Д.А., 2002). Дефицит энергопродукции, реперфузия, гиперкатехоламинемия, метаболический ацидоз, нарушения реологии крови, наиболее часто встречающиеся при ПОН (Yu W.K., 1998) могут лежать в основе снижения сократительной способности миокарда и нарушении проводимости (Моисеев Д.Б., 1998), что может способствовать развитию опасных для жизни сердечных аритмий (Бокерия, Е.Л., 2001). В литературных источниках недостаточно данных о характере ЭКГ у новорожденных детей с ПОН. Результаты ЭКГ у детей с ПОН представлены в таблице 6.

Как видно из представленной таблицы, изменения на ЭКГ, проводимого на вторые сутки нахождения детей в ОРИТ, выявлялись в 65,7% случаев в первой группе, в 82,9% случаев во второй группе и в 75,5% случаев в третьей группе.

Таблица 6 - Изменение на ЭКГ у детей с ПОН

Изменения на ЭКГ	1 группа 23 (65,7%)	2 группа 97 (82,9%)	3 группа 34 (75,5%)	P
Депрессия или подъем сегмента ST	6 (17,1%)	47 (40,2%)	26 (57,7%)	0,003
Право грамма	11 (31,4%)	66(56,4%)	19 (42,2%)	0,06
Гемодинамическая перегрузка правого желудочка	6 (17,1%)	53(45,3%)	16 (35,5%)	0,008
Низкий вольтаж	-	-	7(15,5%)	< 0,0001
Лево грамма	-	-	5(11,1%)	0,0003
Усиление БЭА миокарда обоих желудочков	-	5(4,3%)	-	0,2
Гемодинамическая перегрузка левого предсердия	-	-	2(4,4%)	0,05
Гемодинамическая перегрузка обоих желудочков	-	5 (4,3%)	7(15,5%)	0,01
Миграция водителя ритма	-	14(11,9%)	3(6,6%)	0,07
Замедление А-В проводимости	-	-	3(6,6%)	0,008
Замедление проводимости ПНПГ	2 (5,7%)	-	15 (33,3%)	< 0,0001
Блокада задней ветви ЛНПГ	-	-	5 (11,1%)	0,0003

Из таблицы 6 видно, отклонение сегмента |ST| имеет статистически значимые межгрупповые различия по частоте выявления. При попарном сравнении, по частоте

обнаружения данного признака, во 2 и 3 группе значимо преобладает по сравнению с 1 группой, p соответственно (0,009; 0,0005). Гемодинамическая перегрузка правого желудочка так же имеет статистически значимые межгрупповые различия (табл. 16). При попарном сравнении выявлено, статистически значимое преобладание частоты выявления данного признака во 2 группе по сравнению с 1 группой, $p=0,002$. Низкий вольтаж, левограмма, гемодинамическая перегрузка обоих желудочков, замедление А-В проводимости, замедление проводимости по ПНПГ и блокада задней ветви ЛНПГ так же имели статистически значимые межгрупповые различия (табл. 6), которые выявлялись в основном в группе умерших с ПОН (3 группа).

Перечисленные изменения на ЭКГ позволяют предположить ишемический характер поражения миокарда в группах детей с ПОН и прогрессирование ишемии миокарда у детей группы умерших, что могло иметь значение в танатогенезе.

С целью уточнения нарушений ритма и проводимости у новорожденных детей с ПОН, а так же изучения возможных взаимосвязей нарушения ритма и проводимости и других изменений ЭКГ с развитием данного синдрома и летального исхода проводили суточное кардиомониторирование. Холтеровское кардиомониторирование проведено 97 новорожденным детям изучаемых групп. Из них 35 детям первой группы (100%), 39 детям второй группы (33,3%) и 23 детям третьей группы (51,1%) (табл. 7).

Как видно из представленной таблицы, такие признаки как подъем/депрессия сегмента $|ST|$, увеличение интервала $|QT|c$, максимальная частота НЖЭС, всего НЖЭС, всего биений за сутки имеют статистически значимые различия между группами. При попарном сравнении выявлена статистически значимое превышение подъема сегмента $|ST|$ в группе умерших пациентов с ПОН (3 группа) по сравнению с выжившими (2 группа) и пациентами без ПОН (1 группа), p соответственно (0,00002; 0,00000). Депрессия $|ST|$ в группе выживших новорожденных с ПОН статистически значимо преобладает по сравнению с пациентами без ПОН, $p=0,001$.

Попарное сравнение интервала $|QT|c$ выявило статистически значимое превышение данного показателя в группе выживших новорожденных детей с ПОН по сравнению с группой без ПОН ($p=0,0001$), в группе умерших по сравнению с группой без ПОН ($p<0,00001$) и с группой выживших детей с ПОН ($p<0,00001$).

Наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭС) встречались во всех группах. Попарное сравнение максимальной частоты наджелудочковых экстрасистол выявило статистически значимое превышение данного показателя в группе выживших и умерших новорожденных с ПОН по сравнению с группой без ПОН, p соответственно (0,00000; 0,0001). Между группами детей с ПОН статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,8$). Также отмечают значимые различия между группами 2 и 3 с группой 1 по показателю «всего НЖЭС», p соответственно (0,0001; 0,0001) без существенных различий между группами детей с ПОН ($p=0,2$).

При попарном сравнении показателя «всего биений» за сутки статистически значимых различий группы новорожденных без ПОН (1 группа) с группой выживших новорожденных (2 группа) не получено ($p=0,03$). Но при сравнении 1 группы с группой умерших новорожденных детей с ПОН (3 группа), обнаружено статистически значимое превышение данного показателя в группе детей без ПОН ($p=0,0001$).

Распространение синоатриальной блокады II степени (САII) в исследуемых группах оказалось статистически значимым (табл. 7).

Таблица 7 - Результаты холтеровского мониторингирования, Me(LQ-UQ)

ЭКГ феномены	Группы			P
	1 группа (n=35)	2 группа (n=39)	3 группа (n=23)	
Количественные признаки				
Подъем ST (мВ)	0,18 (0,12-0,22)	0,12 (0,11-0,19)	0,22 (0,11-0,38)	0,004
Депрессия ST (мВ)	0,11 (0,11-0,14)	0,17 (0,14-0,19)	8,35 (8,35-8,35)	0,0006
Интервал QT _c (с)	0,35 (0,34-0,37)	0,38 (0,37-0,39)	0,42 (0,41-0,42)	0,0000
Максимальная частота НЖЭС в час	8(6-23)	193(28-245)	216(22-245)	0,0000
Всего НЖЭС	96(83-148)	372(155-454)	407(234-648)	0,0000
Всего биений	201785 (189938-224424)	188537 (183315-226371)	184426 (181648-188437)	0,0003
Синатриальная блокада II абс(%)	4(11,4%)	25(64,1%)	17(73,9%)	0,03
Атриовентрикулярная блокада II абс(%)	-	1(2,6%)	3(13%)	0,052
Межпредсердная блокада абс(%)	2(5,7%)	3(7,7%)	17(74%)	< 0,0001
НЖМВР абс(%)	7(20%)	17(43,6%)	17(74%)	0,0001
Брадикардия < 100 абс(%)	4(11,4%)	14(36%)	19(82,6%)	< 0,0001
Паузы > 1200 мс абс(%)	4(11,4%)	16(41%)	23(100%)	< 0,0001
Комплексы ВЗ абс(%)	-	1(2,6%)	13(56,5%)	< 0,0001
Эктопические ритмы абс(%)	3(8,6%)	9(23%)	23(100%)	< 0,0001

При попарном сравнении выявлено, что во 2 и 3 группе частота данного феномена статистически значимо выше, чем в 1 группе, при обоих сравнениях $p < 0,00001$. Между группами детей с ПОН (2 и 3 группами) статистически значимых различий нет, $p = 0,3$.

Атриовентрикулярная блокада не имеет статистически значимых межгрупповых различий (табл. 7).

Межпредсердная блокада распространена статистически значимо между группами (табл. 7). При попарном сравнении выявлено статистически значимое преобладание данного феномена в 3 группе (умерших с ПОН) по сравнению как с 1 группой (без ПОН), так и со 2 группой (выживших с ПОН), $p < 0,00001$ при обоих сравнениях. Между 1 и 2 группами различия не достоверны.

Частота выявления наджелудочковой миграции водителя ритма (НЖМВР) также имеет статистически значимые межгрупповые различия (табл. 7). При попарном сравнении выявлено значимое превышение данного ЭКГ феномена в 3 группе (умерших новорожденных с ПОН) по сравнению с 1 группой (без ПОН), $p = 0,0001$. При сравнении со 2 группой (выживших новорожденных с ПОН) статистически значимых различий не получено, $p = 0,019$. Между 1 и 2 группами также статистически значимых различий не получено, $p = 0,03$.

Частота выявления брадикардии так же имеет статистически значимые межгрупповые различия (табл. 7). При попарном сравнении выявлено статистически значимое преобладание данного признака в 3 группе детей при сравнении с 1 группой, $p < 0,0001$. При сравнении 3 группы со 2 группой, также получено статистически значимое преобладание, $p = 0,0004$. Во второй группе частота выявления брадикардии значимо выше, чем в 1 группе, $p = 0,013$.

Частота выявления пауз более 1200 мс имеет статистически значимые межгрупповые различия (табл. 17). При попарном сравнении выявлено статистически значимое преобладание данного признака в 3 группе новорожденных по сравнению с 1 группой ($p < 0,0001$) и по сравнению со 2 группой ($p < 0,0001$). Во 2 группе частота пауз статистически значимо преобладает по сравнению с 1 группой, $p = 0,004$.

Эктопические ритмы также имеют статистически значимые межгрупповые различия (табл. 7). При попарном сравнении выявлено статистически значимое преобладание частоты данных феноменов в 3 группе детей (умерших новорожденных с ПОН) по сравнению с 1 группой (без ПОН) и со 2 группой (выживших с ПОН), $p < 0,0001$ при обоих сравнениях. Различия между 1 и 2 группами статистически не значимые, $p = 0,08$.

Все обнаруженные изменения указывают на поражение СУ (Кушаковский М.С., 1999), что вероятно и является причиной снижения СИ у новорожденных с ПОН.

Выживаемость новорожденных детей с ПОН

Оценка выживания пациентов с ПОН проводилась методом множительных оценок Каплана – Мейера. Общее число пациентов с ПОН составило 165. За всеми пациентами наблюдали после выписки из стационара. Наблюдение вели до достижения возраста одного года.

В таблицу данных заносили исходы. Исходом считали дожитие до возраста одного года или смерть пациента. Анализ выживаемости представлен на рисунке 2.

Умерших пациентов, или нецензурированных случаев в течение года оказалось 48, что составило 29,1%. Выживших детей, или цензурированных случаев оказалось 117, что составило 70,9%. Как следует из представленного рисунка 3, основное количество летальных случаев приходится до 50 дней от рождения. Вероятность дожития до 50 дней равна 0,73. А вероятность дожития до года 0,71.

Сравнение выживаемости в зависимости от гестационного возраста представлено на рисунке 3. Как видно из представленного рисунка 3, наибольшая

доля выживших отмечается у доношенных детей, и недоношенных новорожденных гестационного возраста 28-32 недели.

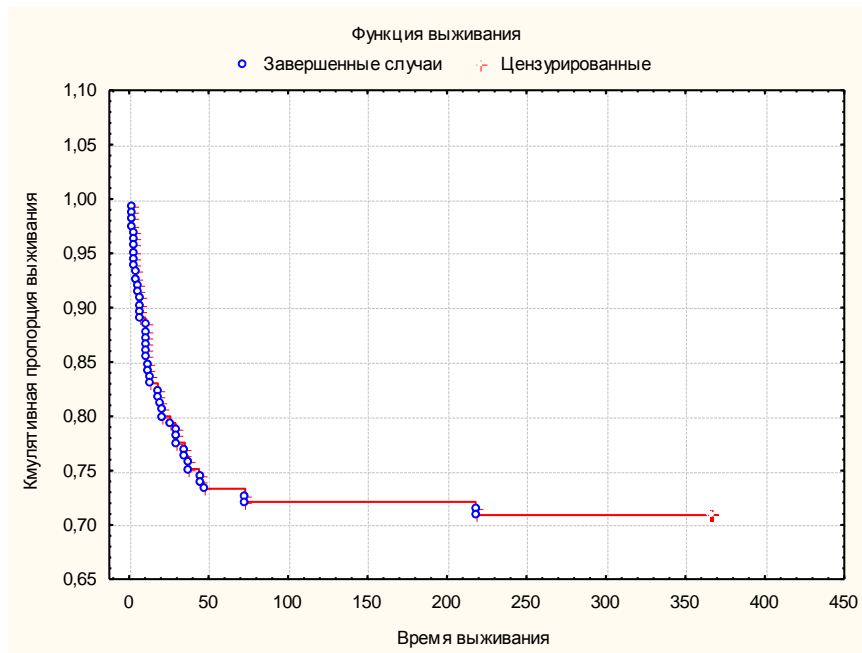


Рисунок 2 - График функции выживания до года для новорожденных детей с полиорганной недостаточностью

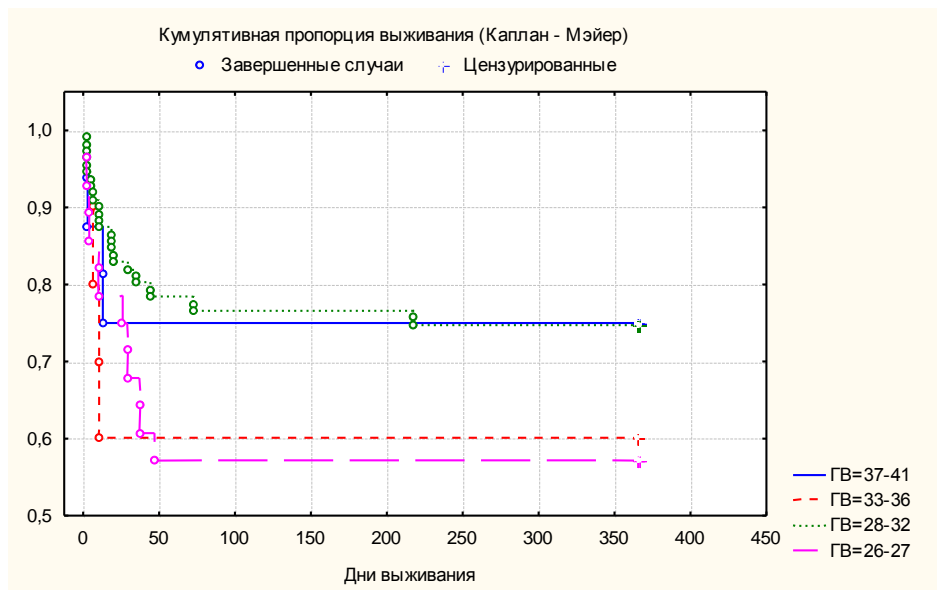


Рисунок 3- Функции выживаемости до года, в зависимости от гестационного возраста (ГВ – гестационный возраст)

Доля выживших до одного года в этих возрастных группах составила 0,75. Из 14 доношенных новорожденных детей с ПОН, включенных в исследование, смертельный исход имел место в 4 случаях. Из 114 новорожденных с ПОН гестационного возраста 28-32 недели смертельный исход имел место у 28 (24,6%) новорожденных.

Из 12 включенных в исследование новорожденных гестационного возраста 33-36 недель, смертельный исход имел место у 4 новорожденных. У новорожденных детей с ПОН гестационного возраста 33 – 36 недель вероятность дожития до 10 дня составила 0,6, в пост выписной период смертельных исходов не отмечалось.

Т. о., доля выживших детей до года в этой группе недоношенных составила 0,6. Самая низкая выживаемость имела место в группе экстремально недоношенных новорожденных детей гестационного возраста 26-27 недель. Вероятность дожития до года у них составила 0,57, хотя следует заметить, что все летальные исходы среди этой группы пациентов имели место до 50 дня наблюдения. Из 25 новорожденных в данной группе смертельный исход имел место у 12 новорожденных, 13 детей дожило до 1 года. Следует отметить, что медиана времени выживания во всех группах оказалась одинаковой – 365 дней.

На рисунке 4 изображен график функции риска смерти среди новорожденных детей с ПОН. Как видно из рисунка 4, наибольший риск смерти имеет место в начале заболевания, когда дети находятся на лечении в родильном доме или в ОРИТ и в отделении патологии новорожденных, то есть до 2-х месяцев жизни, что объединено в интервал 66,5 дней.

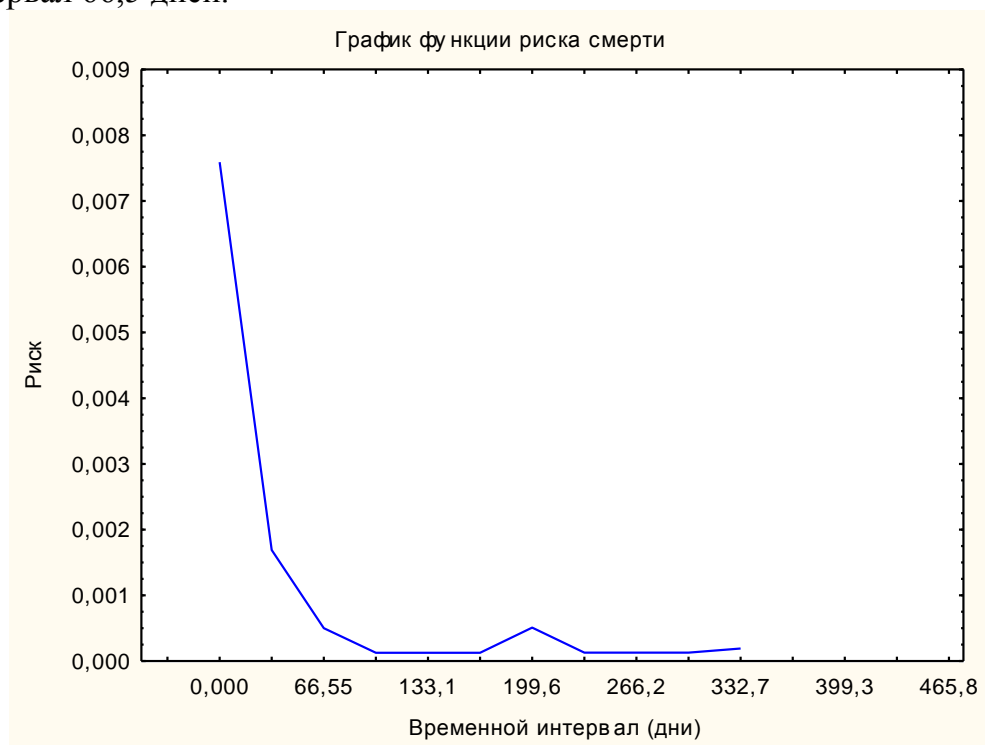


Рисунок 4 - График функции риска смерти у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью с рождения до одного года жизни

Т. о., изучение выживаемости новорожденных детей с ПОН показало, что смертность до года в данной группе составила 29,1%, а выживаемость, соответственно, 70,9%. Вероятность дожития до года у новорожденных детей с ПОН составила 0,71. Самая высокая выживаемость отмечается среди доношенных детей с ПОН и гестационным возрастом 37-41 неделя, а также среди недоношенных новорожденных детей гестационного возраста 28-32 недели, вероятность дожития до года у детей данных групп составила 0,75.

У недоношенных новорожденных гестационного возраста 33-36 недель вероятность дожития до года составила 0,6. И самая низкая выживаемость отмечается у экстремально недоношенных новорожденных детей с ПОН и гестационным возрастом 26-27 недель, вероятность дожития до года у них составила 0,57. Наибольший риск развития летальных исходов отмечается в начале заболевания в первые 2 месяца жизни. Относительный риск смерти до года среди детей с ПОН составил 0,72 с уровнем статистической значимости $p < 0,001$.

Дополнительные диагностические и прогностические критерии полиорганной недостаточности у новорожденных детей

На первом этапе исследования нами были идентифицированы следующие факторы риска, имеющие наиболее выраженные показатели ОР, классифицированные как факторы антенатального и интранатального риска ПОН у новорожденных детей. Факторы антенатального риска (табл. 8) включают паритет беременности 4 и более, неудовлетворительный акушерско-гинекологический анамнез, включая предшествующих детей с низким весом при рождении и серии выкидышей, недоношенность.

Таблица 8 - Факторы антенатального риска

Факторы риска	ОР	ДИ
Паритет беременности ≥ 4	2,8	1,14-6,86
Неудовлетворительный акушерско-гинекологический анамнез, включая предшествующих детей с низким весом при рождении, серии выкидышей	1,75	1,15-2,67
Недоношенность	1,16	1,06-1,7

Факторы интранатального риска включают брадикардию плода 60 и менее ударов в минуту, использование 100% кислорода в родзале, асфиксию новорожденного (табл. 9).

Таблица 9 - Интранатальные факторы риска ПОН

Факторы риска	ОР	ДИ
Брадикардия плода ≤ 60 ударов в мин.	11,4	0,6 - 168
100% кислород в родзале	3,64	0,6-2,2
Асфиксия новорожденного	1,5	1,2-2,5

В дальнейшем, в ходе проводимого исследования, нами идентифицировано 18 дополнительных патогенетических диагностических критериев ПОН, среди них значение шкалы SNAP-PE, модифицированной шкалы Томпсона, содержание продуктов пероксидации в лаважном содержимом, данные холтеровского мониторирования, доставка кислорода и параметры гемодинамического компонента

доставки. Для каждого из диагностических критериев рассчитаны наиболее широко применяемые показатели: чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность с помощью компьютерного приложения Medcalc, соответствующее приложение рассчитывает еще уровень значимости p для каждого из критериев, для всех критериев уровень $p < 0,05$. Перечисленные критерии представлены в таблице 10. Как видно из представленной таблицы, 16 показателей из 18 имеют положительную предикативную ценность от 90% до 100%.

Однако, только значения индексов окисления ДК в гептановой фракции во 2 период более 0,2, и КД и СТ в гептановой фракции во 2 период более 0,01 имеют чувствительность и специфичность более 90%.

Три критерия имеют высокую чувствительность и отрицательную предикативную ценность, такие как значение шкалы SNAP-PE 20 и более баллов, значения индексов окисления КД и СТ в изопропанольной фракции в 1 период более 0 и ДК изопропанольной фракции во 2 период более 0,12.

Таблица 10 - Дополнительные диагностические критерии полиорганной недостаточности и их предикативная ценность

№ пп	Диагностический признак	Se.	Sp.	PPV	NPV
1	Значение шкалы SNAP-PE ≥ 20	100%	89,5%	93,7%	100%
2	Значение модифицированной шкалы Томпсон >2	71,6%	72%	91,2%	38,3%
3	ДК, гептановая фракция, 1 период, $> 0,92$ е.и.о.	54,1%	100%	100%	100%
4	ДК, гептановая фракция, 2 период, $> 0,2$ е.и.о.	90,4%	94,7%	98,7%	69,7%
5	ДК, изопропанольная фракция, 2 период $>0,12$	100%	63,2%	92,3%	100%
6	КД и СТ, гептановая фракция, 2 период $>0,01$	90,4%	100%	100%	70,4%
7	КД и СТ, изопропанольная фракция, 1 период >0	99,1%	34,3%	82,2%	92,3%
8	КД и СТ, изопропанольная фракция, 2 период $>0,28$	62,7%	100%	100%	38%
9	ШО, гептановая фракция, 1 период $>0,28$	67,2%	100%	100%	50%
10	ШО, гептановая фракция, 2 период $>0,01$	85,5%	100%	100%	47,9%
11	ШО, изопропанольная фракция, 1 период $>0,28$	64,5%	100%	100%	47,9%
12	ШО, изопропанольная фракция, 2 период >0	80,7%	94,4%	100%	52,9%
13	$Q-T_c > 362,8$ мс	95,2%	62,9%	81,9%	72,7%
14	Максимальная частота НЖЭС >57 в час	72,1%	97,1%	97,8%	66,7%
15	Всего биений ≤ 188437	60,7%	91,4%	92,5%	57,1%
16	Ударный индекс $\leq 33,9$ мл/м ²	83,1%	88,6%	97,2%	52,5%
17	Сердечный индекс $\leq 4,3$ л/м ² в минуту	78,8%	91,4%	97,7%	47,8%
18	$IDO_2 \leq 582,8$ мл/м ² в минуту	71,5%	85,7%	95,9%	39,9%

Примечания. Здесь и далее в таблице 12. 1 период – острый период поражения легких. 2 период – подострый период поражения легких.

Только один критерий, это значение индекса окисления ДК в гептановой фракции в острый период более 0,92 имеет высокую специфичность, положительную и отрицательную предикативную ценность (100%), хотя чувствительность критерия низкая (54,1%).

Пять критериев из группы продуктов ПОЛ имеют 100% специфичность и 100% положительную предикативную ценность в разные периоды поражения легких, в острый период значения индексов окисления ДК в гептановой фракции более 0,92 и ШО в обеих фракциях более 0,28, в подострый период значения индексов окисления КД и СТ в изопропанольной фракции более 0,28, ШО в гептановой фракции более 0,01.

Некоторые ЭКГ признаки при холтеровском мониторинге на 2 сутки пребывания в ОРИТ имели высокий ОР при значимом уровне $p < 0,05$. В таблице 11 данные признаки расположены в порядке убывания ОР. Данные признаки отражали развитие гипоксической кардиопатии у новорожденных с ПОН и развитие поражения СУ, сопровождающееся склонностью к брадиаритмиям и снижению СИ.

Таблица 11- Относительный риск развития летального исхода у детей с полиорганной недостаточностью

Признаки	ОР	95% ДИ
Комплексы «выскальзывание-захват»	22	3,1-157,7
Межпредсердная блокада	9,6	3,1- 29,3
Эктопические ритмы	4,12	2,4 - 7,2
Паузы >1200 мс	2,37	1,6 - 3,4
Брадикардия	2,3	1,4 – 3,6
НЖМВР	1,96	1,1 – 2,6

Примечание. НЖМВР – наджелудочковая миграция водителя ритма.

Т. о., наибольшим риском летального исхода, при проведении суточного холтеровского кардиомониторирования у новорожденных детей с ПОН обладают комплексы «выскальзывание-захват», межпредсердная блокада и эктопические ритмы. Паузы и брадикардия обладают меньшим риском. Все признаки указывают на дисфункцию СУ (Кушаковский М.С., 1999).

Прогностические критерии летального исхода и их предикативная ценность представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Прогностические критерии летального исхода

№ пп	Диагностический признак	Se.	Sp.	PPV	NPP
1	На 2 сутки $ QT _c > 410$ мс	100%	97,3%	92%	100%
2	Отклонение ST > 0,21 мВ	72,7%	75,8%	50%	89,3%
3	$УИ \leq 21$ мл/м ²	75%	71,7%	46%	90,1%
4	$СИ \leq 2,9$ л/м ² в мин	75%	73,1%	47%	90,2%
5	$IDO_2 \leq 381,6$ мл/м ² мин	66,7%	83,5%	56%	88,8%
6	Лактат венозной крови > 4,3 ммоль/л	56,2%	80%	53%	82,1%
7	Щелочная фосфатаза на 10 суток > 858 Ед	60%	94%	75%	88,9%

Продолжение таблицы 12

№ пп	Диагностический признак	Se.	Sp.	PPV	NPP
9	Гематокрит в первые сутки $\leq 34,4\%$	66,6%	77,1%	50%	87,1%
10	ИО перед первым ТСД $>0,019$	64,6%	79,3%	50%	87,5%
11	МАР перед первым ТСД > 7 см H_2O	51%	85,3%	52,2 %	84,8%
12	PO_2/FiO_2 перед первым ТСД ≤ 4	75%	70,7%	45%	90%
13	ДК в гептановой фракции во 2 период $>1,21$	54,5%	88,9%	67%	82,8%
14	КД и СТ в гептановой фракции во 2 период $>0,35$	90,9%	66,7%	53%	94,7%
15	КД и СТ в изопропаноловой фракции во 2 период $> 1,3$ е.и.о.	72,7%	92,6%	80%	89,3%
16	ШО в гептановой фракции в 1 период $>0,49$ е.и.о.	62,5%	83,8%	62%	83,8%
17	ШО в гептановой фракции во 2 период $>0,227$	90,9%	66,7%	53%	94,7%
18	ШО в изопропаноловой фракции в 1 период $>1,44$	56,2%	89,2%	69%	82,5%
19	ШО в изопропаноловой фракции в 2 период $>0,11$	100%	66,7%	55%	100%

Как видно из представленной таблицы, нами было идентифицировано 19 прогностических признаков, наиболее значимым прогностическим критерием из которых является значение скорректированного интервала $|QT|_c$ более 410 мс на вторые сутки пребывания в ОРИТ, при 100% чувствительности и отрицательной предикативной ценности, со специфичностью, равной 97,3% и положительной предикативной ценностью 92%.

В качестве следующего критерия определено значение индексов окисления ШО в лаважной жидкости в подострый период повреждения легких в изопропанольной фракции более 0,11, с чувствительностью и отрицательной предикативной ценностью, равной 100%, однако низкими специфичностью и положительной предикативной ценностью.

Еще 2 критерия имеют чувствительность 90,9%, такие как значения индексов окисления КД и СТ в гептановой фракции в подострый период повреждения легких более 0,35 и ШО в гептановой фракции в подострый период более 0,227. Данные критерии имеют довольно высокую отрицательную предикативную ценность (94,7%). Из параметров, которые поддаются прямой терапевтической коррекции (УИ, СИ, IDO_2 , гематокрит, ИО перед первым ТСД, МАР перед первым ТСД, соотношение PO_2/FiO_2 перед первым ТСД), три имеют высокую отрицательную предикативную ценность 90% и более – это УИ, СИ и соотношение PO_2/FiO_2 . Однако, остальные критерии, несмотря на низкий предикативный уровень, полезны для определения пороговых показателей, за которые рискованно «переступать» при ведении больного.

Три из перечисленных критерия, такие как УИ, СИ и IDO_2 являются хорошими предикторами ПОН. Логично предположить, что оптимальной терапевтической стратегией будет та, согласно которой поддержка доставки кислорода на уровне более 583 мл/м^2 в минуту, СИ более $4,3 \text{ л/м}^2$ в минуту, гематокрита 35% и более. Перед первым ТСД соотношение PO_2/FiO_2 должно быть более 4, MAP 7 см H_2O и менее, ИО равным 0,019 и менее. Учитывая отрицательную предикативную ценность, можно ожидать увеличение выживаемости в группе детей с ПОН до одного года, до 90%.

Таким образом, высокочувствительным методом диагностики ПОН является значение шкалы SNAP-PE 20 и более баллов, определение продуктов перекисидации в лаважном содержимом трахеобронхиального дерева, а также неинвазивный мониторинг гемодинамических компонентов доставки кислорода. Значительно повышает точность исследований за счет тестов с высокой специфичностью и положительной предикативной ценностью, таких как значение индексов окисления ДК в гептановой фракции в острый период повреждения легких более 0,92, ШО в обеих фракциях в острый период более 0,28, максимальная частота НЖЭС более 57 в час, ударный индекс $33,9 \text{ мл/м}^2$ и менее, сердечный индекс $4,3 \text{ л/м}^2$ в минуту и менее, доставка кислорода 583 мл/м^2 в минуту и менее.

Данные тесты формируют 4-х ступенчатую систему уточнения диагноза. На первой ступени – ультразвуковая оценка СИ с определением IDO_2 , которая выполняется у постели больного; на второй ступени холтеровское мониторирование, для которого необходимо 24 часа, на третьей ступени мониторинг продуктов липоперекисидации, выполняемого в течение 1-2 рабочих дней и на 4 ступени оценка по шкале SNAP-PE, как правило, необходимо до 2-х суток нахождения в ОРИТ для сбора всех необходимых данных обследования для оценки по этой шкале.

Наиболее предикативными критериями летального исхода у новорожденных с ПОН является значение скорректированного интервала $|QT|c$ более 410 мс на вторые сутки пребывания в ОРИТ и значение индексов окисления ШО в лаважной жидкости трахеобронхиального дерева в подострый период повреждения легких в изопропанольной фракции более 0,11 е.и.о..

Особенности отлучения от искусственной вентиляции (ИВЛ) новорожденных детей с ПОН

По данным респираторного мониторинга установлена важная роль гипервентиляционных расстройств, возможно связанная с увеличенным «мертвым пространством» легких.

Характеристика процесса отлучения от ИВЛ новорожденных детей с ПОД и ПОН представлена в таблице 13. Как видно из представленной таблицы, группа детей простого отлучения в 1 группе (новорожденных без ПОН) статистически значимо не отличается от 2 группы (выжившие с ПОН) ($p=0,08$), в 3 группе (умершие с ПОН) новорожденные с простым отлучением отсутствуют.

По частоте выявления новорожденных с осложненным отлучением статистически значимых различий между 1 и 2 группами не выявлено ($p=0,02$), в 3 группе новорожденных с осложненным отлучением нет.

При анализе распространенности пролонгированного отлучения, напротив, отмечается значимое преобладание в группах детей с ПОН — во 2 группе и в 3 группе по сравнению с 1 группой ($p<0,002$), между группами детей с ПОН значимых различий не наблюдается.

Детей с неэффективным отлучением от ИВЛ в группе новорожденных с ПОН (2 группа и 3 группа) статистически значимо больше, чем в группе детей без ПОН (1 группа) ($p < 0,002$).

Таблица 13 - Характеристика отлучения от искусственной вентиляции легких в группах детей

Характеристика	1 группа (n=35)	2 группа (n=117)	3 группа (n=48)	P
Простое отлучение	14(40%)	30(25,6%)	-	$<0,0001$
Осложненное отлучение	10(28,6%)	16(13,7%)	-	0,0005
Пролонгированное отлучение	11(31,4%)	71(60,7%)	40(83,3%)	$<0,0001$
Неэффективное отлучение	21(60%)	87(74,3%)	48(100%)	$<0,0001$
Реинтубация	2(5,7%)	15(12,8%)	21(43,7%)	$<0,0001$
Длительность ИВЛ, сут	10(7-14)	16(9-26)	14(9-38)	$P=0,0023$

Примечание. Длительность ИВЛ сравнивалась между группами с помощью теста Kruskal Wallis, $p < 0,05$ считалось значимым, в остальных случаях использовался критерий χ^2 , $p < 0,05$ считалось значимым..

Как видно из таблицы 13, реинтубация, которая является одним из признаков неэффективного отлучения от ИВЛ, значимо чаще выявлялась в группе детей с летальными исходами (3 группа), чем в группах выживших (1 и 2 группы), при попарных сравнениях $p < 0,0001$. Длительность ИВЛ в группах детей с ПОН была более значительной, чем в группе детей без ПОН: во 2 группе медиана составила 16 суток, в 1 группе 10 суток ($p < 0,001$), в 3 группе 14 суток. Между группами детей с ПОН значимых различий не было ($p=0,8$).

Критерии готовности к отлучению от ИВЛ

В ходе исследования были сформированы критерии готовности к отлучению от ИВЛ (патент № 2556576 от 29.05.2014), отличающиеся от известных методов отлучения новорожденных от ИВЛ, включающие следующие признаки: индекс доставки кислорода $IDO_2 > 583$ мл/м² в минуту, соотношение $PO_2/FiO_2 \geq 400$ ($FiO_2 < 0,3$), $IO (MAP \times FIO_2) / PO_2 < 0,019$, $MAP < 7$ см H₂O, оценка ЦНС по модифицированной шкале Томпсона ≤ 2 баллов, которые предложено оценивать дополнительно к применяемым критериям.

Для решения вышеуказанной задачи были исследованы 62 новорожденных ребенка с ПОН, которая выставлялась на основании данных шкалы SNAP-PE ≥ 20 баллов. Указанная когорта детей рандомизирована методом последовательных номеров на две группы по 31 пациенту. Пациенты одной группы отлучались от ИВЛ без использования разработанного способа – 1 группа. Пациенты другой группы отлучались от ИВЛ согласно разработанному способу – 2 группа. Клинические характеристики сравниваемых групп указаны в таблице 14.

Как следует из указанной таблицы, группы были однородны по массе тела при рождении, гестационному возрасту, половому составу, постнатальному возрасту на момент поступления, по шкале Апгар, по тяжести состояния и вероятности летального исхода по шкале SNAP-PE, а так же по степени терапевтического вмешательства по шкале NTISS. Результаты исследования представлены в таблице 15. Как видно из представленной таблицы, на заключительном этапе исследования ударный и сердечный индексы значимо преобладают во второй группе, индекс доставки кислорода так же значимо преобладал во второй группе. Однако, в динамике, несмотря на значимое увеличение ударного и сердечного индексов, индекс доставки кислорода в первой группе не меняется.

Таблица 14 - Анализ исходной сопоставимости сформированных групп новорожденных

Параметры	Группа 1 (n=31)	Группа 2 (n=31)	P
Гестационный возраст (недели)	30 (28-32)	30(29-32)	0,43
Масса тела (граммы)	1320 (990-1540)	1480 (1230-1840)	0,19
Пол м/ж	17/14	16/15	0,5
Постнатальный возраст поступления (сутки)	4(2-5)	5(3-6)	0,08
Апгар через 5 минут после рождения ≤ 3 (n)	7	8	0,5
SNAP-PE (баллы)	27(24-34)	28(24-38)	0,87
Вероятность летального исхода (%)	15,2(6,8-34,7)	15,2(11-34,7)	0,85
NTISS (баллы)	30(27-35)	34(32-39)	0,36

Параллельное изучение продуктов липопероксидации выявило значимое нарастание ранних продуктов перекисного окисления липидов, а именно ДК в лаважном содержимом больных первой группы по сравнению с больными второй группы, где отмечалось значимое снижение данных продуктов (табл. 15).

Таблица 15 - Результаты исследования

Изучаемые параметры	Группа 1 (n=31)		Группа 2 (n=31)	
	до лечения	перед экстубацией	до лечения	перед экстубацией
УИ(мл/м ²)	21,8(15,6-31,4)	23,5(18,2-31,3)*	23,5(18,2-28,5)	33,1(29,1-39,1)**
СИ (л/м ² /мин)	2,8(2,4-3,5)	3,5(2,6-4,5)*	3,1(2,7-3,8)	5,07(4,5-6,6)**
IDO ₂ (мл/м ² /мин)	543 (416-774)	533 (452-832)	576 (491-722)	894 (735-1034)**
ДК (е.и.о) (гептановая фаза)	0,94 (0,58-1,28)	1,165 (0,85-1,28)*	0,92 (0,78-1,24)	0,24 (1,18-0,42)**

Продолжение таблицы 15

Изучаемые параметры	Группа 1 (n=31)		Группа 2 (n=31)	
	до лечения	перед экстубацией	до лечения	перед экстубацией
Длительность ИВЛ (сутки)	21(9-38)		16(9-28)	
Реинтубация (кол-во пациентов)	13		4***	
Частота эффективного отлучения от ИВЛ (кол-во пациентов)	11		19***	
Летальность	10		3***	

Примечания. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля Me(LQ-UQ); качественные (номинальные) показатели представлены числом больных, у которых был зарегистрирован соответствующий показатель; (*) - достоверные различия по отношению к исходным показателям 1 группы ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона); (**) - однонаправленные достоверные различия с исходными величинами во 2 группе ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями в 1 группе ($p < 0,05$; U – критерий Манна-Уитни); (***) - достоверные межгрупповые различия номинальных показателей ($p < 0,05$; точный критерий Фишера).

Межгрупповые различия статистически значимые в конечной фазе исследования, что говорит о повышении резистентности к оксидативному стрессу у больных второй группы. Отмечается интуитивное снижение длительности ИВЛ в группе применения новых критериев оценки готовности к отлучению, однако, различия статистически незначимые.

В первой группе отмечается значимо большее число пациентов с реинтубациями, по сравнению со второй группой. А число пациентов с эффективным отлучением значимо меньше, чем во второй группе. Летальность в первой группе детей, так же оказалась значимо выше, чем во второй группе.

Т. о., предложенные критерии оценки готовности к отлучению, позволяют снизить число реинтубаций, пациенты оказываются более устойчивыми к оксидативному стрессу, что сказывается положительно на гемодинамических параметрах и на увеличение числа эффективного отлучения от ИВЛ, в целом это приводит к значительному снижению летальности, хотя длительность ИВЛ снижается недостоверно.

Эффективность ЦИТ в комплексном лечении полиорганной недостаточности у новорожденных детей

На основании проведенных исследований, нами модифицирован протокол отлучения от ИВЛ больных с ПОН и разработана целевая индивидуализированная терапия (ЦИТ) специально для этой категории больных, которая включает: поддержание целевых параметров сатурации гемоглобина артериальной крови кислородом на уровне 88% - 92% с помощью опции AutoFIO₂ аппарата ИВЛ Avea (Via Sys, США), с одновременной оптимизацией доставки кислорода на уровне IDO₂ > 583 мл/м²/в минуту и следование разработанному протоколу отлучения от ИВЛ. Оптимизация доставки кислорода проводилась на основе воздействия на различные компоненты данного процесса: на гемический компонент – трансфузия переносчиков кислорода, на гемодинамический компонент – поддержка объемом и применение кардиотоников, на респираторный компонент – поддержка давлением в дыхательных путях и регуляция минутной вентиляции легких. Особенностью ЦИТ в отличие от ТИТ является выбор показателей мониторинга: при ЦИТ – главным показателем считали IDO₂ > 583 мл/м² в минуту, второстепенными показателями считали УИ > 34 мл/м² площади поверхности тела, сердечный индекс СИ > 4,3 л/м² в минуту, если целевой IDO₂ достигался на более низких гемодинамических параметрах, за счет гемического и/или респираторного компонентов, то данные параметры не оптимизировались. Основной целью при ЦИТ было выдерживание целевых параметров сатурации на фоне максимально мягких параметров ИВЛ при сохранении целевого IDO₂.

Как видно из таблицы 16, сформированные группы были сопоставимы по гестационному и постнатальному возрасту, массе тела при рождении, половому составу, оценке по Апгар через 5 минут после рождения, спектру нозологических форм, частоте осложнений и тяжести клинического состояния (табл. 16).

Таблица 16 - Анализ исходной сопоставимости сформированных групп новорожденных

Параметры	ТИТ (n=39)	ЦИТ (n=39)	P
Гестационный возраст (недели)	33 (30-36)	33(29-35)	0,35
Масса тела (граммы)	2130(1520-2580)	1930(1210-2450)	0,16
Пол м/ж	28/11	26/13	0,5
Постнатальный возраст поступления (сутки)	2(2-3)	2(2-3)	0,9
Апгар через 5 минут после рождения ≤ 3	10	11	0,9
SNAP-PE (баллы)	27(24-40)	27(24-31)	0,6
NTISS (баллы)	32(25-34)	31(25-34)	0,6
<i>Нозологические характеристики и осложнения</i>			
Респираторный дистресс синдром	27	27	0,6
Асфиксия	29	32	0,2
Синдром аспирации мекония	12	12	0,6
Бронхолегочная дисплазия	8	5	0,3
Врожденная пневмония	3	3	0,69
Ранний неонатальный сепсис	7	9	0,4
Некротизирующий энтероколит	4	3	0,5
Внутрижелудочковое кровоизлияние 3-4	6	4	0,4

Продолжение таблицы 16

Параметры	ТИТ (n=39)	ЦИТ (n=39)	P
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	18	14	0,2
Трансфузии переносчиков кислорода	14	28	0,001
Синдром утечки воздуха	4	2	0,3
Ишемия миокарда	22	28	0,1

Дети обеих групп получали комплексное базисное лечение в соответствии с действующим федеральным стандартом оказания помощи новорожденным (Приказ мин. здрав. и соц. развития Рос. Федерации № 147, 2006). Сформированные группы не различались по характеру базисного лечения, что подтверждается отсутствием значимых различий по шкале NTISS (таб. 16).

Сразу после включения новорожденных в исследование проводилось комплексное изучение состояния центральной гемодинамики, интегральная клиническая оценка состояния центральной нервной системы (ЦНС) и определение уровня продуктов ПОЛ в трахео-бронхиальном лаваже. О состоянии кровообращения судили по показателю IDO_2 . Состояние ЦНС в группах оценивали по 5-балльной шкале Prechtl (C. Einspieler et al, 2006), предназначенной для квантификации данных неврологического обследования новорожденных. Максимальная оценка (5 баллов) по этой шкале соответствует наилучшему состоянию церебральных функций, минимальный показатель (1 балл) отражает наихудшее состояние ЦНС. На заключительном этапе исследования оценивали выживаемость в сформированных группах методом множительных оценок по Каплану-Мэйеру в течение первого года жизни изучаемых групп новорожденных детей.

В результате проведенного исследования было установлено, что в интегральной совокупности включенных в исследование новорожденных исходный уровень продуктов ПОЛ в лаважном содержимом трахеобронхиального дерева достоверно отражал тяжесть клинического состояния пациентов.

Это проявилось прямыми корреляциями показателей SNAP-PE, NTISS и вероятности летального исхода с содержанием гептан растворимых ДК в лаважной жидкости ($r_s = 0,36 - 0,47$; $P = 0,005 - 0,0004$). Стоит добавить, что уровень этой категории продуктов ПОЛ отрицательно коррелировал с показателями гестационного возраста ($r_s = - 0,44$; $P = 0,006$) и массы тела новорожденных ($r_s = - 0,38$; $P = 0,004$).

Полученные данные иллюстрируют целесообразность мониторингирования содержания продуктов липопероксидации в трахеобронхиальном лаваже новорожденных с ПОН, развитие которой закономерно связано с вовлечением легких в патологический процесс и формированием потребности в ИВЛ (J.M. Boles, 2007). Справедливость этого положения иллюстрируется прямой корреляцией между исходным содержанием гептан растворимых ДК в лаважной жидкости и длительностью ИВЛ у больных обеих групп ($r_s = 0,69$; $P = 0,001$).

После начала комплексного лечения и в предэкстубационный период в группе «ТИТ» было отмечено заметное улучшение показателей центральной гемодинамики и состояния ЦНС (табл. 17). Это проявилось значимым увеличением УИ, СИ и оценки по шкале Prechtl по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 17 - Влияние ЦИТ на эффективность лечения полиорганной недостаточности у новорожденных

Параметры	ТИТ (n=39)			ЦИТ (n=39)		
	1	2	3	1	2	3
УИ(мл/м ²)	22(17-27)	23(18-29) ^с	27(23-30) ^с	22(17-31)	25(18-33) ^с	29(19-40) ^с
СИ (л/м ² /мин)	3 (2-3,3)	3 (2 -3,8) ^с	4 (3,4-4,4) ^с	3 (1,9-4,2)	3 (2,7-3,8) ^{с*}	5 (4,5-6,6) ^с
IDO ₂ (мл/м ² /мин)	515 (469-615)	575 (465-615)	593 (546-750)	495 (457-540)	650 (620-722) ^{с*}	672 (609-905) ^{с*}
FiO ₂ (%)	29(25-30)	27(23-35) *	22(21-23) ^с	30(25-30)	21(21-30) *	21(21-23) ^с
Prechtl 4-5 уровень (число пациентов)	3		19 ^с	6		32 ^{с*}
ДК - гептан	0,9(0,65-1,28)		1,2 (1-1,3) ^с	0,92(0,66 – 1,24)		0,3 (0,2-0,4) ^{с*}
КД и СТ - гептан	0,5(0,3-0,7)		0,5 (0,4-0,7)	0,52(0,44-0,73)		0,3 (0,1-0,3) ^{с*}
КД и СТ – изопро.	0,4(0,38-0,56)		0,5 (0,3-1,5) ^с	0,35(0,2-0,5)		0,1 (0 – 0,6) ^{с*}
ОШ - гептан	0,4(0,2-0,5)		0,3 (0,2-0,6)	0,26(0,1-0,5)		0,1 (0,1-0,4) ^{с*}
ОШ - изопропан	0,3(0,2-0,6)		0,4 (0,2-0,5)	0,42(0,04-2)		0,01 (0-0,4) ^{с*}
Длительнос ть ИВЛ (сутки)	15(11-27)			15(12-21)		
Частота реинтуба- ций	7			1*		

Примечания. (°) - однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группах и с конечными показателями (p<0,05; парный критерий Вилкоксона). (*) - достоверные межгрупповые различия (p<0,05). 1 – оценка в нулевой день исследования, 2-оценка после начала ЦИТ, 3-оценка перед экстубацией.

Вместе с тем, базисное лечение в этой группе не вызвало никаких изменений IDO₂ и даже сопровождалось достоверным нарастанием уровня гептан растворимых ДК и изопропанол растворимых КД и СТ в трахео-бронхиальном лаваже по сравнению с исходными значениями. Вполне возможно, что неизбежная

травматизация бронхолегочной системы в процессе ИВЛ (S. Carnesecchi et al., 2009) способствует эскалации оксидативного стресса и за счет этого ограничивает коррекцию нарушений доставки кислорода к тканям. По-видимому, данное обстоятельство снижало эффективность базисного лечения ПОН у новорожденных, что привело к снижению выживаемости среди пациентов группы «ТИТ» до 0,74. Следует подчеркнуть, что выживаемость в группе «ЦИТ» составила 0,92 (рис. 5). Данные, представленные в таблице 17 и рис. 5, свидетельствуют о высокой клинической эффективности ЦИТ, связанной, вероятно, с профилактикой ПОЛ, на что указывает статистически значимое снижение значений индексов окисления всех продуктов ПОЛ в лаважной жидкости трахеобронхиального дерева как по сравнению с исходным уровнем в группе «ЦИТ», так и с конечными показателями группы «ТИТ».

Одновременно отмечалось значимое улучшение доставки кислорода к тканям, что привело к увеличению показателя IDO_2 выше порогового уровня 583 мл/м² поверхности тела в минуту относительно группы «ТИТ» как после начала ЦИТ, так и на заключительном этапе исследования.

Важно подчеркнуть, что ЦИТ способствовала более выраженной коррекции показателей центральной гемодинамики в самом начале терапии в сравнении с базисной терапией ПОН — что подтверждается статистически значимым увеличением СИ как по сравнению с исходными показателями в соответствующей группе, так и после начала ЦИТ.

Антиоксидантный эффект ЦИТ и её позитивное влияние на доставку кислорода к тканям сопровождались клинически значимым улучшением состояния ЦНС, что проявилось статистически значимым увеличением числа пациентов с оценкой по Prechtl выше 3 баллов по сравнению с числом таких пациентов группы «ТИТ».

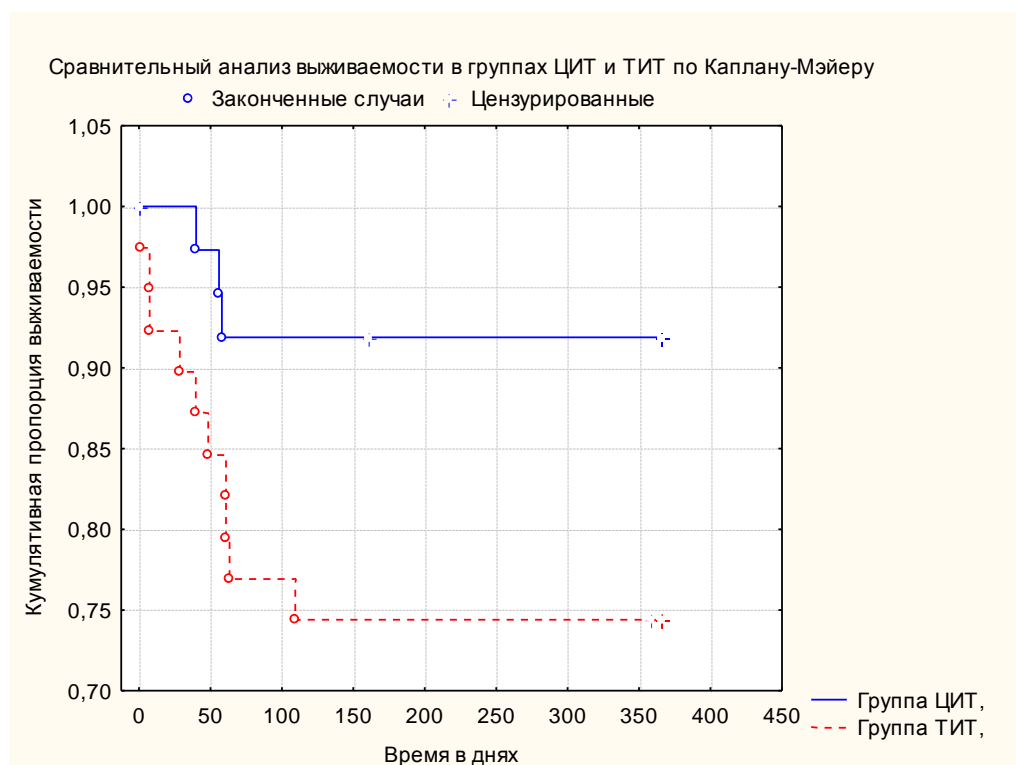


Рисунок 5 - Влияние ЦИТ на выживание новорожденных с ПОН в сравнении с ТИТ

Данный факт хорошо согласуется с представлениями о критической роли удовлетворения кислородного запроса головного мозга в обеспечении его функций (J.M. Boles et al., 2007). Благоприятное влияние ЦИТ на доставку кислорода к тканям иллюстрируется также достоверным уменьшением частоты реинтубаций в процессе отлучения от ИВЛ ($p < 0,05$, точный метод Фишера). Значимое повышение выживаемости по сравнению с группой «ТИТ» ($p < 0,05$, тест Кох – Мантеля) является наиболее ярким свидетельством клинической эффективности применения ЦИТ в комплексном лечении ПОН у новорожденных детей.

В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения ЦИТ в схему комплексного лечения ПОН у новорожденных. Подобное расширение стандарта оказания медицинской помощи новорожденных с ПОН способствует наиболее оптимальной коррекции показателей систем транспорта кислорода, улучшению функционального состояния ЦНС, снижению частоты реинтубаций и увеличению выживаемости среди детей, перенесших ПОН в течение первого года жизни после рождения.

Т. о., итоги исследования направлены, прежде всего, на решение практических задач, а именно:

- Разработана методология уточнения диагноза ПОН у новорожденных детей в ОРИТ 3-го уровня.
- Разработана методология прогнозирования вероятности летального исхода на первом году жизни и определены факторы риска летального исхода, которые могут быть использованы при разработке профилактических мероприятий.
- Предложено расширить мониторинг за счет IDO_2 сонографическим методом мониторинга сердечного индекса с одновременным определением концентрации гемоглобина и сатурации гемоглобина кислородом, холтеровского ЭКГ мониторинга и мониторинга продуктов ПОЛ лаважного содержимого получаемого при туалете интубационной трубки экстракционно-спектрофотометрическим методом.
- Доказана роль дисфункции СУ, развивающаяся при ишемически-гипоксической кардиопатии в развитии ПОН у новорожденных детей.
- Определены дополнительные признаки оценки готовности к отлучению от ИВЛ у новорожденных детей с ПОН, позволяющие снизить частоту реинтубаций и повысить выживаемость.
- Разработана целевая индивидуализированная терапия, дополнительно к стандартной интенсивной терапии новорожденных детей, которая позволяет увеличить выживаемость в группе детей с ПОН.

Достигнутые результаты, рекомендуется использовать с целью уточнения диагноза ПОН и прогноза выживаемости в отделениях неонатальной реанимации, а так же с целью разработки индивидуализированных схем лечения данных пациентов на основе оптимизации доставки кислорода на фоне целевых параметров сатурации гемоглобина кислородом (целевая индивидуализированная терапия) и оценки готовности к отлучению от ИВЛ.

Кроме того, перспективным является поиск новых критериев трансфузии переносчиков кислорода, назначения, эскалации и деэскалации скорости инфузии кардиотоников, и назначения вольмической поддержки, которые считаются ключевыми точками интенсивной терапии терминальных состояний.

Данное исследование представляется довольно перспективным в виду определения критериев доставки кислорода у новорожденных перенесших терапевтическую гипотермию после асфиксии или кардиохирургических вмешательств, так как данный метод требует дальнейшего уточнения механизма действия и разработки целевой индивидуализированной терапии для этих групп новорожденных детей.

Также изучение доставки и потребления кислорода является интересным инструментом в определении критериев транспортабельности больных, что делает изучение оптимизации доставки кислорода актуальной темой дальнейших исследований в интенсивной терапии новорожденных детей.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска ПОН у новорожденных детей являются признаки, ассоциированные с тяжелой гипоксией плода, асфиксией новорожденного и врожденной инфекцией ToRCH генеза. Наиболее предикативными факторами риска летального исхода на первом году жизни являются признаки дисфункции синусового узла и интервал $|QT|c > 410$ мс.
2. Разработана четырех – ступенчатая диагностическая система верификации ПОН, включающая на первой ступени пороговые значения индекса доставки кислорода, ударного и сердечного индексов, выявляемых неинвазивными методами, на второй ступени – мониторинг продуктов ПОЛ в лаважном содержимом, на третьей ступени – данные холтеровского мониторирования и на четвертой ступени – шкала тяжести состояния SNAP-PE. Пороговые показатели данной системы обладают высокой диагностической значимостью и предикативной ценностью в отношении прогноза выживания до года.
3. У выживших новорожденных с ПОН на фоне значимого нарастания ударного и сердечного индексов, IDO_2 в динамике статистически значимо увеличивается с 633 до 727 мл/мин/м², $p < 0,05$ (тест Вилкоксона). У детей без ПОН показатели гемодинамики и доставки кислорода (с 915 до 912 мл/мин/м²) значимо преобладают над детьми группы ПОН, $p < 0,017$ (тест Манна – Уитни), но изменения в динамике не значимые. У умерших детей динамика IDO_2 статистически не значимая (520 – 448 мл/мин/м²), $p > 0,05$ (тест Вилкоксона).
4. Оценка уровня продуктов ПОЛ в лаважной жидкости трахеобронхиального дерева новорожденных детей с ПОН показала их низкую устойчивость к оксидативному стрессу по критериям содержания ранних, промежуточных и поздних продуктов липопероксидации на фоне традиционной интенсивной терапии по сравнению с новорожденными без ПОН, и значимое повышение устойчивости на фоне целевой индивидуализированной терапии.
5. Вероятность дожития до года новорожденных детей с ПОН составила 0,71. Самая низкая выживаемость отмечается у недоношенных новорожденных детей, гестационного возраста 26-27 недель, вероятность дожития до года у которых составила 0,57. Наибольший риск развития летальных исходов отмечается в первые 2 месяца жизни. На фоне целевой индивидуализированной терапии выживаемость значимо повышается до 0,92.
6. Для детей с ПОН характерно пролонгирование периода ИВЛ. Изучение процесса отлучения новорожденных детей от ИВЛ показало полезность оценки готовности к отлучению, включающего индекс доставки кислорода ≥ 583 мл/м² в минуту, соотношение $PaO_2/FiO_2 \geq 400$ и оценку церебральных поражений по

модифицированной шкале Томпсона ≤ 2 баллов, что способствует снижению летальности и частоты реинтубаций.

7. Применение целевой индивидуализированной терапии способствует оптимизации доставки кислорода, что приводит к снижению частоты реинтубаций на фоне улучшения центральной гемодинамики и функций ЦНС, и увеличению выживаемости среди детей, перенесших ПОН в неонатальном периоде, до возраста одного года.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уточнения диагноза ПОН у новорожденных детей, с дисфункциями 2-х и более органов и систем, использовать 4-х ступенчатую диагностическую систему верификации ПОН, включающую на первой ступени пороговые значения индекса доставки кислорода, ударного и сердечного индексов, выявляемого неинвазивными методами. На второй ступени – мониторинг продуктов ПОЛ в лаважном содержимом спектрофотометрическим методом. На третьей ступени – проведение холтеровского кардиомониторирования. На четвертой ступени – оценку тяжести по шкале SNAP-PE. Одновременно оценивается риск летального исхода и прогноз выживания до возраста одного года.

2. Рекомендуются использовать разработанную компьютерную программу расчета IDO_2 в организме человека, которая позволяет, используя данные текущего мониторинга компонентов DO_2 (ЧСС, концентрация гемоглобина, SpO_2 , конечно систолический и конечно диастолический размер левого желудочка, площадь поверхности тела) рассчитать УИ, СИ и IDO_2 .

3. В комплексе терапии ПОН у новорожденных детей использовать ЦИТ в качестве патогенетической терапии при условии предварительной коррекции гемодинамических и метаболических отклонений. Для этого устанавливаются границы параметров SpO_2 на уровне 88%-92% в опции AutoFIO₂ аппарата ИВЛ, тревоги устанавливаются на границах 85%-95% на пульсоксиметрическом мониторе, при FIO₂=21% верхняя граница убирается.

Проводится мониторинг IDO_2 . Если значение IDO_2 оказывается ниже 583 мл/м² в минуту, то следует проводить оптимизацию доставки кислорода в зависимости от того, какой компонент доставки кислорода страдает.

С помощью компьютерной программы расчета IDO_2 в организме человека определить желаемые (целевые) индивидуальные уровни компонентов доставки кислорода (SpO_2 , ЧСС, концентрацию Hb) необходимые для коррекции IDO_2 выше 583 мл/м² в минуту.

Респираторный компонент (SpO_2) регулируется путем манипуляции с давлением в дыхательных путях. В случае достижения предельных значений РЕЕР-7 см.водн.ст. и PIP-26 см.водн.ст. респираторный компонент оптимизируется манипулированием с FIO₂, поднимая его выше 30%, если SpO_2 все еще нуждается в коррекции.

Гемодинамический компонент доставки кислорода регулируется путем использования кардиотонических препаратов, обладающих хронотропной активностью, например дофамин в дозе 5 мкг/кг в минуту и более или добутрекс в дозе 7,5 мкг/кг в минуту и более с эскалацией скорости введения на 2 мкг/кг в минуту, а при достижении скорости введения 20 мкг/кг в минуту производится ротация на адреналин с начальной скоростью 0,01 мкг/кг в минуту с эскалацией скорости введения на 0,01 мкг/кг в минуту. Максимально возможные показатели при оптимизации гемодинамического компонента составляют: ЧСС – 178 уд. в минуту, АД

(верхняя граница 95% интервала достоверности для данного гестационного возраста и дня постнатальной жизни или среднее АД 70 мм.рт.ст. и выше. В случае, если оптимизация ЧСС не достигла максимального значения, а развилась артериальная гипертензия, то необходимо подумать об адекватности седации, обезболивания и миорелаксации. Провести дифференциальную диагностику артериальной гипертензии и устранить причину, если таковая выявляется. Подобрать кардитонический препарат с преобладанием хронотропной активности над вазопрессорной, например добутрекс. При достижении максимально возможных параметров, проводить оптимизацию за счет других компонентов доставки кислорода. Гемический компонент (концентрация Hb) доставки кислорода регулируется путем трансфузий переносчиков кислорода (эритроцитарная масса или эритроцитарная взвесь) в дозе, которая необходима для достижения индивидуального целевого (желаемого) уровня концентрации гемоглобина крови, если эта доза равна 5 мл/кг и более. О показаниях для трансфузии с целью оптимизации доставки кислорода следует задуматься если $IDO_2 < 583 \text{ мл/м}^2$ в минуту при максимальной сатурации 95% и СИ равном или выше $4,3 \text{ л/м}^2$ в минуту при гематокрите менее 0,4. Если максимальный уровень гематокрита равен 0,58, то от проведения гемотрансфузии следует воздержаться с целью профилактики полицитемии, а оптимизацию проводить за счет других компонентов доставки кислорода.

Основной целью ЦИТ должно быть обеспечение адекватной доставки кислорода ($IDO_2 > 583 \text{ мл/м}^2$ в минуту) на фоне сохранения максимально возможных мягких параметров ИВЛ.

4. При разработке процедуры отлучения от ИВЛ новорожденного ребенка с ПОН следует отказаться от стратегии «агрессивного отлучения» и проводить процедуру по протоколу. Отлучение от ИВЛ проводится в несколько стадий: первая - восстановление ауторегуляции дыхания, вторая - подготовка к отлучению, третья - оценка способности к спонтанному дыханию и четвертая - экстубация. О восстановлении ауторегуляции свидетельствует появление и учащение самостоятельных вдохов пациентом до 70% всех вдохов, снижение МАР до 7 и менее см.водн.ст., и снижение FIO_2 менее 30%. Решение о начале отлучения принимать на основании следующих признаков готовности к отлучению, которые оценивают в период подготовки к отлучению:

- (а) адекватная оксигенация ($SpO_2 \geq 90$; $PaO_2/FiO_2 \geq 400$), адекватная легочная функция, отсутствие значительного респираторного ацидоза, пузырьковый тест – крупные пузырьки размером 30 – 40 мкм или положительный “click” – тест;
- (б) клинических данных - наличия адекватного кашля, отсутствия избыточной секреции бронхов, разрешения острой фазы заболевания, по поводу которого пациент был zaintубирован;
- (с) данных объективного исследования - стабильное состояние, стабильная гемодинамика, стабильное состояние метаболизма, $IDO_2 \geq 583 \text{ мл/м}^2$ в минуту;
- (д) состояние ЦНС – по модифицированной шкале Томпсона ≤ 2 баллов, отсутствие седативных препаратов.

При наличии данных признаков проводится тест на спонтанное дыхание, ребенок переводится в режим спонтанного дыхания с поддержкой давлением или CPAP/PSV. Тест считается положительным, если в течение некоторого времени, от 40 минут до нескольких часов, признаки готовности к отлучению сохраняются. После чего проводится процедура экстубации. Далее может понадобиться режим NCPAP или

другой метод неинвазивной респираторной поддержки, например высокопоточная назальная респираторная поддержка (HFNC).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК

1. Миночкин, П.И. Шкала SNAP-PE и синдром полиорганной недостаточности у новорожденных детей [Текст]/ П. И. Миночкин, Д. К. Волосников, О. В. Лапин, Д. А. Суровцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008 –Том 53, №1. – С.23-27.
2. Волчегорский, И.А. Исследование эффективности эмоксипина в лечении полиорганной недостаточности у новорожденных [Текст]/И.А. Волчегорский, П.И. Миночкин, Д.К.Волосников.// Экспериментальная и клиническая фармакология – 2010 – Том 73, № 9. – С.34 – 38.
3. Миночкин, П.И. Опыт применения эмоксипина в комплексном лечении полиорганной недостаточности у новорожденных детей [Текст]/ П.И. Миночкин, И. А. Волчегорский, Д. К. Волосников, А. Р. Сабитов// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011 – Том 90, №4. – С.98 - 103
4. Миночкин, П.И. Результаты холтеровского мониторирования новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Текст]/ П.И. Миночкин, Д.К. Волосников, В.А. Миронов // Детские болезни сердца и сосудов. – 2012 - №1. – С.58 – 62.
5. Миночкин, П.И. Неинвазивный мониторинг гемодинамики у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Текст]/ П.И. Миночкин, Д.К. Волосников, Г.Н. Киреева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - №3. – С.12-16.
6. Миночкин, П.И. Изучение особенностей ЭКГ у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Текст]/ П.И. Миночкин, Д.К. Волосников // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. - №2. – С.69. – 70.
7. Миночкин, П.И. Изучение некоторых гемодинамических параметров у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Текст]/ П.И. Миночкин, Д.К. Волосников // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. - №2. – С.44 – 45.
8. Серебрякова, Е.Н. Показатели транспорта кислорода у новорожденных с полиорганной недостаточностью [Текст]/ Е.Н. Серебрякова, П.И. Миночкин, Д.К. Волосников, А.Ф. Черепко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. - №1. – С.13-17.
9. Миночкин, П.И. Факторы риска полиорганной недостаточности у новорожденных детей [Электронный ресурс]/ П.И. Миночкин, Д.К. Волосников // Медицина и образование в Сибири. Сетевое научное издание НГМУ. – 2013. - № 3
10. Миночкин, П.И. Изучение процесса отлучения от ИВЛ новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Электронный ресурс]/ П.И. Миночкин, Д.К. Волосников // Медицина и образование в Сибири. Сетевое научное издание НГМУ. – 2013. - № 4.
11. Миночкин, П.И. Прединдикторная информативность продуктов липопероксидации у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Электронный

ресурс]/ П.И. Миночкин, И.А. Волчегорский, Д.К. Волосников // Медицина и образование в Сибири. Сетевое научное издание НГМУ. – 2013. - № 4.

12. Миночкин, П.И. Диагностика и прогноз полиорганной недостаточности и летального исхода у новорожденных детей [Текст]/П.И. Миночкин, И.А. Волчегорский, Д.К. Волосников// Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Том 5, № 4. – С.85 – 90.
13. Миночкин, П.И. Изучение выживаемости новорожденных детей с полиорганной недостаточностью методом множительных оценок Каплана-Мейера [Текст]/П.И. Миночкин, Д.К. Волосников, В.А. Просеков, и др.//Вестник уральской медицинской академической науки. – 2013. - №4. – С.117 – 119.
14. Серебрякова, Е. Роль оксидативного стресса в патогенезе полиорганной недостаточности у новорожденных [Текст]/Е. Серебрякова, П. Миночкин, Д. Волосников//Врач. – 2014. - №2. – С.64 – 66.
15. Миночкин, П.И. Персонализация интенсивной терапии полиорганной недостаточности у новорожденных [Текст]/П.И. Миночкин//Российский вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Том VII, №3. – С.75 – 80.

Авторские свидетельства, дипломы, патенты, монографии

1. Миночкин, П.И. Полиорганная недостаточность у новорожденных детей [Текст]/П.И.Миночкин. Raleigh, North Carolina, USA: Lulu Press, 2015. - 159 p.
2. Программа расчета доставки кислорода в организме человека: свидетельство об отраслевой регистрации разработки № 9616/П.И. Миночкин. – Зарегистрирована в Отраслевом фонде алгоритмов и программ 18.12.2007.
3. Пат. Российская Федерация. Способ определения готовности новорожденных детей с полиорганной недостаточностью к отлучению от ИВЛ/П.И. Миночкин (РФ). - № 2556576; заявл. 29.05.2014; опубл. 10.07.2015, Бюл. № -19.

Статьи в сборниках и научных журналах, не входящих в список ВАК

1. Миночкин, П.И. Продукты перекисного окисления липидов в лаважной жидкости новорожденных детей с респираторным дистресс синдромом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности [Текст]/ П.И. Миночкин, И.А. Волчегорский, Д.К. Волосников, О.В. Лапин, Э.Н. Корабельникова, Е.Ю. Бычкова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты оказания стационарной медицинской помощи детям, новые технологии специализированной медицинской помощи. Роль стационарных детских учреждений в выполнении федеральных программ». - Уфа, 2007. – С.170 – 171.
2. Миночкин, П.И. Программа расчета доставки кислорода в организме человека[Текст]/ П.И. Миночкин// Инновации в науке и образовании. – 2007. - №12. – С.14.
3. Minochkin, P. Diene conjugates in bronchoalveolar lavage fluid at severe neonatal ARDS [Text]/ P. Minochkin, I. Volchegorskij, D. Volosnikoff // European Respiratory Society Annual Congress. – Stocholm, 2007. - Abstract Number: P2334.
4. Миночкин, П.И. Программа расчета доставки кислорода в организме человека[Текст]/ П.И. Миночкин// Компьютерные учебные программы и инновации. – 2008. - №3. – С.147.

5. Minochkin, P. Diene conjugates in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of bronchopulmonary dysplasia in infant with RDS [Text]/ P. Minochkin, I. Volchegorskij // European Respiratory Society Annual Congress. - Berlin, 2008. - Abstract Number: 251024.
6. Миночкин, П.И. Продукты перекисного окисления липидов в лаважной жидкости новорожденных детей с синдромом полиорганной недостаточности [Текст]/ П.И. Миночкин, Д.К. Волосников // Сборник материалов XVI Съезда педиатров в России «Актуальные проблемы педиатрии». - Москва, 2009. – С.264 – 265.
7. Миночкин, П.И. Риск бронхолегочной дисплазии у новорожденных детей, перенесших синдром полиорганной недостаточности [Текст]/ П.И. Миночкин, Д.К. Волосников, О.В. Лапин, Н.Н. Такшеев // Сборник материалов XVI Съезда педиатров в России «Актуальные проблемы педиатрии». - Москва, 2009. – С.264.
8. Миночкин, П.И. ЭКГ-мониторинг новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Текст]/ П.И. Миночкин, Г.А. Глазырина, Д.К. Волосников, А.Р. Сабитов// Сборник материалов XIV Съезда педиатров в России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2010. – С. 555.
9. Миночкин, П.И. Лечение новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Текст]/ П.И. Миночкин // Сборник материалов XVI Съезда педиатров в России «Актуальные проблемы педиатрии». - Москва, 2010. – С.556.
10. Миночкин, П.И. Нарушения ритма сердца у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Текст]/ П.И. Миночкин, Г.А. Глазырина, Д.К. Волосников // Вестник аритмологии. - Приложение А, 2010. – С.358.
11. Миночкин, П.И. Результаты суточного кардиомониторирования у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Текст]/ П.И. Миночкин, Д.К. Волосников // Вопросы практической педиатрии. Материалы V Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество». - 2010 – Том 5, приложение №1. -С.50.
12. Миночкин, П.И. Изучение сердечного ритма у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью методом холтеровского мониторирования [Текст]/ П.И. Миночкин, Д.К. Волосников, В.А. Миронов, Г.А. Глазырина // Вестник Челябинской Областной Клинической Больницы. – 2010. – Том 11, №11. – С.80-81.
13. Серебрякова, Е.Н. Некоторые показатели транспорта кислорода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности [Текст]/ Е.Н. Серебрякова, П.И. Миночкин, Д.К. Волосников, О.Ф. Тарасова // Материалы V Всероссийского образовательного Конгресса Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии. – Москва, 2012. – С.113-115.
14. Миночкин, П.И. Выживаемость новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Текст]/П.И. Миночкин, Д.К. Волосников//Вестник СурГУ. – 2013. - № 15. – С.45 – 48.
15. Серебрякова, Е.Н. Предикторы летального исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности [Текст]/Е.Н. Серебрякова, П.И.

- Миночкин, Д.К. Волосников// Трудный пациент. – 2014. – Т.12, №8-9. – С. 36-38.
16. Серебрякова, Е.Н. Частота, вероятность и возможность прогнозирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности/ Е.Н. Серебрякова, П.И. Миночкин, Д.К. Волосников// Тезисы Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (9-11 декабря 2014г., Санкт-Петербург). – Москва : Изд-во журнала Status Praesens, 2014. – С. 32.
 17. Миночкин, П.И. Апробация дополнительных признаков оценки готовности к отлучению от искусственной вентиляции легких новорожденных детей с полиорганной недостаточностью/П.И. Миночкин//Вестник СУРГУ. Медицина. – 2017. - № 2. – С.23 – 26.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия
 ВП – врожденная пневмония
 ВПР – врожденные пороки развития
 ГВ – гестационный возраст
 Д - девочки
 ДИ – доверительный интервал 95%
 ДК – диен конъюгаты
 е.и.о. – единиц индекса окисления
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИО – индекс оксигенации
 КД и СТ – кетодиены и сопряженные триены
 КДО – конечно-диастолический объем
 КСО – конечно-систолический объем
 КФК - креатининфосфокиназа
 М - мальчики
 МАР – среднее давление в дыхательных путях
 НЖМВР – наджелудочковая миграция водителя ритма
 НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы
 НЭК – некротизирующий энтероколит
 ОР – относительный риск
 ПК – потребление кислорода
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 ПОН – полиорганная недостаточность
 ППТ – площадь поверхности тела
 РДСН – респираторный дистресс синдром новорожденных
 САМ – синдром аспирации мекония
 СВ – сердечный выброс
 СИ – сердечный индекс
 ТБД – трахеобронхиальное дерево
 ТСД – тест на спонтанное дыхание
 ТИТ – традиционная интенсивная терапия

ЦИТ – целевая индивидуализированная терапия

УИ – ударный индекс

УО – ударный объем

ШО – Шиффовы основания

ЭК – экстракция кислорода

Se – чувствительность

Sp – специфичность

PPV – положительная предикативная ценность

NPP – отрицательная предикативная ценность

Compl/kg – торакопульмональный комплайнс

IDO₂- индекс доставки кислорода

NTISS – неонатальная шкала степени терапевтического воздействия

PIP-PEEP – разность максимального давления на вдохе и давления выдоха

SNAP-PE – неонатальная шкала тяжести состояния

Ve/kg – объем выдоха в минуту