

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИНОЧКИН ПАВЕЛ ИВАНОВИЧ

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

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
д.м.н., профессор И.А.Волчегорский

ЧЕЛЯБИНСК - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Терминология.....	14
1.2 Распространенность полиорганной недостаточности среди новорожденных детей и выживаемость.....	17
1.3 Факторы риска.....	18
1.4 Клинические проявления полиорганной недостаточности у новорожденных.....	21
1.5 Объективная оценка степени тяжести состояния.....	22
1.6 Объективизация оценки органных поражений.....	23
1.6.1 Оценка церебральных поражений.....	23
1.6.2 Оценка поражения органов дыхания.....	24
1.6.3 Оценка поражения системы кровообращения.....	26
1.6.3.1 Эхокардиографическое исследование	27
1.6.4 Оценка почечных поражений.....	28
1.6.5 Оценка печеночных поражений.....	29
1.6.6 Оценка интестинальных поражений.....	31
1.6.7 Оценка системы гемостаза.....	31
1.6.8 Значение индекса доставки кислорода в оценке полиорганной недостаточности у новорожденных детей.....	33
1.7 Оксидативный статус.....	37
1.8 Лечение полиорганной недостаточности	39
1.8.1 Стратегия целевых параметров сатурации и оптимизация доставки кислорода	41
1.8.2 Отлучение от ИВЛ.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	47
2.1 План исследования и характеристика изучаемых групп новорожденных детей.....	47

2.2 Методы обследования.....	51
2.2.1 Клинические методы.....	51
2.2.2 Респираторный мониторинг.....	53
2.2.3 Пульсоксиметрия.....	54
2.2.4 Мониторинг доставки и экстракции кислорода.....	55
2.2.5 Биохимические исследования.....	56
2.2.6 Другие клинико-лабораторные методы.....	57
2.2.7 Кардиомониторирование.....	57
2.2.8 Методы лучевой диагностики.....	58
2.2.9 Микробиологические исследования.....	58
2.2.10 Рандомизация.....	59
2.2.11 Статистическая обработка.....	61
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	62
3.1 Распространенность полиорганной недостаточности и нозологическая структура.....	62
3.2 Частота ToRCH инфекций в изучаемой группе больных детей	65
3.3 Клиническая характеристика изучаемых групп новорожденных детей.....	69
3.3.1 Оценка церебральных поражений обследуемых детей	70
3.3.2 Респираторные расстройства.....	74
3.3.2.1 Респираторный мониторинг.....	76
3.3.3 Поражение системы кровообращения.....	81
3.3.3.1 Холтеровское кардиомониторирование.....	83
3.3.3.2 Неинвазивный мониторинг гемодинамики и доставки кислорода.....	90
3.3.4 Поражение органов мочевыведения.....	96
3.3.5 Интестинальные поражения.....	99
3.3.6 Геморрагические расстройства.....	101
3.3.7 Исследование клеточных элементов крови.....	103
3.3.8 Биохимические исследования.....	106
3.4 Изучение выживаемости у новорожденных детей с полиорганный недостаточностью.....	110

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УСТОЙЧИВОСТИ К ОКСИДАТИВНОМУ СТРЕССУ ПО КРИТЕРИЯМ СОДЕРЖАНИЯ ПРОДУКТОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНЫХ СМЫВАХ В ДИНАМИКЕ	117
ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	128
5.1 Факторы риска развития полиорганной недостаточности у новорожденных.....	128
5.2 Дополнительные диагностические критерии полиорганной недостаточности у новорожденных.....	137
5.3 Факторы риска летального исхода при полиорганной недостаточности у новорождённых.....	139
5.4 Прогностические критерии летального исхода.....	140
ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.	143
6.1 Особенности отлучения от ИВЛ.....	143
6.2 Критерии готовности к отлучению от ИВЛ.....	148
6.3 Целевая индивидуализированная терапия в комплексном лечении полиорганной недостаточности у новорожденных детей и её эффективность.....	151
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ.....	164
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	177
ВЫВОДЫ.....	188
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	190
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	191
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	194

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В последние годы, в области выхаживания новорожденных детей, достигнут значительный прогресс, связанный как с организацией помощи новорожденным детям, так и с внедрением современных, высокотехнологичных методов оказания помощи [23, 24, 25, 26, 28]. Но, несмотря на успехи современной неонатологии и интенсивной терапии летальность в отделениях неонатальной реанимации остается высокой [13, 167, 247]. Ежегодно умирает около 4 млн. новорожденных детей в мире, не достигнув 4-недельного возраста, из них 3 млн. умирает на первой неделе жизни [214]. Непосредственно после рождения в реанимационной помощи нуждаются до 1% новорожденных детей [167], в зависимости от гестационного возраста эта цифра может значительно варьировать, однако в реанимационные отделения поступают приблизительно от 10% до 15% от всех живорожденных детей [247].

На современном этапе развития медицины основной причиной гибели новорожденных детей, независимо от нозологической единицы, в отделениях реанимации и интенсивной терапии является полиорганская недостаточность (ПОН) [1, 3, 50, 89, 126, 141, 206, 235, 252, 261]. В случае выживания, последствия перенесенной ПОН обуславливают неблагоприятные исходы в постнеонатальном периоде [11, 14, 15, 16, 17, 19, 24, 51, 53, 56, 87, 219].

К сожалению, существует немного литературных данных по этому вопросу, а имеющаяся литература носит противоречивый характер [76, 106]. Большинство авторов рассматривают ПОН как простое сложение синдромов органных или системных поражений, или дисфункций [4, 12, 47, 48, 52, 54, 61, 65, 66, 89, 103, 113, 230]. В неонатологии такой подход не может быть приемлемым, так как неонатальный период сопровождается рядом хорошо изученных транзиторных состояний [74, 95, 107, 108, 109, 110, 111, 167], которые могут имитировать органные дисфункции. Часто возникает смешение понятий органной дисфункции и органной недостаточности [115, 152, 173, 186]. Однако, при разработке стратегий оказания помощи, следует дифференцировать эти понятия [47].

Критерии органных дисфункций и органных поражений часто не дифференцируются [239], а соответственно распознавание ПОН и адекватный мониторинг производится несвоевременно, что не позволяет вовремя проводить высоко инвазивные, эффективные лечебные мероприятия и совершенствовать тактику ведения больных [171]. А гипердиагностика, наоборот приводит к необоснованному использованию высоко инвазивного лечения, подвергая избыточному риску новорожденных детей в отделениях неонатальной реанимации, что делает интенсивную терапию опасной для больного [194].

Отсутствует система адекватной формализации состояния больных с ПОН. Недостаточно разработаны диагностические шкалы и шкалы оценки тяжести состояния, отсутствует информация о ROC анализе используемых шкал в отношении ПОН в неонатологии. Не разработано четкого протокола, направленного на своевременную диагностику, непрерывный мониторинг, прогноз и принятие решений на основе оценки возможных рисков и преимуществ той или иной терапевтической стратегии.

На современном этапе развития медицины известно, что в развитии многих тяжелых заболеваний, способных осложниться ПОН у новорожденных детей, играет роль оксидативный стресс [125, 158, 200, 251, 229]. Однако точных методов мониторинга продуктов липопероксидации у новорожденных детей не разработано [156, 229].

Попытки снизить риск кислородотоксичности [251], путем внедрения стратегии целевых параметров сатурации привели к увеличению летальности среди новорожденных детей групп риска [246]. 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 и патогенеза ПОН, роли перекисного окисления липидов и доставки кислорода в развитии полиорганной недостаточности [61, 62, 213, 239]. 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 [47, 187] затрагивают лишь отдельные аспекты проблемы и не позволяют сформировать системного представления о предмете исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты интенсивной терапии новорожденных детей с полиоргантой недостаточностью путем оптимизации диагностики и коррекции лечебно-тактических действий на основе повышения устойчивости к оксидативному стрессу и оптимизации доставки кислорода.

Задачи исследования:

1. Исследовать факторы риска и разработать дополнительные диагностические критерии полиорганной недостаточности и прогностические критерии летального исхода у новорожденных детей до возраста одного года.
2. Изучить динамику индекса доставки кислорода при полиорганной недостаточности у новорожденных детей.
3. Провести сравнительный анализ устойчивости к оксидативному стрессу по критериям содержания продуктов липопероксидации в трахеобронхиальных смывах в динамике при полиорганной недостаточности и без нее, на фоне

проводимого лечения.

4. Исследовать выживаемость детей с полиорганной недостаточностью до возраста одного года.
5. Изучить особенности отлучения от искусственной вентиляции легких (ИВЛ) новорожденных детей с полиорганной недостаточностью.
6. Разработать и провести исследование клинической эффективности целевой индивидуализированной терапии (ЦИТ) в комплексном лечении полиорганной недостаточности.

Научная новизна работы

Было продемонстрировано, что соблюдение целевых параметров сатурации с одновременной оптимизацией доставки кислорода приводит к повышению устойчивости организма к оксидативному стрессу у новорожденных детей с ПОН с увеличением выживаемости в течение первого года жизни.

Впервые показано, что ПОН у новорожденных детей сопровождается дисфункцией синусового узла, нарушениями ритма и проводимости, процессов реполяризации, что приводит к брадикардии и снижению сердечного индекса (СИ) и индекса доставки кислорода (IDO_2).

Для оценки функциональной активность ЦНС у новорожденных с ПОН автором модифицирована шкала Томпсона.

Определены пороговые критерии развития ПОН у новорожденных детей на основе холтеровского мониторирования, респираторного мониторинга, показателей гемодинамики и доставки кислорода.

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

Установлено, что метод «агрессивного отлучения» от ИВЛ, рекомендуемый в неонатологии для лечения РДСН [244], непригоден для ведения детей с ПОН. Предложен новый способ оценки готовности новорожденных с ПОН к отлучению от ИВЛ. Разработана целевая индивидуализированная терапия, включающая оптимизацию респираторного компонента за счет параметров ИВЛ,

гемодинамического компонента за счет титрования кардиотоников, гемического компонента, за счет трансфузии переносчиков кислорода.

Практическая значимость работы

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 ПОН, 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. С целью профилактики ПОН у новорожденных детей следует бороться за исключение факторов риска в популяции беременных женщин.
3. Модифицирован протокол отлучения от ИВЛ новорожденных детей с ПОН, в который был включен способ определения готовности новорожденных детей с полиорганной недостаточностью 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 $\text{IDO}_2 > 583 \text{ мл}/\text{м}^2$ в минуту, $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 \geq 4$, оценка ЦНС по модифицированной шкале Томпсона ≤ 2 баллов.
4. Создана 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. 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 коньюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, и оснований Шиффа соответственно, в жидкости омывающей бронхи без использования препаратов из группы антиоксидантов.

Внедрение в практику результатов работы

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ Минздрава России» г. Челябинска. Четырех этапная диагностика ПОН у новорожденных детей, включающая оценку IDO_2 на первом этапе, мониторинг продуктов пероксидации в лаважном содержимом ТБД на втором этапе, холтеровский мониторинг на третьем этапе и оценку по шкале SNAP-РЕна четвертом этапе внедрена в практику отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Челябинской областной детской клинической больницы (г. Челябинск), отделения новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «Областная клиническая больница №2» (г. Челябинск), отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей БУ ХМАО – Югры «Нижневартовский перинатальный центр» (г. Нижневартовск), отделения анестезиологии и реанимации БУ «Нижневартовская окружная клиническая

детская больница» (г. Нижневартовск). Так же внедрены в практику работы указанных выше лечебных учреждений предложенный метод оценки готовности к отлучению от ИВЛ новорожденных детей с ПОН и ЦИТ.

ОСНОВНЫЕ 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 ассоциирована с гипоксической кардиопатией, дисфункцией синусового узла и нарушениями ритма и проводимости по брадисистолическому типу.
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.

Личный вклад 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%.

Апробация диссертационного исследования

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).

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 № 3 от 25.11.2005 г. Изменение формулировки темы диссертации утверждено решением ученого совета, протокол № 11 от 16.06.2017 г.

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Критические состояния у детей в различные возрастные периоды» (№ государственной регистрации 0120.0511647). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Терминология

ПОН еще недавно определялась как комплекс клинико-биохимических проявлений [63], характеризующийся метаболическими изменениями [37, 63] – синдромом гиперметаболизма [62] и недостаточностью [63] или выраженным угнетением двух и более жизненно важных органов или систем [1, 2, 3, 61, 62, 63], подчеркивая терминальный характер критического состояния, пролонгированного современными средствами интенсивной терапии [63]. Таким образом, ПОН рассматривается как нарушение функции органов в остром периоде заболевания, при котором поддержание гомеостаза становится невозможным без замещения функции хотя бы одного органа [47]. В связи с этим, в последнее время понимание термина «Полиорганная недостаточность» (ПОН) приобрело новое значение [97]. ПОН стали рассматривать не как простое суммирование давно известных синдромов органных дисфункций, а принципиально новый вид патологии, ранее в медицине не встречавшийся и появившийся исключительно в связи с внедрением технологий искусственного замещения функций органов [47]. Термин «ПОН» означает изменение основного жизнью обеспечивающего процесса - энергопродукции [159, 167] в тканях всех органов и систем, в результате агрессивного воздействия и пост агрессивных реакций на организм любой природы [10, 197], приводящее к развитию критического состояния [8, 27, 42, 47, 65, 113, 186, 188, 197, 222], с временным преобладанием той или иной органной недостаточности: легочной, сердечнососудистой, неврологической, почечной, интестинальной и т.д. [1, 2, 47]. Энергопродукция во всех органах и системах, очевидно, страдает в результате нарушения всеобъемлющего процесса в организме, имеющего отношение к механизмам доставки субстратов и синтеза АТФ [159]. Таким физиологическим процессом является доставка кислорода, поэтому страдают все органы и системы [167].

Таким образом, при критическом состоянии поражаются все системы организма одновременно, а преобладание ведущего синдрома может быть связано с тем, что эта система изначально была повреждена в результате предшествующего патологического процесса [47]. Кроме того, мультиорганская недостаточность, при общем равном воздействии патологических, высокоагрессивных факторов может проявляться различным образом, недостаточность одних систем выглядит более очевидной, чем других, иногда поврежденных даже в большей степени [47]. Например, дыхательная недостаточность более очевидна в виду наличия тахипноэ, ретракций грудной клетки, стонущего дыхания и цианоза [22, 73] чем синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [10, 47, 49, 52, 120, 150], иммунодефицит и некоторые другие постоянные атрибуты ПОН [47]. Гиповолемия быстрее проявится бледностью и тахикардией, чем тубулярный некроз почек отеками, олигоанурией и нарастанием шлаков крови [47, 258].

Таким образом, при ПОН возникает ряд клинических несоответствий. Орган, пострадавший в наибольшей степени, может оказаться вторично вовлеченным в патологический процесс. Примером может послужить развитие РДС у новорожденного ребенка с постгеморрагической гиповолемией [258] или поражение почек при сепсисе [10]. Клиническая картина некоторых состояний не подтверждается морфологическими находками, например, часто клиническая картина сепсиса наблюдается без первичного очага и вторичных поражений [6, 18, 68], бактериемия, иногда, не сопровождается клиническими проявлениями и не имеет первичного очага [47, 90]. Таких клинических несоответствий на самом деле может оказаться множество [47]. Таким образом, представления о ПОН как о состоянии с последовательным вовлечением органов в патологический процесс [262], не соответствует наблюдающейся клинической картине, а является следствием лишь поверхностного взгляда на больного [47].

Наряду с термином ПОН в клинической практике используется термин «Полиорганская дисфункция» (ПОД) [47, 126]. Любое критическое состояние, имеет некоторую периодичность процесса, характерной чертой которой является

преодоление определенного функционального порога органа или органной системы, за которой следует терапевтическое замещение пострадавшей системы организма [47], в противном случае развивается летальный исход.

Таким образом, под термином ПОД следует понимать критическое состояние организма в периоде некоторой функциональной неполноценности, но пред пороговым для ПОН состоянием [47]. То есть ПОД – это состояние, предшествующее ПОН [47]. На стадии ПОД своевременное и рациональное вмешательство может предотвратить развитие ПОН и соответственно искусственное замещение функции органа [47]. Коррекция функциональной неполноценности должна проводиться на фоне устранения причины развития ПОН [148].

Слабым звеном данного подхода является отсутствие четкой границы между ПОД и ПОН. В результате существует опасность слишком позднего перевода на искусственное замещение функции органа, что ассоциируется с неблагоприятным исходом, или слишком раннего, что может являться причиной гиперинвазивности и ятрогении.

Однако в последние годы, в технологиях замещения функций некоторых органов совершен значительный прогресс в области безопасности применяемых методик для пациентов [151, 259]. В частности развитие методов вспомогательной и неинвазивной ИВЛ [151, 222, 209, 259]. Данные технологии привели к снижению рисков их применения [151, 259]. Некоторые виды неинвазивной респираторной поддержки, например, назальная ВЧ – ИВЛ, позволяют даже избежать применение инвазивной ИВЛ [259]. Таким образом, неопределенность на границе ПОД – ПОН может компенсироваться совершенствованием терапевтических методов.

Тем не менее, проблема диагностики ПОН остается. Решение данной проблемы кроется в определении данного состояния как клинико-биохимический комплекс [63]. То есть, возможно, для уточнения диагноза ПОН необходимы дополнительные диагностические лабораторные критерии, отражающие дефицит

доставки кислорода, энергопродукции и отклонения в оксидо-редуктивном дисбалансе во всем организме.

Попытки классификации ПОН были основаны на первичности поражения тех или иных органов [54]. Классическая ПОН развивается в результате первичного отказа органов сердечнососудистой системы, например, шок любой этиологии [54]. Нисходящая ПОН развивается в результате первичного отказа ЦНС [54], например, тяжелая церебральная ишемия [38] в результате асфиксии при рождении. Восходящая ПОН в результате поражения ЖКТ и/или почек [54], например, некротизирующий энтероколит (НЭК) или двусторонняя аплазия почек, и легочная в случаях, когда первопричина гипоксии связана с непосредственным поражением ткани легких, и как следствие, нарушение их метаболических, газообменных функций [54]. Подобная классификация более простая в отличие от теории последовательного вовлечения органов, которая может включать огромное количество вариантов течения, которые увеличиваются по мере увеличения количества органных систем, например, при вовлечении 4 органов, число вариантов развития подобной ПОН равно $4^4=256$ вариантов. А учитывая клинические несоответствия [47], вряд ли можно достоверно говорить о клинической релевантности такого подхода.

Таким образом, критериями ПОН у новорожденных детей в настоящее время, считаются наличие одновременной недостаточности двух и более витальных органов или систем организма, независимо от причины, с временным преобладанием симптомов несостоятельности той или иной системы: респираторной, циркуляторной, мочевыделительной и т.п. [2, 89, 206, 235, 252, 262].

1.2 Распространенность полиорганной недостаточности среди новорожденных детей и выживаемость

По данным зарубежной литературы у детей ПОД развивается в результате последовательного вовлечения органов только в 10% случаев, в 90% случаев имеет место дисфункции всех органов и систем [198], из всех детей,

поступающих в детское отделение интенсивной терапии у 10,6% развиваются персистирующие полиорганные дисфункции [198].

Выживаемость у детей с персистирующими полиорганными дисфункциями составляет 64% [198], при этом проспективный период не указан.

Частота ПОН среди новорожденных детей, доставляемых в ОРИТ, по данным Российских авторов, составляет 4,3%, летальность среди них составила 1 из 14, среди умерших новорожденных частота ПОН составляет 57,2% среди мальчиков и 43,2% среди девочек [89]. В структуре ПОН основная доля принадлежит сепсису 57,1% и РДСН 28,6% [89].

Тем не менее, по данным зарубежных авторов, ПОД встречаются чаще у новорожденных детей, чем у детей более старшего возраста. Летальность среди всех новорожденных составляет 4%, а среди недоношенных 14,6% [133].

Выживаемость новорожденных с ПОН в течение 1-2-3 лет в отечественной и мировой литературе не представлена.

Таким образом, следует заключить, что при развитии критического состояния у детей имеет место тенденция к поражению всех органов и систем, что соответствует выводам Жданова Г.Г. и Зильбера А.П. (2007) [47] и подтверждается зарубежными учеными [166]. Выживаемость при этом составляет 64% [198]. Среди умерших новорожденных, детей с ПОН встречается почти в половине случаев, что указывает на значительную роль данного синдрома в танатогенезе. Из-за различий в критериях синдромов ПОД и ПОН, распространенность ПОН, до сих пор, следует считать не изученной.

1.3 Факторы риска

Ряд состояний у новорожденных детей могут представлять риск для развития ПОН. Прежде всего, это недоношенность и задержка внутриутробного роста и развития плода (ЗВУР), так как эти два состояния являются факторами риска заболеваний, часто требующих вмешательств по поддержанию функций органов - это РДСН, асфиксия, родовая травма, массивные ВЖК, генерализованные инфекции, например, врожденные инфекции из группы ToRCH

комплекса – вирусы простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), хламидиоз, госпитальная инфекция – грамм негативная флора, коклюш и т.д. [167]. Так же недоношенность и ЗВУР, часто сопровождаются отягощающими антенатальными факторами, такими как острая гипоксия плода, нередко развивающаяся на фоне хронической, внутриутробной инфекции, а также постнатальными отягощающими факторами – холодовой стресс, гипотермия или перегревание [167, 262], неадекватный уход и питание новорожденных [118], госпитальная инфекция [166]. Кроме того, факторами риска являются врожденные пороки развития, среди которых лидирующими являются врожденные пороки сердца, легких, головного мозга, желудочно-кишечного тракта, почек или множественные комбинированные врожденные пороки, такие как VATER или VACTERL ассоциации и т.д. [167]. Из гематологических расстройств следует выделить эритроцитарные расстройства [92, 114], чаще это посттрансфузионные осложнения [92, 114, 174], транзиторный аномальный миелопоэз [191], гемофагоцитарный лимфгистиоцитоз [252].

Изучение ПОН у детей началось с работы Nelson R. (1982) [213], посвященной ПОН у новорожденных детей перенесших неонатальную асфиксию. Современные критерии асфиксии новорожденных (согласно Американской ассоциации педиатрии) включают следующие признаки: (а) глубокий метаболический или смешанный ацидоз в пуповинной крови ($\text{pH} \leq 7,0$), (б) оценка по Апгар 0-3 баллов через 5 минут после рождения и более, (с) неонатальные неврологические последствия (кома, судороги, гипотония), (д) множественные органные повреждения (почек, легких, печени, сердца, кишечника) [167]. Как видно из перечисленных критериев, множественные органные повреждения являются составной частью определения асфиксии новорожденных, что предполагает риск развития постасфиксической ПОН, зависящей от степени этих мультиорганных повреждений. О чем свидетельствуют данные литературы [235], что позволяет назвать асфиксию одним из главных факторов риска ПОН у новорожденных детей [203].

Инфекционно-септические процессы считаются важнейшими рисками развития ПОН [90, 238]. Сепсис новорожденных традиционно подразделяют на три разновидности: сепсис раннего начала, сепсис позднего начала и сепсис очень позднего начала [167]. Распространенность сепсиса среди всех групп новорожденных детей составляет 1-8 случаев на 1000 живорожденных [167]. Среди недоношенных новорожденных 1 случай на 250. Среди детей с ЭНМТ - 50% [167].

Этиологическая структура сепсиса раннего начала на 45% состоит из стрептококков группы В [167].

Этиологические агенты сепсиса позднего начала на 48% состоят из коагулазо негативных стафилококков [167].

Следует отметить, что стрептококковые пневмонии и сепсисы мало чем отличаются от РДСН с начала заболевания, поэтому дети выхаживаются как с РДСН [167] и им практикуются попытки «агрессивной» экстубации, после чего следуют реинтубации, проводят курсы стероидной профилактики БЛД, что неблагоприятно сказывается на течении заболевания ассоциированным с неблагоприятным исходом.

Обычно, 90% детей с сепсисом раннего начала заболевают в первые 48 часов жизни и 10% в период времени от 48 часов до 6 суток жизни [90]. Нозокомиальные вирусные инфекции в отделениях неонатальной реанимации являются одной из наиболее важных причин заболеваемости, длительной госпитализации и смертности среди новорожденных детей. Выявлено 5 наиболее частых вирусных инфекций среди новорожденных этой группы – это ротавирусная инфекция (23,4%), РС вирусная (17,2%), энтеровирусная (15,6%), вирус гепатита А (10,9%) и аденоовирус (9,4%) [147].

Таким образом, по данным литературы, факторами риска развития ПОН можно считать недоношенность, внутриутробную гипоксию, асфиксию, РДС, внутриутробные инфекции группы ToRCH, сепсис, критические врожденные пороки развития жизненно важных органов, родовые травмы, нозокомиальные

инфекции и отдельные состояния, например, тимический статус новорожденного [8, 10, 50, 67, 70, 74].

1.4 Клинические проявления полиорганной недостаточности у новорожденных

Клинические проявления ПОН независимо от нозологической принадлежности имеют сходные черты [12, 58]. На первый план, с начала, выходят явные органные дисфункции, и клиника ПОН очень тесно сопряжена с характером оказания помощи, то есть с респираторной поддержкой, назначением кардиотоников, трансфузией кислородных переносчиков, хирургическими операциями и т.д. [74, 90, 206]. О синдроме ПОН возникают подозрения при начале терапии направленной на замещение функции жизненно важного органа [47]. Существуют критерии органной недостаточности, являющиеся показанием для начала органо-замещающей терапии [167, 206]. Однако в клинической практике органо-замещающую терапию предпочитают начинать не тогда, когда уже имеется недостаточность органа, а еще на стадии прогрессирующей органной дисфункции, предшествующей органной недостаточности, чтобы предотвратить развитие ПОН [47, 206]. При этом следует учитывать, что мононедостаточность – это иллюзия [47]. При критическом состоянии все органы и системы повреждаются одновременно [47]. Связано это с тем, что резко меняется доставка и содержание кислорода в тканях организма [112] и поэтому, прежде всего, страдает основной жизнь обеспечивающий процесс во всех клетках организма – энергопродукция [101, 107, 159, 167, 171, 179]. Временное преобладание одной органной недостаточности может быть связано с тем, что она в большей степени повреждается в результате нозологии или при равном повреждении всех систем их недостаточность различным образом проявляется внешними симптомами [47]. Принято считать, что ПОН формируется в два этапа [47]. На первом этапе, этапе ПОД, первыми теряют функциональную адекватность органы более всего пораженные в результате воздействия агрессивного фактора - этот период требует мониторинга или специальных мер функциональной коррекции [47]. И второй

этап – этап искусственного замещения функции органа, то есть период ПОН [47]. При оказании помощи имеет значение этап формирования ПОН. На этапе ПОД проводится поддержка функции органа, при этом основная цель - не допустить развития ПОН [47]. На этапе ПОН можно выделить 7 периодов: замещение функции органа, период репарации, период восстановления ауторегуляции, подготовка к отлучению от искусственного замещения, период отлучения, пост заместительный период, период реконвалесценции и реституции органов. Причем на каждом этапе может произойти срыв и своего рода «откат в обратную сторону», то есть потеря функциональной стабильности и утяжеление состояния, вплоть до летального исхода. Таким образом, основные принципы ведения больных должны основываться на дифференциации ПОД и ПОН [47]. Для этого необходимы объективные методы оценки тяжести состояния в целом и функциональной активности органа в частности [47].

1.5 Объективная оценка степени тяжести состояния

На сегодняшний день в арсенале неонатологов и реаниматологов имеется ряд шкал оценки тяжести состояния новорожденного ребенка, например, шкала NEOMOD, SNAP, SNAP-PE, SNAPP и т.д. [69, 140, 226, 232, 233, 242]. Шкала NEOMOD из-за своей простоты в применении может быть использована в качестве своего рода скрининга [140], тогда как более развитая компьютерная шкала SNAP-PE применяется при накоплении данных рутинного обследования больного в первые - вторые сутки пребывания в палате интенсивной терапии и реанимации [233]. Шкала SNAPP, так же компьютерная, но более компактная, в которой оцениваются среднее артериальное давление, минимальная температура тела, соотношение PO_2/FiO_2 , низшее pH крови, наличие судорожной активности, почасовой диурез, так же указывается оценка по Апгар через 5 минут после рождения, масса тела при рождении. Так же параллельно использованию шкал оценки тяжести состояния целесообразно оценивать спектр применяемых терапевтических методов по компьютерной шкале NTISS [232]. Кроме общей оценки тяжести состояния важно для оптимального принятия решения по

разработке терапевтической стратегии объективно оценивать отдельные системные функции жизненно важных органов [47, 48, 91, 194].

Следует отметить, что только шкалы NEOMOD и SNAP II, были опробованы в качестве диагностического и прогностического метода при ПОН у новорожденных детей [140, 242]. Но обе шкалы применялись для выявления ПОД [140], а как было указано выше, между ПОД и ПОН существуют определенные различия [47], что требует дальнейших исследований.

1.6 Объективизация оценки органных поражений

1.6.1 Оценка церебральных поражений

ЦНС является основной мишенью при многих заболеваниях периода новорожденности – это дисметаболические энцефалопатии, гипоксически-ишемические, инфекционные и паразитарные, а также врожденные мальформации, дисгенезии и врожденные метаболические дефекты [15, 16, 17, 25, 30, 37, 38, 43, 53, 55, 70, 80, 86, 87, 93, 94, 95, 109, 167]. Оценить уровень сознания у новорожденного ребенка на сегодняшний день практически невозможно, так как на самом деле еще неизвестно существует ли перинатальное сознание или нет [167]. Из доступных практическим неонатологам средств имеется лишь небольшой арсенал оценки уровня физиологической активности нервной системы: оценка уровней активности нервной системы по Prechtl [161], оценка тяжести церебральной ишемии по шкале Thompson [248], шкала Сарната [167].

Дополнительно, для оценки степени тяжести церебральных поражений рекомендует оценивать три рефлекса: Моро, акустического мигания, сосания. При отсутствии всех трех рефлексов церебральное поражение новорожденного ребенка следует рассматривать как тяжелое [167]. ЭЭГ мониторинг еще пока малодоступный метод в большинстве клиник. Кроме этого целесообразно вводить в протокол неврологического исследования наличие синдрома Кохера – Кушинга, что является предвестником вклинения при отеке головного мозга, однако у новорожденных детей информативность данного подхода малообещающая по

причине непостоянного черепного объема, в отличие от влияния гемодинамических факторов [211].

Исследование некоторых рефлексов у новорожденных детей находящихся в отделении реанимации является неудобным и может представлять риск для ребенка в критическом состоянии, например, рефлексы Моро, Ильпо, Робинсона. Поэтому некоторые шкалы, например, Томпсона, требует некоторой модификации для использования её в условиях ОРИТН.

Изучение очаговой симптоматики носит вспомогательный характер [15, 16, 17, 98], для оценки топики церебрального поражения и проводится невропатологом. Для уточнения характера топической диагностики широко используется нейросонография (НСГ), а в некоторых случаях компьютерная томография (КТ), ядерный магнитный резонанс (ЯМРТ), позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭКТ) и церебральная оксиметрия (ЦО) [211].

Последние 2 параклинических метода дают представление о характере обменных процессов, в конечном счете, о жизнеспособности головного мозга. Сочетание ЦО и электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга, а в последнее время амплитудинтегрированная ЭЭГ, являются многообещающими методами мониторинга функции головного мозга в неонатальном периоде [167, 211].

Шкалы оценки неврологического повреждения у новорожденных детей с ПОН так же не были опробованы в качестве инструмента диагностики.

1.6.2 Оценка поражения органов дыхания

Клинические признаки респираторных дисфункций новорожденных суммированы в хорошо известных в неонатологии шкалах: Даунс для доношенных новорожденных детей, шкала Сильвермана для недоношенных новорожденных детей. Шкала Пикхема, используемая, преимущественно, для принятия решения по выбору терапевтических стратегий [23, 24, 110, 111, 116].

При оценке респираторных дисфункций целесообразно исходить из приоритета достаточной сатурации гемоглобина артериальной крови, как одного

из трех главных компонентов доставки кислорода в тканях согласно концепции Старлинга [40, 116, 167]:

$$1.\text{IDO}_2 = (\text{МОС} (1,38\text{Нв} \times \text{SaO}_2)10^{-3} + 0,0031 \times \text{PaO}_2)/\text{ППТ}$$

Где: IDO_2 - индекс доставки кислорода ($\text{мл}/\text{м}^2 \text{мин}$); МОС – минутный объем сердца $\text{мл}/\text{мин}$; Нв – концентрация гемоглобина ($\text{г}/\text{л}$); SaO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (%/100); ППТ – площадь поверхности тела (м^2); PaO_2 – см. водн. ст..

Согласно данной концепции, снижение IDO_2 , вследствие снижения SaO_2 , ниже 400 $\text{мл}/\text{м}^2$ в минуту является критерием «критической ДН» по гипоксемическому типу, что является абсолютным показанием для проведения ИВЛ [40].

Таким образом, абсолютными показаниями для перевода больного на ИВЛ являются: гипоксемическая ОДН ($\text{P}_a\text{O}_2 \leq 50 \text{ мм рт.ст.}$); гиперкапническая ОДН ($\text{P}_a\text{CO}_2 \geq 60 \text{ мм рт.ст.}$); критическое снижение резервного дыхания (соотношение дыхательный объем в $\text{мл}/\text{масса больного в кг}$ – менее 5 $\text{мл}/\text{кг}$); неэффективность дыхания (при МОД более 15 л/мин (у новорожденных данный показатель не исследован) и нормальном или умеренно повышенном P_aCO_2 нет адекватного насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом) [167].

В реальной клинической ситуации, решение о переводе на ИВЛ принимается раньше, на стадии прогрессирующей респираторной дисфункции, чтобы не оказаться в ситуации «догоняющего», в противном случае при развитии ПОН осложнения нанизываются друг на друга, по словам одного из первых авторов по данной теме W.C. Shoemaker (1973), «как грозди банана» [239] и состояние больного становится не контролируемым [47]. Концепция Старлинга в этой ситуации может помочь в принятии решения, но точных данных о пороговом уровне доставки кислорода у новорожденных в критических состояниях на сегодняшний день пока нет.

Исследование индекса доставки кислорода (IDO_2) сонографическим методом мониторирования сердечного выброса в сочетании с пульсоксиметрией и изучением концентрации гемоглобина, по данным HeS.R. с соавторами (2013 г.), у

71 здоровых доношенных новорожденных детей показало, что в первые сутки жизни IDO_2 (Mean \pm SD) падает с 699 ± 174 мл/ $\text{м}^2/\text{мин}$ до 609 ± 141 мл/ $\text{м}^2/\text{мин}$ ($p < 0,048$) [187].

Следует отметить, что концепция Старлинга так же может использоваться для определения сердечнососудистой несостоятельности, так как включает гемодинамический компонент [40].

1.6.3 Оценка поражения системы кровообращения

Данное состояние обычно характеризуется как клинический синдром, при котором сердечно - сосудистая система не обеспечивает достаточного кровоснабжения органов и тканей, необходимого для удовлетворения метаболических потребностей [167]. Выделяют следующие патогенетические механизмы данных дисфункций: первичное поражение миокарда, приводящее преимущественно к систолической дисфункции левого желудочка; перегрузка давлением – систолическая перегрузка левого желудочка; перегрузка объемом – диастолическая перегрузка левого желудочка; снижение наполнения желудочек – преимущественно диастолическая недостаточность; высокий сердечный выброс [59, 115]. Имеются значительные физиологические различия сердечнососудистой системы новорожденного ребенка и взрослого. Мышечные волокна сердца у новорожденных детей и плодов не упорядочены как у взрослых [167], вследствие этого ударный выброс у них не увеличивается и ауторегуляция сердечного выброса происходит преимущественно за счет ЧСС [116, 167]. Сосудистый комплайнс у плодов и новорожденных в десятки раз выше, чем у взрослых, вследствие этого они лучше переносят синдромы артериальной гипертензии [167]. Но наличие персистирующих фетальных коммуникаций (открытого овального окна, артериального протока) способствует синдромам шунтирования крови [167]. Незрелость легких, легочная гипертензия способствует развитию перегрузки правого желудочка сердца [43, 107, 167].

Симптомы дисфункций кровообращения распознать гораздо труднее, чем симптомы респираторных дисфункций, поэтому до истощения компенсаторных

механизмов многие гемодинамические дисфункции часто остаются нераспознанными [47, 157]. Кроме того, первичным проявлением дисфункции кровообращения могут быть респираторные дисфункции как внелёгочные, кардиальные причины РДС [167]. После прекращения плацентарного кровотока после рождения, для поддержания сердечного минутного объема крови включается множество эффективных механизмов компенсации [167]. Недостаточность кровообращения может развиваться по механизму «порочных кругов» и быстро привести к декомпенсации [47]. Все это диктует необходимость раннего выявления признаков нарушения гемодинамики и своевременного оказания адекватной помощи. Среди методов оценки гемодинамики используются следующие: оценка периферического кровотока [167], объемная скорость кровотока в центральных сосудах [211], мониторирование артериального давления, ЧСС, Допплер – исследование, мониторирование центрального венозного давления (ЦВД) [116, 179]. Так же полезно, как было указано выше, использовать концепцию Старлинга для оценки достаточности DO_2 при стабильных легочных функциях, то есть когда доставка кислорода снижается в результате снижения сердечного выброса, а не уменьшения насыщения гемоглобина артериальной крови [167]. Но, к сожалению, как было отмечено ранее, критический уровень доставки кислорода у детей с ПОН пока не известен.

На ранних этапах развития ПОН, целесообразно проводить суточное холтеровское кардиомониторирование для выявления нарушений ритма, угрожающих жизни [59, 84, 113, 115, 129, 199]. Так как длительные эпизоды брадикардии могут быть ассоциированы со снижением сердечного выброса, что негативно влияет на доставку кислорода и может способствовать развитию ПОН [129].

1.6.3.1 Эхокардиографическое исследование

Ударный объем (УО) левого желудочка, а соответственно СВ можно измерить относительно прямым методом. Однако низкий УО может

компенсироваться за счет СВ. Но изменения СВ не всегда коррелируют с системным кровотоком, так как множество факторов, включая параметры вентиляции, могут влиять на кровоток по артериальному протоку [167]. Фракция выброса, используемая в качестве критерия сердечной недостаточности (СН) имеет низкую чувствительность и не позволяет своевременно диагностировать данное состояние [218]. В настоящее время предложены новые критерии СН в неонатологии – это объемная скорость кровотока в аорте, нижней и верхней полой венах [218]. Наиболее чувствительным и специфичным параметром оказалась объемная скорость кровотока в верхней полой вене, так если данный показатель менее 30 мл/кг в минуту, то это считается крайне низким и является критерием назначения или увеличения дозы инотропного препарата [218, 245].

Ударный (УИ) и сердечный индексы (СИ) изучены у здоровых новорожденных детей с помощью трехмерной ЭХОКГ, по данным Hiroyuki Nagasawa (2013) у мальчиков они составляют соответственно $12,89 \text{ мл}/\text{м}^2$ и $2,04 \text{ л}/\text{м}^2$ в мин., и у девочек $12,8 \text{ мл}/\text{м}^2$ и $1,95 \text{ л}/\text{м}^2$ в мин. [190]. У детей с открытым артериальным протоком у мальчиков УИ составил $17,7 \text{ мл}/\text{м}^2$ и у девочек $17,0 \text{ мл}/\text{м}^2$, что говорит о целесообразности оценки УИ у новорожденных детей [190].

Кроме того, современная ультразвуковая техника позволяет не инвазивно оценивать давление в полостях сердца и коммуникациях, и архитектонику миокарда [190, 218]. Однако все перечисленные методы не учитывают доставку кислорода, поэтому вряд ли их можно считать достаточно точными для диагностики ПОН и прогнозирования наступления летального исхода.

1.6.4 Оценка почечных поражений

Не всегда олигоанурия у новорожденного свидетельствует о почечной недостаточности [99, 116]. В первую неделю жизни трансдермальные потери воды могут достигать 75% и более от общего объема экскреции [116, 167], что зависит от гестационного срока и условий выхаживания. Новорожденные дети плохо экскретируют и реабсорбируют натрий [81, 116, 167]. Гормональная регуляция диуреза (АДГ, альдостерон) неустойчива в раннем неонатальном

периоде [116, 167]. В период новорожденности истинная острая почечная недостаточность (ОПН) встречается редко [116, 167]. Как правило, олигоанурия и гиперкалиемия являются следствием гипоперфузии почек в результате шока, холода, тромбозов [116, 167]. Клиническое значение имеют: снижение темпа диуреза ниже 0,5 мл/кг · ч в первые 3 суток или ниже 1мл/кг · ч с четвертых суток жизни, концентрация K^+ в плазме выше 7 ммоль/л и мочевины выше 10 ммоль/л [116]. Проба с фуросемидом: 1мг/кг внутривенно, оценка прироста диуреза в течении 2 часов: прирост менее 50% от исходного – истинная ОПН, 50% и более – гипоперфузия [116]. Респираторный алкалоз в сочетании с метаболическим ацидозом возможен в период олигоанурии [40].

1.6.5 Оценка печеночных поражений

Нарушение основных печеночных функций, таких как белковообразовательной, дезинтоксикационной, продуцирования факторов свертывания и т.д. обычно ассоциируется с термином острая печеночная недостаточность (ОПеН) [40]. При критических состояниях, связанных с не печеночными заболеваниями, выделяют эндогенную печеночно-клеточную форму ОПеН, в основе которой лежит некроз печеночных клеток, возникающий у новорожденных в результате её прямого поражения и увеличение в размерах, выживших гепатоцитов – то есть развитие гигантоклеточного гепатита [167]. Среди многочисленных факторов возникновения ОПеН значительную роль играет гипоксия [167]. Из лабораторных данных отмечается респираторный алкалоз, обусловленный гипервентиляцией вследствие высоких концентраций аммиака, раздражающих дыхательный центр [40, 167]. Нередко данное нарушение КОР сочетается с метаболическим алкалозом, возникающим на ранних стадиях ОПеН в результате гипокалиемии или усиления реабсорбции бикарбонатов в почечных канальцах [40, 167]. Кислородные показатели смешанной и венозной крови высокие вследствие гистотоксической гипоксии, препятствующей поступлению кислорода в клетки [40, 167]. Данное обстоятельство обусловлено нарушением образования в печени трикарбоновых кислот, обеспечивающих процессы

биологического окисления, что ведет к подавлению синтеза мочевины из аммиака, уровень которого в крови может превышать нормальный в 5-6 раз [167]. Несмотря на снижение метаболизма лактата в печени, его уровень может превышать 5 ммоль/л лишь при выраженной ОПеН, ассоциирующейся с развитием комы [40, 167]. Отмечается изменение водно-электролитного баланса: снижение концентрации калия, хлора и магния; увеличение концентрации кальция, высокое содержание натрия, чаще всего в результате увеличения уровня альдостерона из-за его низкого разрушения в печени, что вызывает задержку воды в организме и способствует развитию отечного синдрома [167]. Осмолярность крови резко увеличивается в результате гипоксической гиповолемии [40, 167]. Диурез снижен вследствие активации антидиуретического гормона (АДГ) в ответ на гиперосмолярность крови и высокой концентрации альдостерона [40, 167]. В моче увеличивается концентрация белка, определяется билирубин и уробилин, возможна микрогематурия [40]. В общем анализе крови отмечается анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, повышенное СОЭ [40]. В биохимическом анализе крови наблюдают: гипоальбуминемию, гипер или гипогликемию, гипербилирубинемию (главным образом за счет прямой фракции), увеличение активности трансамина, активность АлАТ всегда более чем в три раза превышает активность АсАТ; резко повышена активность щелочной фосфатазы (ЩФ); увеличение содержания желчных кислот, активности γ -глутамилтранспептидазы (ГТП) [40, 167]. Отмечается накопление аммиака в венозной крови – показатель информативен в 70% случаев [40]. Так же страдает свертывающая система: увеличено АЧТВ, ПВ, МНО, снижен уровень витамин-К-зависимых и витамин-К-независимых факторов [40, 167]. Наблюдается резкое снижение числа тромбоцитов и нарушение их функциональных свойств [40, 167]. Отмеченные изменения характеризуют состояние гипокоагуляции, однако вязкость крови и плазмы при этом увеличены, нарушены функциональные свойства эритроцитов, влияющие на изменение кровотока на уровне микроциркуляции [40, 167]. При ОПеН высока вероятность развития ДВС – синдрома [40, 167].

1.6.6 Оценка интестинальных поражений

Диагностика интестинальной дисфункции основана на определении адекватности эвакуаторной функции пищеварительного тракта [36, 47]. Оценивается энтеральный объем питания, объем желудочного аспирата (имеет значение резкое увеличение остаточного объема в желудке (желудочного резидуала), что обычно указывает на некротизирующий энтероколит (НЭК)), содержимое желудочного аспирата, перистальтика кишечника, объем брюшной полости, отхождение мекония или переходного кала и т.д. [11, 36]. Так же, в случае невозможности энтерального кормления мониторируется интраабдоминальное давление (ИАД) для исключения синдрома абдоминальной компрессии (САК) [39, 47].

Мониторирование в ОРИТН ИАД обычно не проводится, что связано в большинстве случаев с недооценкой данного параметра и переоценкой желудочных резидуалов [167]. Так же со стремлением «накормить» новорожденного ребенка [167]. А использование ИАД потребует в большинстве случаев декомпрессии желудка. Кроме того, точных данных ИАД, характерных для ПОН у новорожденных детей не известно.

1.6.7 Оценка системы гемостаза

Основными причинами нарушения свертывания крови (без рассмотрения врожденных коагулопатий) обычно считаются приобретенные коагулопатии и состояния, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью [167]. Приобретенные коагулопатии условно разделяются на 4 группы: витамин «K» зависимые коагулопатии при заболеваниях печени, вторичные тромбоцитопении при инфекции и шоке, ятрогенные тромбоцитопатии и тромбоцитопении, сочетанная гипокоагуляция и тромбоцитопения – ДВСК синдром [167].

Витамин «K» зависимые коагулопатии проявляются обычно геморрагической болезнью новорожденного [116, 167]. Причинами являются недостаточное образование фитоменадиона в кишечнике, недостаточное всасывание витамина «K» из-за дефицита желчи, прием непрямых

антикоагулянтов, поражение паренхимы печени [116, 167]. Кишечник новорожденного стерilen (нет микроорганизмов, синтезирующих фитоменадион), до начала потребления жиров не синтезируется и не вырабатывается желчь, имеется дефицит таурина [116, 167]. Использование кетамина в качестве анестетика сопряжено с нарушением β -карбоксилирования С-концевых остатков протеинов комплекса PIVKA [116, 167]. Риск ДВС в периоде новорожденности очень высок [116, 167].

Тромбоцитопении могут быть ассоциированы с синдромом избыточного потребления тромбоцитов [167], однако при критическом состоянии высок риск ятрогенной коагулопатии связанной с применением таких препаратов как этамзилат, гепарин, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ФДЭ [116]. Тромбофилические состояния и ДВС могут быть ассоциированы с применением кортикостероидов, сульфонамидов и средств, угнетающих фибринолиз и повышающих потребление антитромбина III (фуросемида, диакарба, нарушением правил применения глюкозы) [116].

ДВС в периоде новорожденности запускается обычно шоком, гипоксией, операционной (или родовой) травмой, ожогами, некротическими изменениями, острым внутрисосудистым гемолизом, гноино-септическими осложнениями [88]. Стадия гиперкоагуляции у новорожденных может быть довольно стойкой или даже единственным проявлением ДВСК [116]. Гиперкоагуляция ассоциируется с блокадой капиллярного русла, что может значительно ограничивать периферический кровоток и соответственно доставку кислорода к тканям [167]. К сожалению, точно ценить вклад гиперкоагуляции в этот процесс на сегодняшний день невозможно. Косвенно мы можем об этом судить лишь по тканевому ответу, о чем свидетельствует уровень лактата венозной крови [40] и метаболический ацидоз.

Гематогенные тромбофилии проявляются обычно дефицитом антитромбина III [116]. В периоде новорожденности дефицит антитромбина III в результате повышенного потребления существует и у здоровых детей, являясь «физиологическим» [116]. Среди других причин тромбофилий у новорожденных

известны полицитемия, эритроцитоз, сгущение крови (синдром капиллярной утечки, шок), травма, операционная агрессия [116]. Диагностика коагулопатий состоит из клинических признаков тромбообразования или кровоточивости [116]. Показатели, достаточные для ориентирования в типах коагулопатий следующие: количество тромбоцитов, эритроцитов, концентрация гемоглобина, билирубина, время свертывания, длительность кровотечения, протромбиновый индекс (ПТИ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение D-димеров фибрина и продуктов деградации фибрин (ПДФ) [116, 167].

Таким образом, несмотря на существующие критерии объективизации органных поражений, критериями ПОН, прошедшими валидизацию, следует считать наиболее релевантные и доступные в клиническом отношении до сегодняшнего дня, предложенные Пшенисновым К.В. (2009) [89], которые могут являться своего рода «золотым стандартом» диагностики ПОН у новорожденных детей. Тем не менее, существующие методы объективизации органных дисфункций требуют дальнейшей верификации с целью выработки дополнительных диагностических критериев ПОН у новорожденных детей.

1.6.8 Значение индекса доставки кислорода в оценке полиорганной недостаточности у новорожденных детей

При любых критических состояниях, сопровождающихся развитием ПОН наиболее быстрые изменения отмечаются в кислородном статусе, КОР крови и водно-электролитном состоянии, а также гемореологии [1, 2, 3, 8, 40, 47, 83, 167]. Поэтому главным условием успешной работы лаборатории экспресс-диагностики является ее размещение в операционных, родзалах и отделениях интенсивной терапии, таким образом, чтобы получать результаты в течение 5-7 минут и своевременного выбора необходимых методов терапии [40, 167]. Контроль за состоянием этих систем осуществляется с помощью большого количества параметров, наиболее часто используемых в лабораториях экспресс-диагностики, а цель оказания помощи заключается в доведении этих параметров до референтных интервалов, без индивидуальных особенностей пациента. В

реальных клинических условиях, какие-либо мероприятия предпринимаются только когда уже произошли некоторые отклонения в мониторируемых показателях [159]. Однако в этом случае врачи всегда оказываются в роли «отстающего» от динамики патологического процесса. Мониторирование доставки кислорода позволило бы до отклонения показателей, следовательно, до «катастрофы», контролировать клиническую ситуацию и оказывать упреждающую терапию, в виде оптимизации доставки кислорода [90]. Возможно, такая стратегия и будет являться основой профилактической терапии ПОН, которая пока еще не разработана.

Выделяют 7 причин нарушения гомеостаза при ПОН: 1) субоптимальная фракция кислорода на вдохе, 2) неадекватный режим работы аппарата ИВЛ, 3) гемодилюция, 4) гипотермия или гипертермия, 5) массивная гемотрансфузия, 6) токсемия и 7) высокая концентрация активных форм кислорода (АФК) [47, 116, 167, 235, 262]. Основным показателем, обеспечивающим стабильный гомеостаз, считается индекс доставки кислорода (IDO_2), который может быть вычислен по формуле Старлинга [167].

У здоровых взрослых IDO_2 составляет $820 - 860 \text{ мл}/\text{мин}/\text{м}^2$ [40], у здоровых доношенных новорожденных этот показатель очень лабильный и составляет от $609 \pm 141 \text{ мл}/\text{мин}/\text{м}^2$ до $699 \pm 174 \text{ мл}/\text{мин}/\text{м}^2$ [187]. Как уже было указано выше, данный показатель у новорожденных детей с ПОН не исследовался.

Снижение IDO_2 ниже $400 \text{ мл}/\text{мин}/\text{м}^2$ считается критической величиной, определяющей состояние дизоксии в организме, однако эта величина применима только к взрослым пациентам [40].

Колебания физиологических показателей (МОС , Нв , SO_2) входящих в формулу Старлинга, могут в некоторой степени компенсировать IDO_2 до определенного предела, после которого уже все органы начинают испытывать гипоксию, маркером тяжести которой является уровень лактата выше $5,5 \text{ ммоль}/\text{л}$ [167]. Низкие показатели СВ могут быть следствием ССН на фоне неадекватно подобранных вазопрессоров или их дозирования [167].

Не только IDO_2 , но алкалоз (респираторный или метаболический) и гипотермия способствуют сдвигу кривой диссоциации гемоглобина с кислородом влево, увеличивая сродство Hb с кислородом и препятствуя отдаче кислорода на периферии [167]. Кроме того, гипотермия приводит к выраженным нарушениям гемостаза и гемореологии крови [40]. Изменения микроциркуляции вследствие гипервязкости крови и плазмы, нарушения функциональных свойств эритроцитов [92, 128], определяют развитие циркуляторной гипоксии, оказывающей непосредственное влияние на нарушение метаболизма [40].

Гипертермия и ацидоз (респираторный или метаболический), наоборот, способствуют сдвигу кривой диссоциации кислорода вправо, уменьшая сродство Hb с кислородом, показатели кислородного статуса при этом высокие, однако IDO_2 снижен в следствии десатурации Hb , и клетки органов и тканей так же испытывает гипоксию [167].

Неадекватная работа аппарата ИВЛ может быть ассоциирована с респираторным алкалозом или ацидозом, или с синдромом так называемого «углекислого наркоза» при гиперкапнии ($\text{PCO}_2 > 50$ мм рт.ст.), сопровождающаяся внутричерепной гипертензией и вазогенным отеком мозга, гипрекалиемией и гипокальциемией, угнетением ЭЭГ, сердечными аритмиями, нестабильным уровнем АД, усилением экскреции ионов HCO_3 [40, 167].

Противоположным состоянием является гипокапния ($\text{PCO}_2 < 32$ мм рт.ст.), которая возникает при гипервентиляции, часто используемой в качестве метода синхронизации с аппаратом ИВЛ, при этом возникает спазм сосудов коры головного мозга и тяжелая церебральная ишемия, сердечная аритмия, гипокалиемия или гипокальциемия, а также усиление экскреции ионов HCO_3 [167].

Гемодилюция в течение интенсивной терапии может быть обусловлена массивной инфузией кристаллоидов [40]. Гемодилюцию не всегда можно трактовать как осложнение, иногда она создается преднамеренно, при этом необходимо учитывать её осложнения [40].

Главное осложнение – снижение IDO_2 вследствие снижения концентрации гемоглобина, обуславливающего уменьшение кислородной емкости крови [40, 167]. Кроме того, снижение концентрации ионов бикарбоната, способствует развитию метаболического ацидоза, при этом особенно опасным является сочетание гемодилюции и дизоксии, что приводит к развитию гипоксического метаболического ацидоза [40, 167]. При этом отмечается более выраженное снижение pH и концентрации бикарбоната, а также увеличение концентрации остаточных анионов и лактата. Метаболический ацидоз, обусловленный гемодилюцией, не требует коррекции, так как КОР крови быстро нормализуется при стимуляции диуреза, тогда как гипоксический метаболический ацидоз нуждается в одновременном введении буферных растворов и увеличения количества кислорода, необходимого органам и тканям [167]. Последствием гемодилюции так же является снижение концентрации основных электролитов, таких как калий, натрий, кальций и хлор, и уменьшение количества факторов свертывания, нуждающихся в замещении [40].

Метаболический алкалоз в случаях исходных нарушений электролитов или большего, чем необходимо, переливания растворов бикарбоната натрия достаточно быстро можно корректировать введением необходимых электролитов или стимуляцией диуреза для выведения избыточных ионов бикарбоната натрия [167].

Избыточная гемотрансфузия опасна возможностью развития инфицирования больного, иммунодепрессией, способствует развитию органных повреждений и ПОН [40, 167].

Таким образом, при объективизации оценки органных дисфункций важно определить систему, достигшую уровня органной недостаточности, когда требуется органо-замещающая терапия. При этом следует учитывать, что разные органные системы, по-разному влияют на скорость развития ПОН. Быстрее всего развивается ПОН при «отказе» систем, непосредственно влияющих на доставку кислорода: - это система внешнего дыхания, сердечно - сосудистая система, система красной крови. А головной мозг, печень, почки, ЖКТ являются своего

рода органами «мишениями». Например, как при тяжелом РДСН, врожденных пороках сердца, гемолитической болезни новорожденного или массивной кровопотери и асфиксии новорожденного. Хотя мишени могут оказаться причинами ПОН, в этом случае, при интактной системе доставки кислорода, патологический процесс развивается гораздо медленнее. Например, как при врожденной патологии обеих почек (кистозная дисплазия) или врожденных дефектах метаболизма, манифестирующих в неонатальном периоде, что связано с накоплением токсического продукта [167]. При септическом процессе или врожденных дефектах метаболизма причиной ПОН может являться системное поражение как всех компонентов доставки кислорода, так и органов «мишеней» [167]. Следует заметить, что доставка кислорода страдает во всех случаях развития ПОН, что вероятно, является основной причиной ПОН.

1.7 Оксидативный статус

Оксидативный стресс является одним из проявлений оксиdo-редуктивного дисбаланса в организме, в случае преобладания прооксидантной системы [104, 184, 240, 204], что происходит в частности при ПОН [47, 116, 158, 167, 228, 235, 240, 262].

Отчасти это связано с реперфузионным парадоксом [47] и местной деструкцией тканей [240, 227]. С другой стороны, не важно, в каком органе инициируется гиперпродукция АФК и продуктов перекисного окисления. Так как многие из этих продуктов формируют молекулярно-клеточную информационную сеть, перекрывающую цитокиновую и систему вторичных мессенджеров [175, 243], являясь, таким образом, своего рода амплификацией каскадной стадии ПОН [62, 63, 195], и приводят к нарушению регуляции различных биологических процессов [20, 241], таких как тонус сосудов, иммунологическая защита, гемостаз, регенерация и т.д. [175, 243, 210, 224, 225].

Таким образом, изучение содержания этих продуктов в биологических жидкостях больного, могло бы стать источником дополнительных диагностических критериев ПОН и прогностических критериев выживаемости.

Что касается дешевых, быстрых и безопасных клинических тестов, пригодных для экспресс-диагностики оксидативного стресса, то любые из них наталкиваются на ограничения, связанные с забором количества биоматериала, его чистота, оценка концентрации, объем растворителя и т.д. [127, 156]. В последние годы, из таких методов в клинических исследованиях получили распространение тотальная антиоксидантная емкость (ТАС) и тотальный оксидативный статус (ТОС) [228]. ТАС основан на определении изменения цвета реактивом 2,2'-азино-бис (3-этилбенз-тиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ATBS) под действием антиоксидантов и измерение тотального количества тиоловых групп сыворотки [228]. ТОС основан на окислении иона железа различными активными радикалами в присутствии индикатора ксиленола оранжевого [182, 228]. На основании этих методов невозможно сделать вывод о давности процесса и его интенсивности. В отличии от этих методов экстракционно-спектрофотометрический метод имеет свои преимущества Волчегорский И.А. (1989) [29, 64], количество, чистота и объем растворителя биоматериала не имеют значения, то же относится и к концентрации, значение концентрации продуктов липопероксидации не абсолютные, а относительные (е.и.о.), что делает этот метод универсальным и позволяет использовать микрометоды и любые жидкие биоматериалы, доступные для исследования [29, 30, 31, 64]. Кроме этого данный метод позволяет дифференцированно мониторировать уровень ранних, промежуточных и поздних продуктов липопероксидации [30]. Спектрофотометрический метод используется у детей раннего возраста для исследования содержания нитритов и нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха [29]. Для определения продуктов липопероксидации в биоматериале от новорожденных детей этот метод не использовался нигде в мире. Поиск в глобальной сети интернет, как в русскоязычном, так и в англоязычном сегменте не дал результатов. Для поиска использовались следующие порталы: google, yahoo, elibrary.ru, search.ebscohost.com с поиском сразу по всем специфическим медицинским базам данных.

На портале search.ebscohost.com по словам организаторам – «экстракционная спектрофотометрия + полиорганная недостаточность + новорожденные» был проведен расширенный поиск по всем медицинским информационным базам, была найдена всего одна статья, по использованию метода на популяции крыс, с целью изучения интенсивности перекисного окисления в трахеобронхиальной системе при воздействии оксида азота.

Исходя из вышеперечисленного, можно заключить, что экстракционно-спектрофотометрический метод с целью изучения продуктов перекисного окисления у новорожденных детей до сих пор нигде в мире не использовался.

1.8 Лечение полиорганной недостаточности

Лечение ПОН основано на максимально возможном замещении утраченных органных функций [45, 47, 88, 90, 97, 261, 262]. Технологии замещения утраченных функций включают следующие: реанимационные мероприятия [167], ИВЛ [132, 152], экстракорпоральная мембранные оксигенация крови (ЭКМО) [167], искусственное кровообращение (ИК) [167], трансфузионная терапия [167], гемодиафильтрация и диализ [155, 220, 254, 255], парентеральное питание [118, 124, 119, 131], антибактериальная и иммунозаместительная терапия [33, 164, 167].

С целью снижения скорости метаболизма, снижения потребления кислорода и повреждения клеток органов мишени (прежде всего головного мозга) при тяжелой асфиксии, после реанимационных мероприятий, а также при развитии НЭК предлагается использовать терапевтическую гипотермию [183, 188, 230].

Пролонгирование выживания пациента, таким образом, дает возможность осуществления органной трансплантации, хирургической операции или естественным процессам саногенеза и репарации восстановить ауторегуляцию поврежденных органов и систем [47].

После репаративного периода следует фаза реконституции органа в поствыписной период, в который, однако, имеется риск внезапной смерти, что диктует необходимость профилактических подходов, сходных с профилактикой синдрома внезапной младенческой смерти [194]. Особенно важно, возможно для

профилактики НЭК, сохранять энтеральное трофическое питание грудным молоком собственной матери [75, 167].

Однако, длительное замещение жизненно-важных функций организма, в случаях неэффективного саногенеза или невозможности устраниить факторы индукции, не гарантирует длительное выживание пациента с ПОН [163]. Это связано с неестественными механизмами компенсации жизненно-важных органов: легких, сердца, почек [77], ЖКТ, иммунной системы [133]. Что приводит к персистированию синдрома системной воспалительной реакции, ПОН, инфекционным осложнениям, полипрагмазии и дальнейшей декомпенсацией всех функций организма [134, 222]. Как правило, выживание связано со значительной инвалидностью и падением качества жизни семей этих пациентов [167].

Проведен ряд успешных рандомизированных клинических испытаний применения антиоксидантов (ацетилцистеин, глутатион, оксид азота) при ПОН [125, 180, 205, 217, 255], в том числе у новорожденных детей (аллопуринол) [142]. Однако, учитывая, что перекисное окисление является одной из сторон оксидоредуктивного дисбаланса [122], о чем было сказано ранее, следует помнить, что чрезмерное использование антиоксидантов, может усилить редуктивный стресс [200]. Современные антиоксиданты невозможно точно дозировать с учётом обратной связи, в связи с невозможностью адекватного мониторинга оксидоредуктивного дисбаланса [200]. Данных доклинических испытаний недостаточно, чтобы избежать трансформацию оксидативного стресса в редуктивный [200]. Управление антиоксидантной активностью должно проводиться на фоне адекватного лабораторного контроля оксидативного стресса, что пока невозможно осуществить клинически. Поэтому безопасность применения антиоксидантов весьма сомнительна. В связи, с чем актуальным является использование стратегий ограничения использования повышенных концентраций кислорода [251].

Развивается таргетная терапия в области интенсивной терапии ПОН у новорожденных детей [120, 256]. Проводятся исследования по проведению реанимационных мероприятий на фоне низких концентраций кислорода в

дыхательной смеси [238]. Так же внедряется в неонатальную практику стратегия целевых параметров сатурации гемоглобина артериальной крови [245].

1.8.1 Стратегия целевых параметров сатурации и оптимизация доставки кислорода

Гипоксия и связанные с ней процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), как одного из компонентов оксидативного стресса играют важную роль в развитии ПОН [5, 47, 82]. Это свидетельствует о целесообразности использования терапевтических стратегий, одновременно обладающих антигипоксическим и антиоксидантным действием в комплексном лечении ПОН [103], к числу таких стратегий относятся «целевые параметры сатурации» [167, 245], способные снижать интенсивность ПОЛ [117]. Но использование стратегии целевых параметров сатурации сопряжено с повышенным риском БЛД, в случае поддержания SpO₂ на верхних границах и с повышенным риском летальных исходов, при поддержании данного показателя на нижних границах целевых параметров [167, 245]. Таким образом, стратегия целевых параметров сатурации кислорода направлена на профилактику оксидативного стресса у новорожденных детей с риском ПОН [245], которая возможно, с целью уменьшения числа летальных исходов, должна проводиться на фоне оптимизации доставки кислорода [90]. Целевые показатели сатурации подразделяются на низкие (85% - 89%) и высокие (91% - 95%) [245]. Было проведено многоцентровое рандомизированное исследование на 1135 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом до 36 недель в Австралии и 973 новорожденных в Соединенном Королевстве [245]. Проспективный период составил 2 года с момента рождения детей [245]. Цель исследования составляла выяснить, способны ли низкие целевые показатели снизить риск ретинопатии не повышая смертность и инвалидность [245]. В результате исследования выяслено, что в группах новорожденных с низкими целевыми показателями риск смерти был статистически значимо на 45% выше, чем в группе с высокими целевыми

показателями сатурации [245]. Следует заметить, что данное исследование не учитывало оптимизацию доставки кислорода [90, 245].

Несмотря на рекомендации проводить оптимизацию доставки кислорода в группе новорожденных с ПОН [90], разработанных методов в доступной литературе не обнаружено. В глобальной сети интернет на портале search.ebscohost.com была найдена одна работа по оптимизации доставки кислорода [134]. Однако эта работа проведена на взрослых пациентах и включала оптимизацию только гемического компонента исходя из критерия IDO_2 специфичного для взрослых – 600 мл/мин/м² [40, 134], который у здоровых новорожденных заметно отличается – от 609 ± 141 мл/мин/м² до 699 ± 174 мл/мин/м² [186], у новорожденных детей с ПОН пороговый критерий IDO_2 не исследован. Поэтому логично возникает задача исследовать данный пороговый критерий и разработать оптимизацию доставки кислорода, включающей оптимизацию всех трех компонентов доставки кислорода: - это респираторного, гемического и гемодинамического компонентов. Респираторный компонент, как следует из формулы Старлинга, сводится к сатурации гемоглобина артериальной крови кислородом, гемический компонент представляет концентрацию гемоглобина, с исключением типов гемоглобина, не участвующих в доставке кислорода, гемодинамический компонент сводится к сердечному выбросу, который вычисляется умножением ударного объема на ЧСС. Таким образом, оптимизацию доставки кислорода возможно проводить, манипулируя тремя величинами – SaO_2 , Нв, ЧСС превышая некоторый порог IDO_2 , который они (показатели) определяют, ниже которого развивается ПОН. Удерживая SaO_2 в пределах целевых параметров, за счет уровня необходимой концентрации гемоглобина и ЧСС можно оптимизировать доставку кислорода, повышая, таким образом, выживаемость новорожденных детей.

1.8.2 Отлучение от ИВЛ

Органозамещающая терапия является важным этапом лечения ПОН. ИВЛ является частным случаем данной стратегии. Проведение ИВЛ основано на

концепции «минимальной инвазивности», что включает стратегию «защиты легких» и быстрый перевод на неинвазивную респираторную поддержку [194, 221]. Стратегия «защиты легких» заключается в поддержании альвеол в расправлении состоянии на всем протяжении дыхательной терапии [132, 221]. Началу ИВЛ у новорожденных, выбору режимов вентиляции и подбору параметров ИВЛ и их оптимизации посвящены множества публикаций на сегодняшний день [9, 26, 65, 73, 132, 137, 143, 167, 177, 193, 221, 253]. В контексте стратегии целевых параметров сатурации, FIO_2 устанавливается таким образом, чтобы сатурация гемоглобина артериальной крови кислородом находилась в пределах целевых параметров 88-92% [167, 246]. В аппаратах ИВЛ с функцией Auto FIO_2 , например, в аппаратах ИВЛ Avea фирмы ViaSys (США) датчик сатурации подключается к самому аппарату, задаются границы сатурации и «бортовой компьютер» аппарата ИВЛ автоматически изменяет фракцию кислорода на вдохе (FIO_2). Основными агрессивными параметрами ИВЛ, которые следует снижать, прежде всего, являются пиковое давление вдоха (PIP) и FiO_2 [143, 167, 208, 209]. Если явления острой дыхательной недостаточности (ОДН) нарастают, то подбираются параметры и режимы ИВЛ, более оптимальные, для коррекции ОДН [253].

Одна из основных задач при выхаживании новорожденных с ПОН – это отлучение от ИВЛ, которое может занимать до 50% всего времени проведения ИВЛ [130, 132, 201]. Процесс отлучения от ИВЛ является важным этапом лечения интубированного новорожденного ребенка, перенесшего ПОН [130]. Отлучение от ИВЛ полностью охватывает процесс освобождения ребенка от механической вентиляции легких и от эндотрахеальной трубки, включая разнообразные аспекты сопутствующей терапии [181]. Лучших методов осуществления данного процесса на сегодняшний день неизвестно [151, 185]. Более того, процесс отлучения зависит не только от состояния респираторной системы [172], но и от общего состояния организма ребенка, что делает этот процесс чрезвычайно важным и для пациента, и для врачей [208]. Процесс отлучения от ИВЛ новорожденных детей в современных руководствах описан крайне скучно, а у новорожденных

перенесших ПОН практически отсутствует [130, 202]. Так же не существует опубликованных протоколов отлучения от ИВЛ новорожденных детей с ПОН [237].

Процесс отлучения включает в себя несколько стадий, от интубации и начала ИВЛ до инициации попытки отлучения, максимальной либерализации от механической вентиляции легких и экстубации пациента [132, 202]. У новорожденных с ПОН условно можно выделить 6 стадий процесса проведения ИВЛ: 1) лечение острой дыхательной недостаточности; 2) восстановление ауторегуляции дыхания; 3) подготовка к отлучению; 4) оценка способности к спонтанному дыханию [165]; 5) экстубация и постэкстубационное выхаживание [260], и возможно; 6) реинтубация.

Решение о начале отлучения принимается на основе следующих признаков:

(а) адекватная оксигенация ($\text{SpO}_2 \geq 90$ при $\text{FiO}_2 \leq 0,3$), адекватная легочная функция, отсутствие значительного респираторного ацидоза [130, 132], пузырьковый тест – крупные пузырьки размером 30 – 40 мкм или положительный “click” – тест [169];

(б) клинических данных - наличия адекватного кашля, отсутствия избыточной секреции бронхов, разрешения острой фазы заболевания, по поводу которого пациент был заинтубирован [167];

(с) данных объективного исследования - стабильное состояние, стабильная гемодинамика (ЧСС – 120 – 160 ударов в минуту, АД соответствующее постнатальному возрасту для соответствующей гестации, отмена или минимальная скорость введения кардиотоников), стабильное состояние метаболизма [130];

(д) состояние ЦНС – достаточный уровень активности, отсутствие седативных препаратов [130, 132, 216].

Неэффективность отлучения от ИВЛ определяется как наличие одного из следующих признаков: отрицательный тест на спонтанное дыхание (ТСД); реинтубация после успешной экстубации; или развитие летального исхода после экстубации в течение 48 часов [132, 162].

Внедрение неинвазивной ИВЛ (НИВЛ) в практическую медицину позволяет проводить отлучение на фоне проведения ИВЛ, в связи с этим появился термин «отлучение в прогрессе» и рекомендуется использовать для экстубированных пациентов, находящихся на НИВЛ [73, 151]. По степени эффективности отлучения от ИВЛ предложено классифицировать пациентов на три группы: простое отлучение, осложненное и длительное [135].

Группа пациентов простого отлучения включает в себя больных, прошедших путь от первого ТСД до экстубации с первой попытки, прогноз в этой группе благоприятный, внутрибольничная летальность среди них не превышает 12% [135]. В популяции остальных групп пациентов, летальность по отделению реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) достигает 25% [135].

Группа осложненного отлучения включает пациентов, которым требуется до 3 попыток ТСД в течение 7 дней отлучения после первого ТСД до успешного отлучения [135].

Группа пролонгированного отлучения включает пациентов, которым требуется более 3 попыток ТСД или более 7 дней отлучения после первого ТСД [135].

Тем не менее, процесс отлучения от ИВЛ новорожденных детей детально не изучен [154]. Отсутствуют доказательства эффективности протоколов отлучения от ИВЛ у новорожденных детей [237]. Но, несмотря на это, многие отделения интенсивной терапии используют свои протоколы [237]. И многие исследователи указывают на необходимость разработки таких протоколов [237].

Некоторые исследователи, используя опыт изучения процесса отлучения от ИВЛ взрослых, изучают этот процесс у детей [215].

Тем не менее, для новорожденных детей с РДСН рутинно рекомендуется «агрессивное» отлучение от ИВЛ [244]. При этом, неэффективное отлучение от ИВЛ среди новорожденных имеет место у 30% интубированных новорожденных [153]. Состояния, ассоциированные с неэффективным отлучением, включающие сепсис, анемию, пневмонию [189], позволяют предположить, что у

реинтубированных новорожденных детей, возможно, имела место персистирующая ПОН [90, 92].

Таким образом, невозможность «агрессивного» отлучения от ИВЛ новорожденного ребенка, интубированного по поводу тяжелого течения РДСН или реинтубация в течение 48 часов после экстубации, возможно ассоциирована с ПОН. Новорожденные с ПОН нуждаются, при процедуре отлучения от респиратора, в специальном протоколе, учитывающем интегральные физиологические параметры данного критического состояния.

Резюмируя, можно заключить, что точных диагностических и прогностических критериев ПОН, на сегодняшний день не существует. Объективизация органных поражений затруднена ввиду сложности и дороговизны используемых методов, применяемый в клинике мониторинг [7], не эффективен, так как отклонение в мониторируемых показателях происходят уже после возникновения «катастрофы» [7, 136]. Дифференцированный мониторинг продуктов перекисного окисления липидов (ранних, промежуточных, поздних) не проводился при ПОН у новорожденных детей. Методов оптимизации доставки кислорода не разработано. Точных значений уровня доставки кислорода у новорожденных детей с ПОН не известно. Учитывая все выше перечисленное, можно заключить, что настоящее исследование актуально, а выбранные методы обоснованы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 План исследования и характеристика изучаемых групп новорожденных детей

План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра [257] 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.

Настоящее исследование представляет собой проспективное клиническое исследование, которое проводилось в три этапа, на базе отделений детской реанимации №1 и №2 Областной детской клинической больницы №1 города Челябинска. Использовались следующие критерии включения в исследование: новорожденные дети гестационного возраста от 26 до 42 недель гестации, массой тела при рождении свыше 600 грамм, с постнатальным возрастом при поступлении до окончания 7 суток жизни, нуждающиеся в ИВЛ с рождения. Критерии исключения включали следующие: несоответствие хотя бы одному критерию включения, врожденные критические пороки развития жизненно-важных органных систем, врожденные хромосомные и 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. Кроме того, несмотря на существенный прогресс в лечении врожденных пороков, хромосомных и генетических аномалий, результаты лечения остаются неутешительными, а прогноз неопределенным.

На первом этапе обследовано 75 новорожденных детей (рисунок 1) в отделении неонатальной реанимации №1 и №2 областной детской

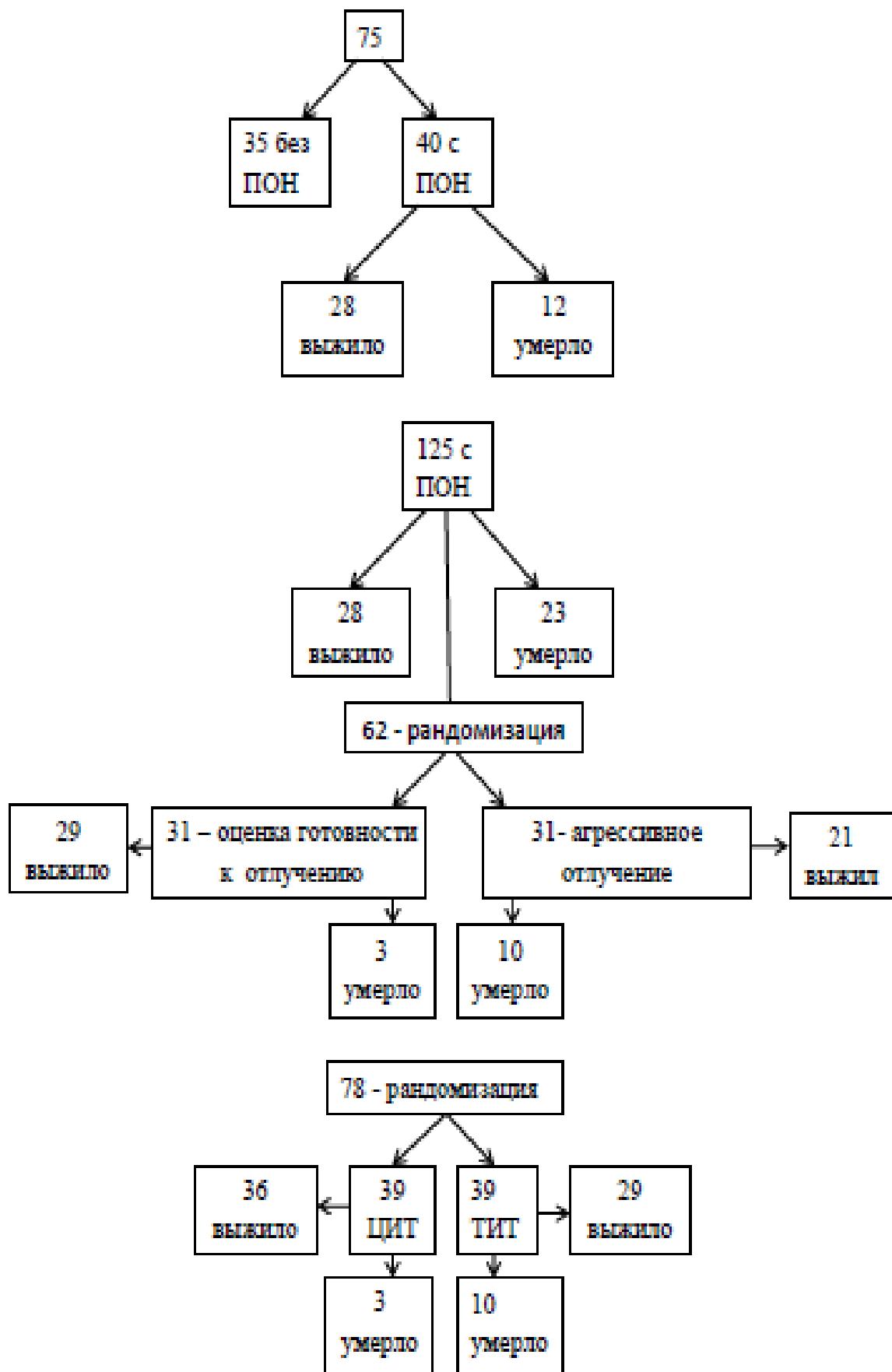


Рисунок 1 - Дизайн исследования

клинической больницы № 1 г. Челябинска с сентября 2005 года по июнь 2006 года. В качестве «золотого стандарта» диагностики ПОН использовались критерии полиорганной недостаточности Пшениснова К.В. [89]. Изучаемая когорта новорожденных детей разделена на две группы. Первая группа, 40 новорожденных детей – группа ПОН. Вторая группа – группа сравнения, 35 новорожденных детей без ПОН, в последней группе летальных исходов не наблюдали.

Всем детям проводили рутинное исследование, необходимое для оценки состояния по шкале SNAP-PE. В результате проведенного исследования выяснено, что оптимальным критерием указанной выше шкалы являются ≥ 20 баллов и вероятность летального исхода $\geq 3,8\%$. На данном этапе исследования так же установлено повышенное образование диенконьюгатов в лаважной жидкости, в подостром периоде повреждения легких у новорожденных детей с ПОН.

На втором этапе исследования изучено 125 новорожденных детей с ПОН с целью выработки дополнительных диагностических критериев ПОН и прогностических критериев выживания как в ранний период после развития ПОН, так и в отдаленный период, до 1 года. На данном этапе исследования проводилась выработка и апробация новых критериев готовности к отлучению от ИВЛ в группе новорожденных с ПОН из 62 пациентов.

На третьем этапе исследования проведено краткосрочное, проспективное, рандомизированное исследование влияния ЦИТ на динамику показателей центральной гемодинамики, содержания продуктов ПОЛ в трахеобронхиальном лаваже и тяжести клинического состояния новорожденных детей с ПОН. Для исследования было отобрано 78 детей с ПОН. Критерии включения и исключения сформированы на основе результатов исследования первого этапа. Больные, включенные в исследование, были распределены путем рандомизации, методом «последовательных номеров» на две равновеликие группы по 39 новорожденных детей в каждой. Таким образом, общее количество исследуемых новорожденных детей составило 278 пациентов.

В результате исследования, на первых двух этапах, было сформировано 3 группы новорожденных детей: группа детей, не имеющих ПОН (1 группа) – 35 детей, группа выживших новорожденных детей с ПОН – 117 пациентов (2 группа), группа умерших новорожденных детей с ПОН – 48 пациентов (3 группа). Как видно из таблицы 1, группы были однородными по гендерным характеристикам.

Таблица 1- Распределение детей по полу

Группы больных	Мальчики		Девочки		Всего	
	n	%	n	%	n	%
1 группа	24	68,6	11	31,4	35	100
2 группа	86	73,5	31	26,5	117	100
3 группа	27	56,3	21	43,7	48	100
P (χ^2)			0,0956			

Как видно из таблицы 2, по гестационному возрасту (ГВ), получены статистически значимые различия.

Таблица 2 - Возрастные характеристики исследуемых новорожденных

Группы больных	Гестационный возраст (недели) Me(LQ-UQ)	Постнатальный возраст (дни) Me(LQ-UQ)
1 группа (n=35)	34(31-37)	2(2-4)
2 группа (n=117)	31(29-32)	4(2-5)
3 группа (n=48)	29(28-32)	3(2-5)
P	0,0002	0,17

При попарном сравнении 1 группы (новорожденных без ПОН) с группой 2 (выжившие с ПОН) статистически значимых различий не получено, p=0,03. При сравнении 1 группы с группой 3 (умершие новорожденные с ПОН) получены статистически значимые различия, p=0,0001. Гестационный возраст в группе умерших оказался значимо ниже, чем в группе детей без ПОН. В то время как статистически значимой разницы между группами 2 и 3 не получено, p=0,2.

2.2 Методы обследования

При проведении исследования для решения поставленных задач мы использовали клинические, биохимические, бактериологические, иммунологические, молекулярно – генетические и аппаратные методы.

2.2.1 Клинические методы

Методика клинического обследования включала в себя выяснение анамнестических данных, в том числе акушерско-гинекологического анамнеза, анамнеза матери, отца, построения генеалогического древа, анамнеза со стороны сиблиングов и больных родственников. Физикальное обследование больных проводилось по общепринятым методикам.

В неврологическом статусе кроме общепринятых тестов оценивался уровень активности новорожденного по Prechtl [161], реакция акустического мигания по Davis [167], для оценки тяжести церебральной недостаточности, на основе шкалы Томпсона (таблица 3) нами разработана собственная шкала неврологической оценки новорожденных, находящихся в ОРИТН на ИВЛ (таблица 3).

Таблица 3 - Шкала тяжести церебральной ишемии Томпсона

Признак	Оценка в баллах			
	0	1	2	3
Тonus	норма	Гипер	гипо	атония
Активность	норма	Гипер	сонливость	кома
Судороги	нет	до 3 в день	3 и более	-
Положение	норма	фистинг, сайклинг	дистальная флексия	децеребрация
Моро	норма	частично	нет	нет
Робинсона	норма	снижен	нет	нет
Сосание	норма	снижен	нет ±кусает	нет
Дыхание	норма	гиперпноэ	короткое апноэ	IPPV (апноэ)
Родничок	норма	не напряжен	напряжен	-

Таблица 4 - Модифицированная шкала Томпсона для оценки тяжести церебральных дисфункций у новорожденных детей с ПОН

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Уровень активности по Prechtl	4 или 5	3	2	1
Рефлекс акустического мигания	есть	нет	—	—
Фистинг	нет	транзиторный	персистирующий	—
Рефлекс перекрестного отдергивания	есть	нет	—	—
Рефлекс Бабинского	есть	нет	—	—
Тонус	норма	гипер	гипо	атония
Ve/kg (минутная вентиляция)	<400 мл	401 мл-500 мл	501 - 600 мл	>600 мл
Судороги	нет	до 3 в день	3 и более	статус
Большой родничок	норма	не напряжен	напряжен	—

С целью уточнения неврологического диагноза и определения очага инфекции проводилась лумбальная пункция с бактериологическим обследованием ликвора и отбором материала для прямой диагностики с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Тяжесть состояния оценивалась по международной шкале SNAP-PE на вторые сутки пребывания в ОРИТ, ко времени, когда собирается достаточное количество лабораторных данных и данных физикального наблюдения за больным. Оценка степени терапевтического вмешательства проводилась по шкале NTISS.

С целью мониторинга жизненно-важных функций организма проводили респираторный мониторинг, мониторинг доставки и экстракции кислорода, кардиомониторинг, биохимический мониторинг, мониторинг почасового диуреза, динамики массы тела, динамики неощутимых потерь.

2.2.2 Респираторный мониторинг

Регистрация показателей внешнего дыхания проводилась на жидкокристаллическом мониторе аппарата ИВЛ Avea (Viasys, США). В режиме реального времени мониторировались следующие параметры: частота дыхательных движений (Rate), максимальное давление вдоха (PIP), положительное давление конца выдоха (PEEP), среднее давление в дыхательных путях (MAP), разность (PIP-PEEP), фракция кислорода на вдохе (FiO_2), соотношение PO_2/FiO_2 , скорость потока воздуха (Flow), объем вдоха (Vti), объем вдоха на кг массы тела (Vti/кг), объем выдоха (Vte), минутный объем выдоха (общVe), минутный объем выдоха на кг массы тела (общVe/kg), комплайнс дыхательного аппарата (Compl), динамический торако-пульмональный комплайнс (Comp/kg). Так же с целью проведения респираторного мониторинга использовалась пульсоксиметрия, для этого применялся прикроватный монитор (Philips, Нидерланды). Мониторинг напряжения кислорода и углекислого газа проводился транскutanным способом аппаратом ТСМ4 «Tina» (Radiometer, Copenhagen) в режиме неинвазивного мониторинга в реальном масштабе времени [249]. Индекс оксигенации рассчитывался как отношение произведения среднего давления и фракции кислорода на вдохе к напряжению кислорода артериализированной крови. Кроме того, минимум 2 раза в день, исследовались напряжение газов венозной крови, кислотно-основное равновесие крови (КОР), концентрация гемоглобина, доля фетального гемоглобина, метгемоглобина, карбоксигемоглобина, уровень лактата, креатинина и электролитов с помощью биохимического анализатора ABL 800 FLEX (Radiometer, Copenhagen).

2.2.3 Пульсоксиметрия

С помощью метода пульсоксиметрии осуществлялся мониторинг насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, частоты сердечных сокращений и периферической перфузии. Как было сказано выше, использовался прикроватный пульсоксиметрический монитор фирмы (Philips, Нидерланды). Кроме того, прикроватный монитор измерял артериальное давление непрямым методом изучаемым пациентам каждые 30 минут и температуру тела электронными термотрансдузерами, результаты мониторирования сохранялись в базе данных прикроватного монитора, в индивидуальной базе данных больных фиксировались крайние и средние значения мониторируемых показателей. Мониторинг насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация) осуществляли на предуктальном кровотоке, то есть датчик крепили на правую верхнюю конечность, манжетку артериального давления на левую верхнюю конечность. Целевые показатели сатурации старались поддерживать в пределах 90% - 94% учитывая индивидуальные особенности. В случае подозрения легочной гипертензии сравнивали предуктальную сатурацию с постдуктальной (любая другая конечность), при разнице на 10% и более использовали более специфичные тесты на легочную гипертензию, например, эхокардиография (ЭХО-КГ) с допплером, с вычислением давления в камерах сердца и магистральных сосудах. Для исключения артефактов, связанных с влиянием дисгемоглобинов проводили биохимический экспресс анализ крови микрометодом на метгемоглобин и карбоксигемоглобин биохимическим анализатором ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания). Для исключения влияния фетального гемоглобина использовали специальный режим работы пульсоксиметра «newborn». Влияние анемии исключали мониторингом концентрации гемоглобина с помощью биохимического анализатора ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания).

2.2.4 Мониторинг доставки и экстракции кислорода

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. Программа предназначена для применения в медицине, в отделениях интенсивной терапии и функциональной диагностики. Индекс доставки кислорода вычисляется программой на основе формулы Старлинга: $IDO_2 = (CB \times Ca) / PPT$, где Ca – емкость кислорода в 1 мл артериальной крови, CB – сердечный выброс в мл/минуту, PPT – площадь поверхности тела по формуле Дюбуа. Кислородная емкость артериальной крови определялась по следующей формуле: Hb (г/мл) $\times 1,36 \times SaO_2 + 0,003PaO_2$, где Hb – концентрация гемоглобина в 1 мл (гемоглобин крови (г/л)/1000), 1,36 – коэффициент Хуфнера [187], неактивные формы гемоглобина исключались, на основании данных биохимического анализатора ABL 800 FLEX (Radiometer, США) [92], SaO_2 – насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови деленное на 100, PaO_2 – парциальное давление кислорода артериальной крови. CB вычислялся на основе измерения ударного объема (УО) перемноженного на частоту сердечных сокращений в минуту (ЧСС), УО в свою очередь является разницей конечно диастолического (КДО) и конечно систолического (КСО) объемов, определяемых эхокардиографическим методом. Емкость кислорода венозной крови (Cv) вычислялась аналогичным образом, только для венозной крови. По артериально-венозной разнице кислородной емкости вычислялось потребление кислорода (ПК) на площадь поверхности тела в минуту и коэффициент экстракции кислорода (ЭК). В дальнейшем анализировали только ЭК, так как этот показатель является производным от ПК. Кроме того, приложение вычисляет ударный индекс (УИ) и сердечный индекс (СИ). Определение IDO_2 , ЭК производилось каждый день, вплоть до перевода в реабилитационное отделение или развития летального исхода.

2.2.5 Биохимические исследования

С целью проведения биохимического исследования использовались биохимические анализаторы ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания) и Daytona (Randox, США). Для производства анализа достаточно 0,3 мл крови. При необходимости артериализация крови достигалась легким массажем и согреванием конечности в течении 3-5 минут до 40 °C сухим полотенцем. Мониторировались следующие биохимические показатели: концентрация общего гемоглобина крови, фракции гемоглобина, газы крови, КОР, электролиты, глюкоза, лактат, креатинин, общий билирубин – 2 раза в сутки на ABL 800 FLEX, по показаниям чаще. На автоматизированном биохимическом анализаторе Daytona (Randox, США) определяли общий белок, альбумины, мочевина, креатинин, С реактивный белок (СРБ) количественным методом, аланиновую аминотрансферазу (АЛТ), аспарагиновую аминотрансферазу (АСТ), гаммаглутамилтрансферазу (ГГТ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), креатинин фосфокиназу (КФК), щелочную фосфатазу (ЩФ), электролиты (натрий, калий, кальций) – не менее 2 раз в неделю, по показаниям чаще. С целью исключения сепсиса использовали прокальцитониновый тест.

С целью контроля уровня пероксидации изучали уровень содержания продуктов ПОЛ в лаважном содержимом из трахеобронхиального дерева (ТБД) экстракционно-спектрофотометрическим методом [29] при поступлении в ОРИТ, в острый период РДС и в подостром периоде [194], обычно после 10 дня проведения ИВЛ у доживших пациентов [194]. Бронхиальное содержимое брали при проведении трахеобронхиального лаважа в присутствии ЭДТА. Часть содержимого трахеобронхиального дерева использовалось для проведения пузырькового теста (clik test), другая часть 0,2 мл бронхиального содержимого экстрагировали 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 рН 2,0 в объеме 1 мл для разделения фаз и отмычки 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 [29], при 232 нм поглощение отражает содержание диеновых коньюгатов [30], при 278 нм поглощение зависит от содержания кетодиенов и сопряженных триенов [31], при 400 нм поглощение зависит от содержания шиффовых оснований. Определение содержания продуктов ПОЛ проводили, соотнося величины соответствующих экстинкций к 1 мл исследуемого содержимого бронхиального секрета. Так же рассчитывали содержание продуктов ПОЛ по отношению E232/E220, E278/E220 и E400/E220.

2.2.6 Другие клинико-лабораторные методы

Клинический анализ клеточных элементов крови проводился с использованием автоматизированного гемоанализатора LH 500 (Bectman Coulter, США). Продукты деградации фибрина или этаноловый тест проводили по показаниям. Протромбиновый индекс по Квику проводили еженедельно и по показаниям. Общий анализ мочи с определением плотности, рН, микроскопией, аммиака и оксалатов мочи титрометрическим методом, 2 раза в неделю и по показаниям. Микроскопия лаважного содержимого из трахеобронхиального дерева с проведением «пузырькового» теста, при поступлении, на 3 сутки терапии, перед экстубацией, после реинтубации. Копограмма, раз в неделю. Определение крови в стуле по реакции Грегерсона раз в неделю, а при возникновении проблем вскармливания ежедневно.

2.2.7 Кардиомониторирование

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 «памяти» 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).

2.2.8 Методы лучевой диагностики

Методы лучевой диагностики назначались по общепринятым показаниям и являлись рутинными методами обследования. Рентгенологическая диагностика проводилась «у постели больного» с помощью портативной рентгенологической установки Shimadzu (Германия).

Ультразвуковая диагностика (УЗИ) проводилась с помощью аппарата MyLab 20, Esaote (Италия). Дополнительно проводили мониторинг УО с помощью переносного аппарата УЗИ Aloka 500 (Япония).

2.2.9 Микробиологические исследования

С целью проведения бактериологического исследования «крови на стерильность» использовался бактериологический анализатор BACTEC 9050 (Becton Dickinson, США), для работы которого необходимо было не более 1 мл крови. С целью определения чувствительности бактерий к используемым антибиотикам использовался бактериологический анализатор BD Phoenix™100 (Becton Dickinson, США). Посев крови и мочи на стерильность в первые, третью и седьмые сутки пребывания новорожденного в ОРИТ, при подозрении на сепсис через каждые 8 часов в течение 72 часов. При подозрении на сепсис или

бактериальный менингит проводили посев ликвора. Посевы лаважного содержимого выполняли с частотой раз в три дня. Посевы из интубационной трубки ежедневно. Посев стула раз в неделю. Посев с конъюнктив глаз раз в неделю. Посевы с центрального венозного катетера или глубокой линии ежедневно. При возникновении толерантности к объему питания проводили посев желудочного содержимого. Исследование на ToRCH комплекс проводили всем детям методом ДНК зондирования или полимеразной цепной реакции ПЦР крови, мочи или ликвора, при положительном результате исследования проводили иммуноферментный анализ крови (ИФА).

2.2.10 Рандомизация

В ходе выполнения работы было проведено краткосрочное, проспективное, рандомизированное исследование влияния новых признаков готовности к отлучению от ИВЛ и ЦИТ на динамику показателей центральной гемодинамики, содержания продуктов ПОЛ в трахеобронхиальном лаваже и тяжести клинического состояния новорожденных детей с ПОН. Размеры 2-х групп при исследовании готовности к отлучению определяли с помощью анализа мощности. Из наших предварительных исследований было установлено, что частота реинтубаций составляет около 50 % в группе умерших детей. Мы планировали снизить ее до 12%. При мощности 0,8 и альфа ошибке 0,05, размер сравниваемых групп должен составить по 31 пациенту в каждой.

Размеры 2-х групп, при изучении ЦИТ также определены с помощью анализа мощности. Из предварительных наших исследований выявлено, что выживаемость в первые 50 дней после поступления в ОРИТ составляет 0,73. Мы планировали повысить выживаемость до 0,9. При мощности 0,8 и альфа ошибке 0,05, размер сравниваемых групп должен составить по 39 пациентов в каждой.

В качестве рандомизации при каждом исследовании использовался метод «последовательных номеров» [21, 41]. Сформулированы следующие критерии включения и исключения из исследования. Критерии включения основывались на интегральных характеристиках тяжести клинического состояния и вероятности

летального исхода по шкале SNAP-PE (≥ 20 баллов и вероятности летального исхода $\geq 3,8\%$, соответственно), в такой же степени терапевтического вмешательства по шкале NTISS (≥ 24 балла). Включение новорожденных в исследование осуществлялось только на основании информированного согласия родителей. Из исследования исключали детей с инкурабельными наследственными заболеваниями, врожденными пороками развития несовместимыми с жизнью и фатальными иатрогенными осложнениями. Для изучения новых критериев готовности к отлучению от ИВЛ было запланировано отобрать 62 новорожденных ребенка с ПОН, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии № 2 Челябинской областной детской клинической больницы, удовлетворяющих критериям включения и не соответствующих критериям исключения.

Для исследования терапии ЦИТ было запланировано отобрать 78 новорожденных детей с ПОН, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии № 2 Челябинской областной детской клинической больницы, удовлетворяющих критериям включения и не соответствующих критериям исключения. Каждому ребенку,вшенному в исследование, присваивался последовательно номер по порядку, начиная с 1 номера. Предварительно, в приложении MatLab (версия 6.1) была составлена рандомизационная матрица на 62 ячейки при исследовании новых критериев готовности к отлучению и на 78 ячеек, при изучении эффективности ЦИТ. В которых было распределено случайным образом 2 цифры: 0 и 1 в равных количествах, по 31 при изучении критериев готовности к отлучению и по 39 при изучении эффективности ЦИТ в каждой цифре. Таким образом, каждой ячейке присваивался номер по порядку и цифра 0 или 1: 0 – означало отсутствие предлагаемых критериев готовности к отлучению в первом исследовании и ТИТ во втором исследовании, 1 – применение критериев готовности к отлучению в первом исследовании и ЦИТ во втором рандомизированном исследовании. Если пациент внезапно исключался из исследования, то следующий включенный в исследование пациент занимал его место. В результате выше описанной методики

рандомизации сформировано две группы по 31 пациенту в каждой группе при изучении новых критериев готовности к отлучению от ИВЛ: 1 группа – без использования новых критериев готовности к отлучению и 2 группа – с использованием новых критериев готовности к отлучению от ИВЛ. И сформировано 2 группы по 39 пациентов в каждой, при изучении эффективности ЦИТ: группа «традиционной интенсивной терапии» и группа «целевой индивидуализированной терапии».

2.2.11 Статистическая обработка

Статистическая обработка материала проведена с использованием лицензионного пакета прикладных программ «STATISTICA – 6,0» (Stat Soft, США). В качестве порогового уровня статистической значимости принято значение 0,05. Количественные данные представлены в формате Me (UQ-LQ) – медиана, верхний и нижний квартили (25-75 перцентили). 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 определения размера выборок при рандомизированных исследованиях использовался анализ мощности. Для сравнения количественных данных в группах новорожденных в динамике использован метод Вилкоксона. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Для проведения ROC анализа и вычисления относительного риска использовалось приложение MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Для изучения выживаемости в изучаемых группах детей использовался метод множительных оценок Каплана – Мейера. Для сравнения значимости различий, при изучении выживаемости, использовался непараметрический метод Кох-Мантеля.

ГЛАВА 3

ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

3.1 Распространенность полиорганной недостаточности и нозологическая структура

В изучаемой нами популяции новорожденных детей на первых двух этапах исследования, ПОН составила 165 пациентов (82,5%). Отсутствие ПОН отмечалось у 35 пациентов (17,5%).

В таблице 5 представлено распределение больных в зависимости от степени недоношенности.

Таблица 5 - Распределение по степени недоношенности

Гестационный возраст	Группы		Всего n=200
	Группа детей без ПОН n=35	Группа детей с ПОН n=165	
	абс (%)	абс (%)	
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 гестационного возраста 26-27 недель, все 25 пациентов, оказались с ПОН, что составило 15,1% в группе детей с ПОН.

Детей гестационного возраста 28 – 32 недель включено в исследование 127 (64%), из них 114 (89,7%) оказались с ПОН.

Среди новорожденных 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 6 представлена нозологическая структура по основному заболеванию. Обращает внимание, что частота постановки диагноза «Асфиксия новорожденного» имеет статистически значимые различия в изучаемых группах новорожденных. При попарном сравнении выявлено, что во 2 и в 3 группах детей распространение асфиксии статистически значимо преобладает над 1 группой, $p < 0,0001$ при каждом сравнении. При сравнении 2 и 3 группы статистически значимых различий не получено, $p=1,0$. При переводе в ОРИТ на 3-й уровень, диагнозы менялись, в зависимости от преобладания органной недостаточности. В большинстве случаев преобладания респираторных расстройств выставляли диагноз РДСН во всех группах сравнения (таблица 6). Однако статистически значимых межгрупповых различий по другим нозологическим единицам не получено.

Таблица 6 - Нозологическая структура по основному заболеванию

Нозология	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

ПОН может развиться под воздействием любого этиологического фактора - острой кровопотери, сепсиса, политравмы, ишемии, тяжелого воспалительного процесса [63]. Все перечисленные возможные триггеры ПОН ассоциируются с шоком [258], который, после периода некоторой гемодинамической стабилизации в ходе терапии, переходит в фазу стабильного гиперметаболизма, что характеризуется развитием РДС [63]. При этом, РДС у новорожденных может быть первичным заболеванием, как следствие недоношенности, незрелости легких и дефицита сурфактанта [167], а также признаком шока [63].

Учитывая статистически значимое распространение асфиксии в группах новорожденных с ПОН, 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 недостаточности. Данный вывод совпадает с тезисами Нельсона, который первым описал ПОН у новорожденных детей и отметил роль асфиксии в её развитии [213]. В подавляющем большинстве случаев лидирующей органной недостаточностью является дыхательная недостаточность, 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 или врожденная пневмония, 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, на фоне асфиксии и ишемически - реперфузионных поражений [98].

Таким образом, наибольшая распространенность ПОН отмечается среди недоношенных детей менее 32 недель гестации. По механизму развития преобладает «классический» вариант ПОН, в результате асфиксии новорожденных, сопровождающийся дальнейшим развитием РДСН и в некоторых случаях сепсисом.

3.2 Частота TORCH инфекций в изучаемой группе больных детей

ПОН развилась у 165 новорожденных детей изучаемой когорты детей на первых двух этапах исследования. У 55 (33,3%) из этих детей обнаружены ToRCH агенты. Среди новорожденных детей без ПОН (35 пациентов) возбудители комплекса обнаружены в 4 случаях, что составило 11,4%, разница статистически значимая ($p=0,0006$, точный метод Фишера). Относительный риск составил 2,9 при 95% доверительном интервале от 1,1 до 7,5. 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 M, сдвиги в лейкоцитарной формуле. Данные о характере и частоте выявления TORCH агентов в группе детей с ПОН представлены в таблице 7.

Таблица 7 - 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(22%)	4(7,3%)	3(5,45%)	54(98%)

Как видно из таблицы 7, 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. Далее по частоте выявления, обнаруживается микоплазменная инфекция, диагностированная в 12 случаях (21,9%) с помощью исключительно ПЦР.

Токсоплазмоз, выявлен в 10 случаях (18,2%), во всех случаях данный возбудитель идентифицирован с помощью ПЦР. Применение ПЦР для прижизненной диагностики вируса простого герпеса 1,2 типов дало положительный результат в 8 (14,5%) случаях. Хламидийная инфекция обнаружена также в 8 случаях, из них ИФА диагностика оказалась позитивной в 3 случаях (37,5%), в трех случаях диагноз подтвержден патологоанатомически и во всех случаях были получены положительные результаты ПЦР. 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%). Таким образом, 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. Наиболее наглядно этиологическая структура ToRCH инфекций у новорожденных видна на рисунке 2.

Как видно на представленном рисунке, наиболее распространенной инфекцией у новорожденных с клиникой ПОН является ЦМВИ, которая встречается в обследованной группе детей с частотой 29,1%. На втором месте находится микоплазменная инфекция с частотой 21,9%. Под нашим наблюдением находился 1 новорожденный ребенок, у матери которого был установлен диагноз сифилиса в период данной беременности с помощью RW и РИФ. Несмотря на превентивное специфическое лечение беременной женщины, ребенок родился больным. Распространенность врожденного сифилиса среди изучаемой группы

детей составила 1,8% (таблица 7).

На рисунке 3 представлено распространение различных представителей бактериальной флоры при посевах с поверхности кожи и слизистых оболочек новорожденных изучаемых групп.



Рисунок 2 - Этиологическая структура ToRCH комплекса у новорожденных с ПОН

Поверхностная бактериальная флора

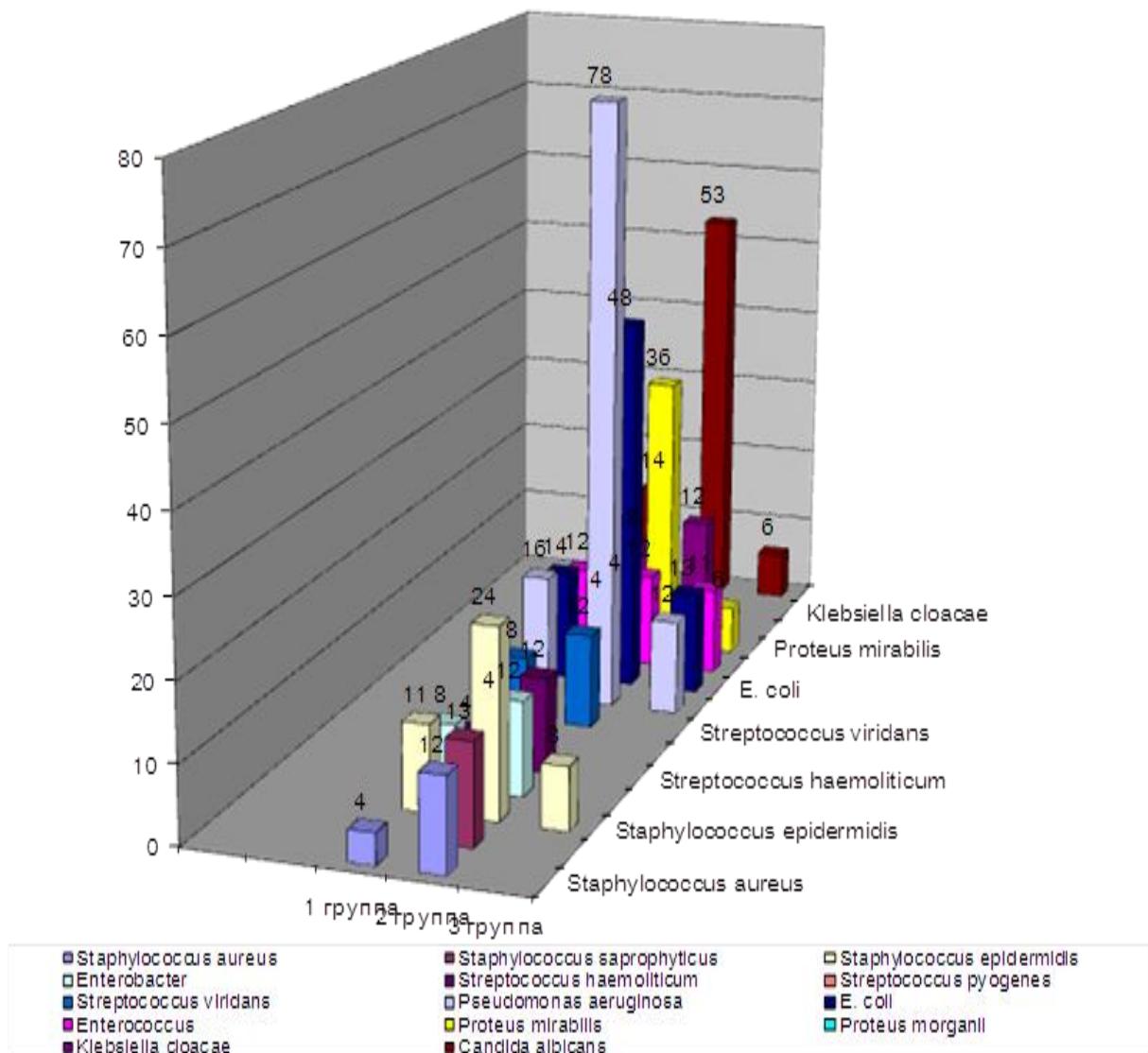


Рисунок 3 - Поверхностная бактериальная флора

Как видно из представленного рисунка чаще всего высеваются такие бактериальные агенты, как *E. Coli*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*, являющиеся представителями госпитальной флоры, в целом превалирует патогенная пиогенная микрофлора. *Candida albicans* преобладает среди грибковой флоры. При анализе ОР, выявляемые значения имели низкий уровень статистической значимости, что не позволяет их причислить к факторам риска развития ПОН. Во всех случаях посевы крови и ликвора были стерильными.

3.3 Клиническая характеристика изучаемых групп новорожденных детей

Такие признаки как масса тела при рождении, максимальная убыль массы тела, день жизни максимальной убыли массы тела используются в качестве клинических прогностических критериев многих тяжелых заболеваний, которые могут сопровождаться развитием критического состояния.

Характеристика изучаемых групп новорожденных на основе этих симптомов представлена в таблице 8. Как видно из таблицы 8, по всем показателям, кроме массы тела при рождении группы новорожденных детей были сопоставимыми.

Таблица 8 - Характеристика изучаемых групп новорожденных детей

Группы больных	Апгар через 5 минут	МТ при рождении (грамм)	Максимальная убыль МТ (%)	День максимальной убыли
1 группа (без ПОН)	4 (3-7)	2110 (1730-2980)	6,2 (5,6 – 7,1)	5 (3-7)
2 группа (выжившие с ПОН)	3 (2-4)	1495 (1260-1840)	8,7 (7,6 – 9,4)	8 (6-10)
3 группа (умершие)	3 (2-4)	1257 (990-1415)	6,8 (6,2-7,9)	6 (4-8)
P(Kruskal-Wallis)	0,04	0,00000	0,1	0,1
P (тест Манна Уитни)	P (1-2) =0,03 P (1-3) =0,03 P (2-3) =0,8	P (1-2) =0,037 P (1-3) <0,001 P (2-3) =0,2	P (1-2) =0,02 P (2-3) =0,4 P (1-3) =0,06	P (1-2) =0,04 P (1-3) =0,07 P (2-3) =0,06

При попарном сравнении массы тела, значимые различия были достигнуты только между группой 1(новорожденные без ПОН) и группой 3 (умершие

новорожденные с ПОН).

Таким образом, анализируемые общепринятые клинические прогностические признаки у новорожденных, такие как гестационный возраст (таблица 2), масса тела при рождении (таблица 8), значимо отклоняются в группе умерших детей с ПОН, по сравнению с группой детей без ПОН, что указывает на тяжесть состояния в группе 3. Данные признаки, кроме максимальной убыли массы тела и дня максимальной убыли, входят в шкалу SNAP-PE, с помощью которой определяется тяжесть состояния и вероятность наступления летального исхода. Значения данной шкалы анализировались в данной работе и результат будет изложен в дальнейшем.

3.3.1 Оценка церебральных поражений обследуемых детей

Оценка неврологического статуса новорожденных детей в ОРИТ имеет свои особенности. Пациенты находятся на лечении, в ходе которого проводится замещение функций легких с помощью ИВЛ, осуществляется интенсивный мониторинг. В результате пациент становится «носителем» множества датчиков, кроме того устанавливают центральные и периферические венозные катетеры, глубокие венозные линии. Дети, как правило, находятся в кувезах или на реанимационном столике с лучистым источником тепла. К таким пациентам применяется «максимально охранительный» режим. В подобных условиях провести оценку неврологического статуса бывает крайне затруднительно. Для оценки тяжести церебральной ишемии обычно используется шкала Томпсона (таблица 3), однако её использование в ОРИТ по вышеперечисленным причинам затруднительно, поэтому мы несколько модифицировали эту шкалу (таблица 4), чтобы сделать оценку тяжести церебральных поражений удобной для использования в палатах интенсивной терапии и безопасной для новорожденных детей.

Оценка проводилась каждый день пребывания детей в ОРИТ, но не более 30 дня. При сравнении результатов оценки выявлены значимые различия между группами детей с ПОН и без ПОН во все дни наблюдения, кроме первого, 10, 11, 24 и 30 дня. В таблице 9 представлены данные наблюдения в 1, 2, 3, 5, 10 и 30

дни. Как видно из представленной таблицы, во всех группах отмечается значимое снижение значения шкалы во времени, $p < 0,05$ (тест Вилкоксона), что говорит о постепенном улучшении функций ЦНС по мере лечения пациентов.

Таблица 9 - Сравнительная оценка церебральных поражений между изучаемыми группами в динамике

Группы	1 день	2 день	3 день	5 день	10 день	30 день	P(v)
1 группа (n=35)	5(3-6) n=35	2(1-4) n=35	2(1-3) n=32	1(1-2) n=23	1(0-2) n=11	1(0-2) n=4	0,017
2 группа (n=117)	5(3-6) n=117	4(3-4) n=117	4(2-5) n=117	3(2-4) n=117	3(2-4) n=94	2(2-4) n=32	0,004
3 группа (n=48)	5,5(4-6) n=48	5(4-5) n=48	5(3-5) n=38	5(3-5) n=34	4(3-5) n=17	4(3-5) n=9	0,01
P (Kruskel – Wallis)	0,04	0,0001	0,0001	0,0001	0,0018	0,09	-
P (Mann-Whitney)	$(1-2) = 0,8$ $(1-3) = 0,3$ $(2-3) = 0,3$	$(1-2) = 0,004$ $(1-3) = 0,001$ $(2-3) < 0,001$	$(1-2) = 0,006$ $(1-3) = 0,001$ $(2-3) < 0,001$	$(1-2) = 0,002$ $(1-3) < 0,001$ $(2-3) < 0,001$	$(1-2) = 0,02$ $(1-3) < 0,01$ $(2-3) < 0,01$	$(1-2) = 0,1$ $(1-3) = 0,1$ $(2-3) = 0,1$	-

Примечания. P(v) – тест Вилкокксон.

Сравнительный анализ между группами показал значимо более высокое значение шкалы в группах детей с ПОН, по сравнению с детьми без ПОН ($p < 0,017$, тест Манна Уитни) большую часть времени наблюдения, что говорит о более тяжелом повреждении ЦНС у детей с ПОН.

У умерших новорожденных детей с ПОН значения шкалы оказались значимо выше, чем у выживших во все дни, кроме первого и 10 дней ($p < 0,017$, тест Манна Уитни). Таким образом, значения шкалы могут быть своеобразными предикторами ПОН и летального исхода в данной группе детей. Для проверки данной гипотезы нами проведен ROC анализ на компьютерном приложении MedCalc.

Как видно на рисунке 4, критерием в отношении прогноза развития ПОН на 3 сутки явилось значение шкалы равное 2 баллам, чувствительность и специфичность данного критерия оказалась не высокой – 71,6% и 72% соответственно (рисунок 4 и таблица 10).

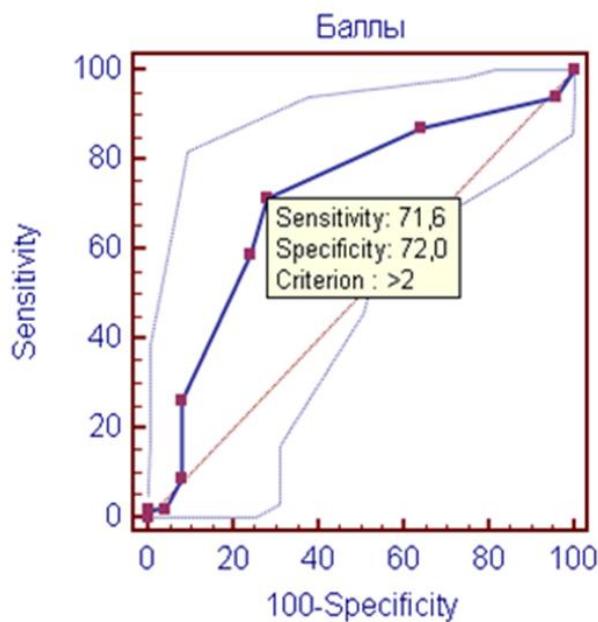


Рисунок 4 - ROC анализ шкалы оценки церебральных поражений в отношении прогнозирования развития ПОН у новорожденных детей на 3 сутки пребывания в ОРИТ

Но положительная предикативная ценность критерия оказалась довольно высокой и составила 91,2%, в то время как отрицательная предикативная ценность всего 38,3% (таблица 10). Таким образом, критерий 2 балла и выше для диагностики ПОН оказался малочувствительным и малоспецифичным. Опираясь только на этот критерий высок риск получения ложноположительных результатов, несмотря на высокую положительную предикативную ценность. На основании данной шкалы и критерия 2 балла, на 3 сутки нахождения в ОРИТ, можно лишь заподозрить наличие ПОН у новорожденного ребенка.

Как видно на рисунке 5, критерием, в отношении развития летального исхода, явилось значение шкалы равное 4 и более. Как видно на рисунке 4 и на таблице 11, чувствительность критерия оказалась низкой – 65%, в то время как специфичность довольно высокая – 92,1 %, то есть по данному критерию можно

прогнозировать выживание, например, если критерий менее 4 баллов на 5 сутки пребывания в отделении, то вероятность выживания равна 93%, так как отрицательная предиктивная ценность равна 93% (таблица 11).

Таблица 10 - Предиктивные значения шкалы церебральных поражений относительно развития ПОН у новорожденных детей (ROC анализ)

Критерий	Se	Sp	PPV	NPV
$>=0$	100,00	0,00	80,3	-
>0	94,12	4,00	80,0	14,3
>1	87,25	36,00	84,8	40,9
$>2 *$	71,57	72,00	91,2	38,3
>3	58,82	76,00	90,9	31,1
>4	26,47	92,00	93,1	23,5
>5	8,82	92,00	81,8	19,8
>6	1,96	96,00	66,7	19,4
>7	1,96	100,00	100,0	20,0

Примечания. (*) - пороговый критерий.

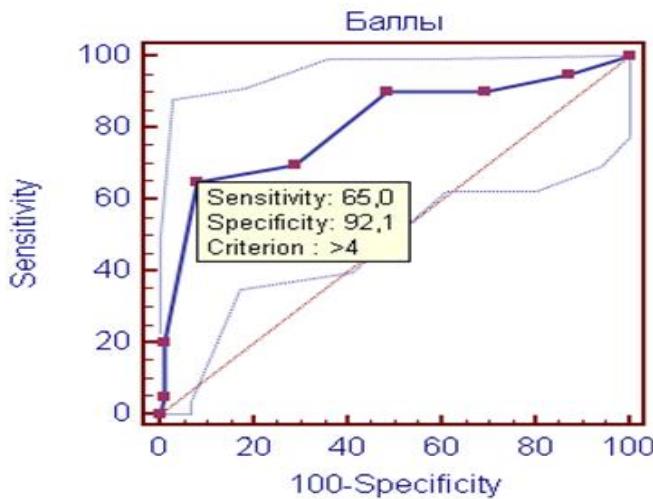


Рисунок 5 - ROC анализ шкалы оценки церебральных поражений в отношении прогнозирования развития летальных исходов у новорожденных детей с ПОН на

5 сутки пребывания в ОРИТ

Таблица 11 - Предикативные значения шкалы церебральных поражений относительно развития летальных исходов у новорожденных детей на 5 сутки пребывания в ОРИТ

Критерий	Se	Sp	PPV	NPV
>=0	100,00	0,00	16,5	-
>0	95,00	12,87	17,8	92,9
>1	90,00	30,69	20,5	93,9
>2	90,00	51,49	26,9	96,3
>3	70,00	71,29	32,6	92,3
>4 *	65,00	92,1	61,9	93,0
>5	20,00	99,01	80,0	86,2

Примечание. (*)-пороговый критерий

Таким образом, разработанная нами шкала пригодна для сравнительного наблюдения за состоянием ЦНС у новорожденных детей в критических состояниях, в частности при ПОН. С помощью данной шкалы можно заподозрить развитие ПОН, при повышении до 2 баллов и выше на 3 сутки наблюдения в ОРИТ, вероятность наличия ПОН у новорожденного ребенка равна 91,2%.

Так же, с помощью данной шкалы можно предсказывать выживание новорожденного ребенка с ПОН. Так если значение шкалы 4 балла и менее на 5 сутки пребывания в ОРИТ, то вероятность выживания до года составляет 93%.

3.3.2 Респираторные расстройства

При изучении соматической патологии больных новорожденных, включенных в исследование обращает на себя внимание, что в подавляющем большинстве случаев среди детей отмечались респираторные расстройства, которые обусловлены РДС, очаговой пневмонией, синдромом аспирации мекония (САМ), бронхолегочной дисплазии (БЛД), в единичных случаях синдромом

утечки воздуха (таблица 12).

Таблица 12 - Структура респираторных расстройств

Респираторные расстройства	1 группа	2 группа	3 группа	P
РДС	32(91,4%)	109(93,2%)	45(93,7%)	0,9
Синдр.аспир. мекония	3(8,6%)	6(5,1%)	2(4,2%)	0,7
Брожд. пневмония	-	2(1,7%)	1(2,08)	0,7
ИВЛ-ассоц. пневмония	-	21(17,9%)	12(25%)	0,0082
Синдр.утечки воздуха	-	2(1,7%)	-	0,5
БЛД	1(2,9)	19(16,2%)	-	0,0009

Как видно из представленной таблицы, РДС в структуре респираторной патологии доминировали во всех группах больных, превышая 90%, однако статистически значимых межгрупповых различий не получено. Статистически значимые межгрупповые различия были получены по распространению ИВЛ-ассоциированной пневмонии (ВАП) и БЛД.

При попарном сравнении выявлено, что между группами новорожденных с ПОН (выжившими и умершими) статистически значимых различий по ВАП нет, $p=0,4$. В группе новорожденных без ПОН такого осложнения не встречалось. Относительный риск данного осложнения в группе новорожденных с ПОН оказался 0,8, 95% интервал достоверности 0,7 – 0,9, при $p=0,0001$. ВАП выставлялась на основании развития пневмонии через 48 часов после начала ИВЛ (как правило, по поводу РДСН) и массивности высеива >104 колоний образующих единиц на 1 мл лаважного содержимого, как правило, госпитальной флоры (*Pseudomonas aeruginosa*) [102].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) выставлялась детям 1 и 2 групп в соответствии с современными критериями постановки данного диагноза [79, 167], на основании зависимости от кислорода до 28 суток жизни и старше, бронхообструктивного синдрома и других признаков дыхательной недостаточности, рентгенографической картины и регресса клинической картины по мере роста ребенка. Первичный диагноз у них выставлялся либо РДСН, САМ или пневмония.

Как видно из таблицы 12, БЛД в группе детей с ПОН не имеет значимых различий 19 из 117 (16,2%) против 1 из 35 (2,9%) в группе детей без ПОН, $p>$

0,017. Однако относительный риск БЛД в группе новорожденных с ПОН составил 0,8, при 95% интервале достоверности 0,78 – 0,9 и $p=0,003$. В группе умерших БЛД не выставлялась, однако отсутствие данного диагноза обусловлено низким «дожитием» до критериев постановки диагноза в этой группе.

Пневмония встречалась только во второй и в третьей группе, начиналась она как тяжелый РДСН, при проведении дифференциального диагноза выставлялся диагноз врожденной пневмонии в соответствии с современными критериями [167].

У всех детей, даже в группе без ПОН, пузырьковый тест показывал наличие пузырьков лаважного содержимого малого размера 4-6 мкм и “click” тест отрицательный, пузырьки большого размера появлялись только незадолго до экстубации. Данное наблюдение свидетельствует о том, что дефицит сурфактана в легких присутствовал во всех группах независимо от нозологической принадлежности больного новорожденного ребенка.

Респираторная патология в группах обследованных новорожденных детей является ведущей и встречается в 100% случаев, наиболее частой нозологической единицей является РДСН, распространенность достигает 82,9%.

3.3.2.1 Респираторный мониторинг

Информативные показатели «респираторных мониторов» представлены в таблице 13. В таблице представлены среднесуточные показатели у больных новорожденных изучаемых групп зарегистрированные в первые сутки пребывания в ОРИТ, во 2, 3, 5, 10 сутки. Данные временные точки выбраны по аналогии с изучением церебральных дисфункций.

Как видно из представленной таблицы, по МАР статистически значимые межгрупповые различия получены на 2 сутки пребывания в ОРИТ. Попарное сравнение групп выявило статистически значимые различия между группой 3 и группой 2 ($p=0,001$). Между группами 1 и 2, и 1 и 3 статистически значимых различий не получено. Индекс оксигенации (ИО) оказался ниже 1 во всех группах, во все дни наблюдения, хотя и были получены статистически значимые различия (таблица 12), которые указывают на гипероксию.

Таблица 13 - Респираторный мониторинг

Дни	1 день	2 день	3 день	5 день	10 день
Группы	MAP (см. водн. ст) Me(LQ-UQ)				
1 группа	8(7-9)	8(7-9)	8(7-8)	8(7-8)	8(7-9)
2 группа	8(7-9)	8(7-9)	7(7-9)	8(7-9)	8(7-9)
3 группа	8(7-10)	9(8-10)	8(7-9)	8(7-10)	8(7-9)
P	0,1	0,0019	0,078	0,38	0,2
Группы	Индекс оксигенации Me(LQ-UQ)				
1 группа	0,03 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,04)
2 группа	0,03 (0,02-0,04)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)
3 группа	0,04 (0,03-0,07)	0,03 (0,02-0,05)	0,03 (0,02-0,04)	0,03 (0,02-0,05)	0,03 (0,02-0,04)
P	0,001	0,001	0,0000	0,0000	0,01
Группы	PO ₂ /FIO ₂ Me(LQ-UQ)				
1 группа	300 (260-340)	310 (250-390)	330 (290-400)	330 (240-400)	400 (390-460)
2 группа	270 (210-370)	290 (220-390)	330 (240-400)	340 (260-430)	370 (270-470)
3 группа	190 (130-280)	240 (170-290)	240 (190-320)	260 (150-340)	260 (240-320)
P	0,0001	0,0002	0,0000	0,0001	0,0007
Группы	PIP-PEEP(см.водн.ст.) Me(LQ-UQ)				
1 группа	16(14-18)	16(14-17)	16(14-17)	16(14-17)	17(14-19)
2 группа	16(15-18)	16(14-18)	16(14-18)	15(14-17)	16(14-18)
3 группа	16(13-20)	16(14-19)	17(15-20)	17(15-21)	15(13-19)
P	0,8	0,4	0,03	0,04	0,3
Дни	1 день	2 день	3 день	5 день	10 день
Группы	Ve/kg (мл/мин) Me(LQ-UQ)				
1 группа	600 (380-690)	521 (352-679)	474 (348-589)	465 (384-753)	639 (503-817)
2 группа	700 (400-986)	691 (400-983)	665 (417-940)	742 (424-949)	730 (513-952)
3 группа	892 (720-1082)	874 (694-1025)	824 (535-1062)	897 (593-1082)	696 (597-697)
P	0,0001	0,0001	0,0007	0,0008	0,3
Группы	PCO ₂ (мм.рт.ст)Me(LQ-UQ)				
1 группа	31(24-43)	34(28-45)	40(30-46)	40(34-46)	45(38-51)
2 группа	30(25-44)	34(25-39)	32(28-39)	37(32-41)	43(37-51)
3 группа	31(24-43)	34(28-45)	40(30-46)	40(34-47)	45(38-51)
P	0,5	0,3	0,052	0,07	0,3

В группе умерших этот показатель оказался статистически значимо выше, чем в группе новорожденных без ПОН в 1-5 дни пребывания в ОРИТ, р соответственно равен (0,0006; 0,005; 0,0002; 0,001), и в группе выживших новорожденных с ПОН по сравнению с новорожденными без ПОН, во все дни наблюдения, р соответственно (0,001; 0,0004; 0,00001; 0,00001; 0,002).

Соотношение PO_2/FiO_2 постепенно увеличивается по мере пребывания детей в ОРИТ, но в первой и второй группах отмечается значимое увеличение этого показателя (парный тест Вилкоксона, $p < 0,05$), тогда как в третьей группе статистически значимых различий в динамике не получено. Значимые межгрупповые различия получены по всем временным точкам (таблица13). При попарном сравнении групп выявлено, что во все дни наблюдения, статистически значимых различий между группами детей без ПОН (группа 1) и группой выживших новорожденных с ПОН (группа 2) не было, р соответственно (0,5; 0,3; 0,6; 0,6; 0,1).

В то время как в группе умерших новорожденных с ПОН (3 группа) этот показатель оказался статистически значимо ниже, чем в группе выживших новорожденных с ПОН во все дни наблюдения, р равно соответственно (0,0001; 0,0004; 0,00005; 0,00003; 0,002). Так же при сравнении 3 группы (умерших с ПОН) с группой новорожденных без ПОН (1 группа), данный показатель в 3 группе оказался статистически значимо ниже во все дни наблюдения, р соответственно (0,0002; 0,0003; 0,0002; 0,002; 0,0002).

По разности PIP-PEEP статистически значимые межгрупповые различия получены на третий и пятый дни наблюдения (таблица13). При попарном сравнении выявлено, что между группой детей без ПОН (1 группа) и умершими с ПОН (3 группа) значимых различий нет, р соответственно (0,02; 0,1). Между группами выживших новорожденных с ПОН и без ПОН значимых различий не получено. При сравнении группы выживших с ПОН (2 группа), с группой умерших с ПОН, статистически значимые различия получены только на пятье сутки, $p=0,012$. В группе умерших этот показатель оказался значимо выше, чем в группе выживших новорожденных с ПОН.

Изучение минутного объема выдоха на кг массы тела (Ve/kg) показало статистически значимые различия во все дни наблюдения, кроме десятого (таблица 13). При попарном сравнении выявлено, что в группе детей без ПОН (1 группа) этот показатель статистически значимо ниже, чем в группе выживших новорожденных с ПОН (2 группа) в 1, 3 и 5 дни наблюдения, р соответственно (0,007; 0,0001; 0,016). При сравнении 1 группы с группой умерших пациентов (группа 3), так же обнаружено статистически значимо более низкий данный показатель в 1 группе во все дни наблюдения, кроме десятого, р соответственно (0,00001; 0,00009; 0,00000; 0,00007). При сравнении группы 2 (выжившие с ПОН) с группой 3 (умершие с ПОН), выявлен статистически более высокий данный показатель в группе умерших на 1, 3 и 5 дни наблюдения, р соответственно (0,012; 0,0162; 0,011).

Изучение напряжения углекислого газа артериализированной крови (PCO₂) показало сопоставимые результаты во всех группах и во всех временных точках исследования.

При корреляционном анализе по Спирмену (таблица 14), нами выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями PIP-PEEP и Ve/kg.

Таблица 14 - Корреляционный анализ пар переменных PIP-PEEP- Ve/kg по Спирмену

Дни пребывания	1 группа	2 группа	3 группа
1 день	0,3(p>0,05)	0,3(p=0,005)	0,5 (p=0,0001)
2 день	0,3(p>0,05)	0,3(p=0,001)	0,5 (p=0,0002)
3 день	0,1(p>0,05)	0,4(p=0,0001)	0,5 (p=0,0003)
4 день	0,3(p>0,05)	0,5(p=0,00001)	0,6 (p=0,00001)
5 день	0,5(p>0,05)	0,4(p=0,0001)	0,7 (p=0,00001)
10 день	0,4(p>0,05)	0,3(p=0,007)	0,3 (p>0,5)

Эта корреляция статистически значимая только в группах детей с ПОН (2 и

3 группы), за исключением 3 группы на 10 сутки. Корреляция между параметрами PO_2/FiO_2 и ИО отрицательная, и статистически значимая во всех группах и во всех временных точках до 10 дня нахождения в ОРИТ (таблица15). Что было ожидаемым и подтверждает функциональное значение данных индексов.

Изменения МАР, PO_2/FiO_2 и ИО, минутной вентиляции и разности РИР-РЕЕР вероятно являются ассоциированными с вентиляционно-перфузионными расстройствами и необходимостью манипулировать давлением, FiO_2 , временем и частотой дыхательных циклов целью коррекции газового состава крови и КОР в периоде относительной гемодинамической стабилизации после купирования шока.

Таблица 15 - Корреляционный анализ пар переменных PO_2/FiO_2 . ИО по Спирмену

Дни пребывания	1 группа	2 группа	3 группа
1 день	-0,9($p=0,000001$)	-0,9($p=0,000001$)	-0,9($p=0,000001$)
2 день	-1 ($p=0,000001$)	-0,9($p=0,000001$)	-0,9($p=0,000001$)
3 день	-0,9($p=0,000001$)	-0,9($p=0,000001$)	-0,9($p=0,000001$)
4 день	-0,9($p=0,000001$)	-0,9($p=0,000001$)	-0,8($p=0,000001$)
5 день	-0,8($p=0,000001$)	-0,9($p=0,000001$)	-0,9($p=0,000001$)
10 день	-0,8($p=0,000001$)	-0,9($p=0,000001$)	-1($p=0,000001$)

Таким образом, данные респираторного мониторинга указывают на статистически значимое преобладание среднего давления в дыхательных путях (МАР) у новорожденных группы умерших с ПОН (3 группа) по сравнению с группой выживших с ПОН (2 группа) на вторые сутки нахождения в ОРИТ.

Показатель PO_2/FiO_2 значимо ниже в группе умерших по сравнению с группой выживших новорожденных с ПОН. Показатель разности РИР-РЕЕР статистически значимо выше в группе умерших по сравнению с выжившими новорожденными с ПОН на 5 день наблюдения в ОРИТ. Минутная вентиляция

легких у новорожденных с ПОН (2 и 3 группы) оказалась статистически значимо выше, чем у новорожденных без ПОН (1 группа). А в группе умерших новорожденных, значимо выше, чем в группе выживших с ПОН.

Указанные факты свидетельствуют о важной роли гипервентиляционных расстройств в патогенезе ПОН и танатогенезе, по-видимому данные расстройства длительно персистируют у детей с ПОН в результате сохранения увеличенного «мертвого» пространства легких, что может отражать степень повреждения органа.

3.3.3 Поражение системы кровообращения

Проведение ИВЛ с применением положительного давления в дыхательных путях может являться фактором риска дисфункции сердечной деятельности в результате снижения венозного возврата и развития синдрома сниженного сердечного выброса, что так же сопровождается синдромом гипоперфузии легких, гиповолемии и синдромом экстракапиллярной утечки. Подобная последовательность патогенетических событий может являться причиной не эффективной интенсивной терапии и способствовать развитию ПОН.

Кроме того, у ребенка с ПОН могут развиваться кардиальные расстройства. По данным литературы у 70% новорожденных детей встречаются гипоксические поражения сердечнососудистой системы [43]. Дефицит энергопродукции, реперфузия, гиперкатехоламинемия, метаболический ацидоз, нарушения реологии крови, наиболее часто встречаются при ПОН [262] и могут лежать в основе снижения сократительной способности миокарда и нарушения проводимости сердца [72], что может способствовать развитию опасных для жизни сердечных аритмий [19]. В литературных источниках недостаточно данных о характере ЭКГ у новорожденных детей с ПОН. Результаты ЭКГ у детей с ПОН представлены в таблице 16.

Как видно из представленной таблицы, сердечнососудистые расстройства, по данным однократного ЭКГ, проводимого на вторые сутки нахождения детей в ОРИИТ, выявлялись в 65,7% случаев в первой группе, в 82,9% случаев во второй

группе и в 75,5% случаев в третьей группе, межгрупповые различия оказались статистически не значимыми.

Как видно из таблицы 16, отклонение сегмента |ST| имеет статистически значимые межгрупповые различия по частоте выявления.

Таблица 16 - Изменения на ЭКГ у детей с ПОН

Группы	1 группа (n=35)	2 группа (n=117)	3 группа (n=48)	P
Изменения на ЭКГ	23 (65,7%)	97 (82,9%)	34 (75,5%)	0,06
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

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 (таблица 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 (таблица 16), 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.

3.3.3.1 Холтеровское кардиомониторирование

С целью уточнения нарушений ритма и проводимости у новорожденных детей с ПОН, а также изучения возможных взаимосвязей нарушения ритма и проводимости, и других изменений ЭКГ с развитием данного синдрома, и летального исхода, проводили холтеровское кардиомониторирование [105, 176, 207].

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%). Результаты исследования представлены в таблице 17.

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, $p=0,001$.

Таблица 17 - Результаты холтеровского мониторирования, Me(LQ-UQ)

ЭКГ феномены	Группы			P
	1 группа (n=35)	2 группа (n=39)	3 группа (n=23)	
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
Синоатриальная 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 В3 абс (%)	-	1(2,6%)	13(56,5%)	<0,0001
Эктопические ритмы абс (%)	3(8,6%)	9(23%)	23(100%)	<0,0001

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 ($p < 0,00001$).

Как показал ROC анализ (таблица 18), критерием летального исхода является элевация сегмента $|ST|$ на 0,21 мВ и выше, отрицательная предикативная ценность критерия оказалась 89,3%, что позволяет прогнозировать выживаемость, то есть если элевация сегмента $|ST|$ меньше указанного критерия, то вероятность выживания составляет 89,3%, а если выше указанного критерия, то вероятность летального исхода 50% (показатель положительной предикативной ценности).

Таблица 18 - Предикативные значения развития летального исхода по данным холтеровского мониторирования

Критерий	Значение	Se.	Sp.	PPV	NPV
$ ST $	>0,21 мВ	72,73%	75,76%	50%	89,3%
$ QT _c$	>410 мс	100%	97,30%	92%	100%

ROC анализ позволил выявить прогностический критерий интервала $|QT|$ в отношении развития ПОН (таблица 19).

Таблица 19 - Пороговые критерии ПОН при холтеровском мониторировании

Критерий	Значение	Se.	Sp.	PPV	NPV
$ QT _c$	>363 мс	95,2%	62,9%	81,9%	72,7%
Всего НЖЭС	>132	85,2%	68,6%	82,5%	72,7%
Максимальная частота НЖЭС	>57	72,1%	97,1%	97,8%	66,7%
Всего биений	≤ 188437	60,7%	91,4%	92,5%	57,1%

Который, как видно из таблицы 19, оказался равным 0,363 с., критерий имеет высокую чувствительность 95,15 % при уровне значимости $p < 0,0001$. Использование данного критерия для прогнозирования летального исхода показало, что прогностический критерий равен 0,41 с. (таблица 18), критерий не только высокочувствительный, чувствительность равна 100%, но и

высокоспецифичный, специфичность равна 97,3%. Кроме того, данный критерий имеет еще и высокую положительную (92%) и отрицательную предикативную ценность (100%). При этом, уровень статистической значимости $p < 0,0001$.

Таким образом, интервал $|QT|$ является надежным предиктором развития ПОН и летального исхода у новорожденных, а холтеровское мониторирование на вторые сутки пребывания новорожденных в ОРИТ является чрезвычайно важным методом мониторинга при прогнозировании развития ПОН и летальных исходов.

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 отмечаются 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 ($p=0,2$).

ROC анализ позволил выявить пороговый критерий «всего НЖЭС» для детей с ПОН и определить предикативные показатели. Пороговый критерий > 132 «всего НЖЭС» и выше, чувствительность 85,25%, положительная предикативная ценность 81,7%, специфичность и отрицательная предикативная ценность ниже 80%, что не позволяет считать критерий достаточно надежным, несмотря на то, что уровень значимости $p < 0,0001$.

При проведении ROC анализа выявлен пороговый показатель максимальной частоты НЖЭС для развития ПОН, он оказался равным более 57 в час (таблица 19). Чувствительность критерия составила 72,1%, тогда как специфичность 97,1%, позитивная предсказательная ценность оказалась равная 97,8%, при уровне значимости $p < 0,0001$.

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 ($p=0,0001$).

ROC анализ показал пороговый критерий «всего биений» равный 188437 биений в сутки для развития ПОН (таблица 19). Чувствительность критерия небольшая – 60,7%, специфичность высокая, равна 91,4%, положительная предиктивная ценность 92,5% при уровне значимости $p <0,0001$. Для прогнозирования наступления летального исхода, чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предиктивная ценность оказались весьма низкими при выполнении ROC анализа.

Распространение синоатриальной блокады II степени (САII) в исследуемых группах оказалось статистически значимым (таблица 17). 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 (таблица 17).

Межпредсердная блокада распространена статистически значимо между группами (таблица 17). 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 (таблица 17). 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 так же статистически значимых различий не получено, $p=0,03$.

Частота выявления брадикардии так же имеет статистически значимые межгрупповые различия (таблица 17). 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 (таблица 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 (таблица 17). При попарном сравнении выявлено статистически значимое преобладание частоты данных ЭКГ феноменов 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, $p=0,08$.

Для номинативных показателей был рассчитан относительный риск наступления летального исхода с определением уровня значимости на приложении Medcalc (таблица 20).

Как видно из представленной таблицы, с наиболее высоким уровнем значимости ($p < 0,0001$) оказалось два показателя – паузы длительностью более 1200 мс ($OP=2,4$) и эктопические ритмы ($OP=4,1$). Межпредсердная блокада имеет более высокий $OP = 9,6$, с уровнем значимости $p=0,0001$. Брадикардия менее 100 ударов в минуту имеет $OP=2,3$, с уровнем $p=0,004$. Но самый высокий OP имеют комплексы «выскальзывание захват» (В3) $OP=22$, при уровне значимости $p=0,002$. Таким образом, анализ холтеровского мониторирования показал, что пороговыми критериями для развития ПОН являются: интервал $|QT|_{c>} 362,8$ мс – высокочувствительный критерий (чувствительность равна

95,2%); высокоспецифичные критерии - максимальная частота НЖЭС в час >57 и всего биений ≤ 188437 (специфичность 91,4%).

Таблица 20 - Относительный риск летального исхода при обнаружении некоторых ЭКГ находок при холтеровском мониторировании

ЭКГ находки	ОР	95%ДИ	P
Синатриальная блокада II	1,15	0,8-1,6	0,1
Межпредсердная блокада	9,6	3,1-29,3	0,0001
НЖМВР	1,6	1,1-2,6	0,016
Брадикардия <100	2,3	1,4-3,6	0,0004
Паузы > 1200 мс	2,4	1,6-3,4	<0,0001
Комплексы В3	22	3-158	0,002
Эктопические ритмы	4,1	2,4-7,2	<0,0001

Пороговые критерии развития летального исхода включают только 2 критерия: элевация сегмента $|ST| > 0,21$ мВ, который имеет только высокую отрицательную предиктивную ценность 89,3% и интервал $|QT|_c > 0,41$ с имеющей высокую чувствительность 100%, специфичность 97,3%, положительную предиктивную ценность 92% и отрицательную предиктивную ценность 100%, что позволяет его считать самым точным критерием летального исхода в группе детей с ПОН.

Из номинативных показателей с высоким ОР летального исхода можно выделить два высоко значимых показателя: - это паузы длительностью более 1200 мс ($OP=2,4$) и эктопические ритмы ($OP=4,1$), уровень значимости $p <0,0001$ (таблица 20).

В группе детей с ПОН достоверно чаще отмечаются ЭКГ признаки, указывающие на ишемические изменения в миокарде – отклонение сегмента $|ST|$, на возможные нарушения реполяризации - увеличение интервала $|QT|$, а также на

формирование предсердной аритмической болезни – значимо большая частота НЖЭС, СА блокады, межпредсердных блокад, брадикардии, пауз, комплексов типа «выскальзывание-захват», эктопических ритмов, атриовентрикулярных блокад. Увеличение корригированного интервала $|QT|$ значимо более выражено у новорожденных детей с ПОН, но вряд ли это объясняется симпатовагальными влияниями ввиду крайней степени разбалансированности вегетативной нервной системы при ПОН. Более вероятны ятрогенные и гуморальные воздействия или транзиторное магний дефицитное состояние новорожденных, которые оказались более выражены у новорожденных детей с ПОН. Брадикардию, паузы и СА блокады можно интерпретировать как дисфункцию синусового узла (СУ), остальные находки могут указывать на сочетанные нарушения образования и проведения импульса [60, 100, 105, 231].

3.3.3.2 Неинвазивный мониторинг гемодинамики и доставки кислорода

В развитии ПОН ведущую роль могут играть гемодинамические факторы, которые определяют доставку кислорода (DO_2) к тканям всех органов и систем, и способны компенсировать, до некоторого предела, недостаточную оксигенацию, обусловленную легочной дисфункцией [116, 167, 223]. Решающую роль в обеспечении DO_2 в организме, играют три компонента: респираторный, циркуляторный и гемический [116]. В практике интенсивной терапии обычно мониторируется респираторный и гемический компоненты. Мониторинг циркуляторного компонента ограничивается частотой сердечных сокращений и артериального давления в сочетании с кислотно-основным равновесием (КОР) и газовым составом крови, что по данным литературы не всегда эффективно для определения и прогнозируемого статуса реанимационного больного [167]. Тем не менее, мониторинг центральной гемодинамики при ПОН является одним из ключевых моментов ведения больного [116]. С целью изучения возможности мониторинга гемодинамики неинвазивными и малоинвазивными методами нами проведено изучение особенностей гемодинамики у всех новорожденных

изучаемых групп в динамике. Мониторинг гемодинамики проводили на основе следующих методов:

- 1) с помощью эхокardiографии (ЭХОКГ), как указано выше в главе 2, определяли ударный объем с последующим расчетом ударного индекса (УИ), на основе средних значений ЧСС за прошедшие сутки с помощью прикроватного пульсоксиметрического монитора (Philips, Нидерланды) и ударного объема определяли сердечный индекс (СИ);
- 2) Показатель доставки кислорода (IDO_2), так же как указано в главе «материалы и методы», рассчитывали специальным компьютерным приложением «Программа расчета доставки кислорода в организме человека» (свидетельство об отраслевой разработке № 9616, 15.01.2008), на основе данных неинвазивного мониторинга насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом с помощью пульсоксиметрии (Philips, Нидерланды), а также величиной СИ. С помощью указанного выше, компьютерного приложения вычисляли показатель экстракции кислорода (ЭК), для чего определяли насыщение гемоглобина кислородом в венозной крови и концентрацию гемоглобина при проведении мониторинга КОР и газового состава крови с помощью биохимического анализатора ABL 800 FLEX (Radiometer, США). Результаты неинвазивного мониторинга гемодинамики представлены в таблице 21. Как видно из представленной таблицы, ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), индекс доставки кислорода (IDO_2) и экстракция кислорода (ЭК) значимо изменяются в динамике в группе выживших новорожденных детей с ПОН (по Виллокксону), в группе детей без ПОН значимые изменения наблюдаются только по СИ в сторону небольшого снижения с $6,12 \text{ л}/\text{м}^2$ в минуту при поступлении до $5,86 \text{ л}/\text{м}^2$ в минуту перед переводом из отделения, в группе умерших значимых различий в динамике СИ и IDO_2 не отмечается. По межгрупповым различиям между группами новорожденных детей без ПОН и выживших детей с ПОН отмечаются статистически значимые различия за исключением IDO_2 перед наступлением исхода и экстракции кислорода (ЭК) перед наступлением исхода и минимальным его показателем.

Попарные межгрупповые различия в группе детей без ПОН значимо преобладают по УИ и СИ по сравнению с группой выживших и умерших детей с ПОН, во всех случаях $p < 0,001$. Между группами детей с ПОН, при оценке стартовых УИ и СИ отмечаются значимые различия в пользу группы выживших ($p < 0,001$), тогда как по IDO_2 различия не существенны ($p=0,13$).

При сопоставлении с респираторным мониторингом в первый день после поступления (таблица 13), по данным мониторов аппаратов ИВЛ Avea, видно, что значения среднего давления в дыхательных путях (MAP) и индекса оксигенации (ИО) значимо ниже в группе детей без ПОН, а соотношение PO_2/FIO_2 значимо ниже в группе умерших, что говорит о компенсации IDO_2 путем увеличения среднего давления в дыхательных путях и фракции кислорода на вдохе. Поэтому существенных различий при поступлении между группами детей с ПОН, по показателю IDO_2 не получено, тогда как в первой группе этот показатель значимо выше, чем в группе выживших новорожденных с ПОН ($p < 0,0001$).

Что так же справедливо для показателей перед наступлением исхода и минимальными показателями (таблица 21), p соответственно (0,006 и 0,00001). При сравнении 1 группы с группой умерших (группа 3) так же получены статистически значимые различия по стартовым показателям, перед наступлением исхода и минимальным показателям (таблица 21), p соответственно (0,0001; 0,0001; 0,000001). Перед наступлением исхода, по показателям IDO_2 получены значимые различия в пользу группы выживших новорожденных детей с ПОН по сравнению с умершими пациентами ($p=0,0002$), то же характерно и для минимальных показателей ($p=0,0004$).

ЭК учитывает, как циркуляторный компонент транспорта кислорода, так и его гемический компонент [82]. Как уже было сказано выше, ЭК значимо изменяется в динамике в обеих группах детей с ПОН, без существенных межгрупповых изменений, уменьшаясь перед наступлением исхода, за исключением группы новорожденных без ПОН, где этот показатель не имеет существенных изменений в динамике, но значимо ниже, чем в группах детей с ПОН (2 и 3 группы) при поступлении в ОРИТ, p соответственно (0,0001; 0,001).

Таблица 21- Результаты мониторинга гемодинамики

Показа тели	Группа детей без ПОН			Группа выживших с ПОН			Группа умерших с ПОН			P (Kruskal – Wallis)
	1.Поступ.	2.Исход.	3.Мин.	1.Поступ.	2.Исход.	3.Мин.	1.Поступ.	2.Исход.	3.Мин.	
1.УИ (мл/м ²)	42 (38-55)	42 (39-57,2)	42 (38-55)	23,2 (18-28,6)	33,2 (24-38,3)	22,5 (19-27)	19 (15,5-23)	23,9 (18,5-29)	16,8 (14-20,8)	P ₁ = 0,0000 P ₂ =0,0000 P ₃ =0,0000
2.СИ (л/м ² в мин)	6,12 (5,5-8,1)	5,86 (4,5-6,6)	5,85 (5,1-6,9)	3,18 (2,54-4)	5,37 (3,9-6,5)	3 (2,33-3,6)	2,5 (2,3-2,9)	3,5 (2,6-4,7)	2,3 (1,8-2,8)	P ₁ =0,0000 P ₂ =0,0000 P ₃ =0,0000
3.IDO ₂ (мл/м ² в мины)	915 (809-1400)	912 (774-1200)	806 (654-1009)	633 (516-774)	727 (524-1011)	454 (382-573)	520 (429-747)	448 (286,5- 624)	326,4 (256-411,4)	P ₁ =0,0000 P ₂ =0,1 P ₃ =0,0000
4.ЭК (%)	17,2 (12,4- 22,45)	17,4 (15,3-22,9)	12,5 (10,6-19)	37,3 (30,2-47)	18 (12-30)	16,5 (11,6-27,6)	35,7 (29-41,4)	24,5 (17,35- 31,2)	18,69 (14,7-27,3)	P ₁ =0,0000 P ₂ =0,6 P ₃ =0,1
Вилкок ксона тест	P ₁ =0,051 P ₂ =0,0001 P ₃ =0,15 P ₄ =0,08			P ₁ =0,000001 P ₂ =0,0000001 P ₃ =0,02 P ₄ =0,00001			P ₁ =0,009 P ₂ =0,07 P ₃ =0,09 P ₄ =0,0007			

В то время как перед наступлением исхода и по минимальным показателям без существенных различий. По данным литературы, между показателями ЭК и IDO_2 установлена взаимосвязь, при IDO_2 выше значения 330 $\text{мл}/\text{м}^2/\text{мин}$ ЭК линейная, ниже этого показателя нестабильная [167]. ЭК может повышаться при снижении IDO_2 , что расценивается как компенсаторный процесс [167].

Уменьшение данного показателя перед наступлением исхода в группе умерших новорожденных детей, вероятно связано с преобладанием анаэробной энергопродукции или артериовенозным шунтированием эритроцитов, при высокой потребности организма в энергии, что может являться характерной особенностью критического состояния в терминальном периоде [47].

При благоприятном исходе данная динамика, вероятно, связана с нормализацией метаболических процессов и снижением кислородного запроса. С помощью ROC анализа нами выявлены пороговые минимальные показатели УИ, СИ, IDO_2 и ЭК претендующими быть предикторами развития ПОН (таблица 22) и наступления летального исхода (таблица 23), для всех критериев, при определении пороговых критериев летального исхода, уровень значимости, рассчитанный приложением MedCalc, оказался $p \leq 0,0001$. Кроме ЭК, $p=0,5$.

Таблица 22 - Пороговые критерии гемодинамики развития ПОН

Критерий	Значение	Se.	Sp.	PPV	NPV
УИ ($\text{мл}/\text{м}^2$)	$\leq 33,913$	83,03%	88,57%	97,2%	52,5%
СИ($\text{л}/\text{м}^2/\text{мин}$)	$\leq 4,329$	78,79%	91,43%	97,7%	47,8%
$\text{IDO}_2(\text{мл}/\text{м}^2/\text{мин})$	$\leq 582,8595$	71,52%	85,71%	95,9%	39,0%
ЭК (%)	$>13,0516$	75,15%	60,00%	89,9%	33,9%

Как видно из таблицы 22, пороговым критерием УИ для развития ПОН является показатель менее 33,9 $\text{мл}/\text{м}^2$, который имеет положительную предиктивную ценность 97,2%, то есть вероятность ПОН в данной популяции новорожденных детей составляет 97,2%.

Из всех показателей УИ обладает наиболее высокой чувствительностью 83,03%. Специфичность критерия составляет 88,57%. СИ менее 4,3 л/м²/минуту является наиболее специфичным критерием для ПОН, специфичность составила 91,43%, данный критерий также обладает наиболее высокой положительной предиктивной ценностью 97,7%, однако, чувствительность критерия низкая 78,9%.

$\text{IDO}_2 \leq 582,9$ мл/м²/минуту также обладает высокой положительной предиктивной ценностью 95,9%, специфичность критерия 85,7%. ЭК более 13% не имеет достаточно высокой чувствительности и специфичности для ПОН, даже несмотря на высокую положительную предиктивную ценность - 89,9%, так уровень значимости $p=0,5$. Поэтому критерий ЭК нельзя считать достаточно надежным для ПОН и рассматривать его без отрыва от других критериев было бы ошибочным.

Для всех показателей является характерным низкая отрицательная предсказательная ценность (таблица 22), что не позволяет считать данные показатели пригодными для исключения ПОН в случае, если значения данных параметров не достигают пороговых.

Пороговые критерии развития летальных исходов, как видно из таблицы 23, имеют довольно низкие показатели, соответствующие гиподинамическому типу гемодинамики ($\text{СИ} = 1,9 \pm 0,3$ л/м² мин), характерно, что в отличии от критериев ПОН, критерии летальных исходов имеют высокие показатели отрицательной предиктивной ценности.

Таблица 23 - Пороговые критерии гемодинамики развития летальных исходов

Критерий	Значение	Se.	Sp.	PPV	NPV
УИ (мл/м ²)	≤ 21	75%	71,7%	45,6%	90,1%
СИ(л/м ² /мин)	$\leq 2,9$	75%	73,1%	46,8%	90,2%
$\text{IDO}_2(\text{мл}/\text{м}^2/\text{мин})$	$\leq 381,6$	66,7%	83,5%	56,1%	88,8%
ЭК (%)	$>21,4$	47,9%	67,8%	31,9%	80,5%

Таким образом, учитывая показатели отрицательной предикативной ценности, если поддерживать указанные показатели выше пороговых, то вероятность выживания пациентов превысит 90%.

Изучаемые показатели гемодинамики: УИ и СИ, а также IDO_2 , положительно коррелируют между собой. Наибольшая корреляция отмечается между УИ и СИ, коэффициент корреляции по Спирмену 0,9 ($p=0,0000001$). В клинической практике, наиболее управляемым параметром из перечисленных является СИ, терапевтически регулируемый кардиотонической поддержкой катехоламинами: допамином, добутамином, адреналином [19]. Уровень лактата крови считается одним из важнейших показателей состояния органов «мишеней» компонентов доставки кислорода, поэтому при оценке функциональной состоятельности респираторного, гемодинамического и гемического компонентов, часто используется данный показатель. Исследование уровня лактата крови новорожденных показало, что превышение порогового показателя ≥ 5 ммоль/л в группе детей летального исхода отмечалось в 11 случаях из 45, в группе выживших детей с ПОН в 11 случаях из 117, в группе без ПОН таких не наблюдалось, различие оказалось статистически значимым, $p=0,003$ (критерий χ^2).

Использование ROC анализа определило новый критерий $>4,3$ ммоль/л, чувствительность 56,2%, специфичность 80%, положительная предикативная ценность 52,9%, отрицательная предикативная ценность 82,1%, уровень значимости $p=0,01$. Хотя предикативные показатели оказались не высокими, тем не менее, используя этот критерий, а не более ранний, возможно более своевременно перейти на другую терапевтическую стратегию, которая возможно снизит летальность в данной группе.

3.3.4 Поражение органов мочевыведения

Признаки поражения органов мочевыведения, такие как пастозность век, голеней и стоп, отеки на туловище встречались в первой группе в 4 случаях (11,4%), во второй группе в 23 случаях (19,6%), диффузная пастозность

встречалась в 8 случаях (17,7 %) в третьей группе. Межгрупповые различия оказались статистически не значимы, $p=0,5$ (критерий χ^2).

В группе выживших новорожденных с ПОН пиелектазия обнаружена в 4,3% случаев (таблица 24), в группе умерших в 6,6%, тогда как в группе детей без ПОН в 11,4%, статистически значимых различий не имеется. Во второй группе так же в 4,3% обнаружена каликозэктазия.

Диффузные изменения паренхимы почек в группе выживших новорожденных с ПОН обнаруживались в 11,9%, с группой умерших статистически значимых различий не было.

Таблица 24 - Ультразвуковое обследование органов брюшной полости и почек

УЗИ находки	1 группа	2 группа	3 группа
Гепатомегалия	4/35(11,4%)	23/117(19,7%)	9/45(20%)
Диффузные изменения печени	-	14/117(11,9%)	5/45(11,1)
Сplenомегалия	-	5/117(4,3%)	-
Пиелектазия	4/35(11,4%)	5/117(4,3%)	3/45(6,6%)
Каликозэктазия	-	5/117(4,3%)	-
итого	8/35(23%)	37/117(31,6%)	12/45(26,6%)

Мониторинг почасового диуреза представлен в таблице 25. Как видно из представленной таблицы значимые межгрупповые различия обнаружены в первый и пятый дни наблюдения.

Таблица 25 - Результаты мониторинга диуреза (мл/кг/час) в изучаемых группах детей в зависимости от дня нахождения в ОРИИТ (Me(LQ-UQ)

Группы	Временные точки с момента поступления			
	1 день	5 день	7 день	10 день
1 группа	1,7(1-2)	3,5(2,9-4)	3,6(3,1-4,35)	3,8(3,1-4,6)
2 группа	1,88(1,1-3,07)	4(3,2-5,5)	4,4(3,5-5,1)	4,5(3,5-5,2)
3 группа	2,7(1,6-4,2)	4,2(3,7-5,3)	3,89(3,3-5,2)	3,7(3,42-4,53)
P	0,01	0,001	0,06	0,1

При попарном сравнении в первый день пребывания детей в ОРИТ в группе детей летального исхода почасовой диурез статистически значимо преобладает ($Me = 2,7$ мл/кг/час), по сравнению с группой детей без ПОН ($Me=1,7$ мл/кг/час), $p=0,0007$.

На 5 день попарное сравнение также выявило значимое преобладание диуреза в группе умерших новорождённых (3 группа) по сравнению с новорожденными без ПОН, $p=0,0001$. Остальные сравнения оказались статистически не существенными.

ROC анализ выявил пороговый критерий ПОН > 4 мл/кг в час, уровень значимости $p=0,0001$, чувствительность критерия 51,6%, специфичность 79,4%, положительная предиктивная ценность 91,8% и отрицательная предиктивная ценность 27%.

Уровень мочевины, как видно из таблицы 26, при межгрупповом сравнении, имеет существенные различия на третий и седьмой дни госпитализации.

Таблица 26 - Уровень мочевины (ммоль/л) крови у детей изучаемых групп

Группы	Временные точки с момента поступления			
	1 день	3 день	7 день	10 день
1 группа	4,2(2,3-5,8)	3,8(2,1-4,2)	3,2(2,2-3,8)	3,2(2,4-3,5)
2 группа	8,6(4,6-12,2)	4,5(2,9-10,3)	3,6(2,9-3,9)	3,2(2,7-3,8)
3 группа	9,1(7,2-9,9)	11,5(10,8-12,3)	10,7(9,2-11,6)	3,3(2,1-3,6)
P	0,3	0,004	0,01	0,2

При попарном сравнении значимо высокий уровень мочевины по сравнению с группой 1 и 2 отмечался в группе детей с летальными исходами на 3 и 7 дни ($p < 0,017$).

ROC анализ уровня мочевины крови в первые сутки пребывания в ОРИТ был проведен в отношении развития летальных исходов, в ходе анализа выявлен пороговый показатель $> 6,2$ ммоль/л, чувствительность критерия не высокая 84,6%, отрицательная предиктивная ценность 90%, остальные показатели очень

низкие и уровень значимости p оказался равным 0,8, что не позволяет этот параметр использовать в качестве прогностического.

Изучение уровня креатинина крови, как видно из таблицы 27, показало отсутствие статистически значимых различий, хотя отмечаются интуитивно более высокие показатели креатинина в группе детей летального исхода и в первый день наблюдения у выживших детей с ПОН.

Таблица 27 - Уровень креатинина (мкмоль/л) крови

Группы	Временные точки с момента поступления			
	1 день	3 день	7 день	10 день
1 группа	92,4(68-117)	78(64-97)	72(62-83)	74(58-78)
2 группа	106,5(70-143)	79(68-108)	68(59-79)	73(59-77)
3 группа	105,6(84,5-127)	154(143-164)	143(104-152)	94(70-143)
P	0,3	0,2	0,1	0,1

Таким образом, начиная с 5 дня госпитализации в группах детей с ПОН отмечается полиурия >4 мл/кг в час, которая в группе умерших детей с ПОН продолжается до 7 дня госпитализации.

До 7 дня госпитализации в группе умерших детей с ПОН отмечается также значительно более высокий уровень мочевины, по сравнению с выжившими детьми с ПОН.

Резюмируя, можно заключить, что мониторинг почечных функций указывает на персистирование почечной дисфункции, которая более выражена в группе умерших детей с ПОН и длится вплоть до 7 дня госпитализации.

3.3.5 Интестинальные поражения

Во всех группах, в начале заболевания, наблюдались нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка, проявляющиеся застанным характером желудочного содержимого, желудочным геморрагическим синдромом и превышением 20% объема предыдущего кормления при контроле аспирата из

желудка (желудочные резидуалы) перед последующим кормлением. Во время обнаружения выраженной интолерантности желудка к объему питания проводилось полное парентеральное питание. Интестинальная дисфункция проявлялась так же снижением перистальтики, метеоризмом и развертыванием клиники некротизирующего энтероколита [145].

По мере улучшения моторно-эвакуаторной функции желудка начинали проводить трофическое питание через орогастальный зонд. Объем энтерального питания постепенно расширяли в зависимости от состояния детей. Интестинальные дисфункции в изучаемых группах новорожденных детей представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Интестинальные поражения

Признаки	1 группа (n=35)	2 группа (n=117)	3 группа (n=48)	P
Интолерантность к объему питания	7/28 (20%)	117/0 (100%)	48/0 (100%)	<0,0001
Увеличенный желудочный резидуал	3/32 (8,6%)	26/91 (22,2%)	18/30 (37,5%)	0,008
Желудочные геморрагии	5/30(14,3%)	92/25 (78,6%)	38/10 (79,2%)	<0,0001
Метеоризм	2/33 (5,7%)	82/35 (70%)	31/17 (64,6%)	<0,0001
Динамическая кишечная	0/35(0%)	24/93(20,5%)	18/30 (37,5%)	0,0002
Некротизирующий энтероколит	0/35(0%)	2/115 (1,7 %)	6/42 (12,5 %)	0,0024
Итого	9/26(25,7%)	117/0(100%)	48/0(100%)	<0,0001

Как видно из представленной таблицы, по всем признакам достигнуты статистически значимые межгрупповые различия. При попарных сравнениях выявлено, что интолерантность к желудочному объему наблюдалась в 100% случаев в группах детей с ПОН (1 и 2 группы), в то время как в группе детей без ПОН (1 группа) только в 20% случаев, различия статистически значимые, $p < 0,00001$. Большой объем аспирата перед кормлением отмечался в 26 случаях в

группе выживших новорожденных с ПОН (22,2%), что больше, чем в группе детей без ПОН, где отмечалось 3 случая (8,6%), однако разница статистически незначима, $p=0,053$. В группе умерших большой объем аспирата наблюдался у 18 пациентов (40%), что оказалось статистически значимо больше, чем в первой и второй группах, $p <0,002$. Желудочный геморрагический синдром отмечался в 84,4% в группе умерших и в 78,6% в группе выживших детей с ПОН, тогда как в группе детей без ПОН в 14,3% случаев, различия значимы, $p <0,00001$.

Метеоризм, динамическая кишечная непроходимость так же значимо чаще отмечались в группах детей с ПОН при попарном сравнении с 1 группой, $p <0,0001$ при всех сравнениях.

Некротизирующий энтероколит (НЭК) развился в 6 случаях в группе умерших (13,3%) и в 2 случаях в группе выживших новорожденных с ПОН (1,7%), различия статистически значимые, $p=0,008$. При сравнении с 1 группой новорожденных детей (без ПОН) различие оказалось статистически не значимым, $p=0,03$.

Таким образом, интестинальные поражения в группах детей с ПОН отмечались в 100% случаев, тогда как в группе детей без ПОН только в 25,7% случаев, различия статистически значимы, $p <0,00001$. Статистически значимо преобладали в группе умерших детей с ПОН следующие признаки: большой объем желудочных резидуалов и частота выявления НЭК. В обеих группах с ПОН (как выживших, так и умерших) статистически значимо преобладали следующие синдромы по сравнению с группой без ПОН: желудочный геморрагический синдром, метеоризм и динамическая кишечная непроходимость.

3.3.6 Геморрагические расстройства

При изучении геморрагического синдрома (таблица29), выявлены статистически значимые межгрупповые различия по распространенности кровоточивости из мест инъекций, гематемезиса, петехий, ВЖК, легочного кровотечения, ДВСК синдрома и общего геморрагического синдрома.

Таблица 29 - Геморрагический синдром

Симптомы	1 группа (n=35)	2 группа (n=117)	3 группа (n=48)	P
Кефалогематома	2/33(5,7%)	26/91 (22,2%)	6/42(12,5%)	0,05
Кровоточивость из мест инъекций	1/34(2,9%)	34/83 (29%)	15/33(31%)	0,004
Гематемезис	5/30(14,3%)	72/45(61,5%)	36/12(75%)	<0,0001
Экхимозы	2/33(5,75)	12/105(10,3%)	9/39 (19%)	0,15
Петехии	-	64/53(54,7%)	38/10(79, %)	<0,0001
Пурпур	-	2/115(1,7%)	1/47 (2,1%)	0,7
ВЖК	2/33(5,7%)	32/85(27,3%)	23/25(48%)	0,0001
Легочное кровотечение	-	22/95(18,8%)	12/36(25%)	0,0082
Гематурия	-	4/113(3,4%)	3/45(6,2%)	0,3
ДВСК	-	86/31(73,5)	34/14(71%)	<0,0001
Итого	10/25(28,6)	94/23(80%)	41/7 (85%)	<0,0001

При попарном сравнении выявлено статистически значимо более частое обнаружение во 2-й (группе новорожденных с ПОН) и в 3 группе (умерших новорожденных) кровоточивости из мест инъекций по сравнению с 1 группой (новорожденных без ПОН), р соответственно (0,0004; 0,0008). Между группами новорожденных с ПОН статистически значимых различий не получено, р=0,5.

Также гематемезис был значимо чаще распространен в группах детей с ПОН, чем в группе без ПОН (1 группе), р <0,00001. Между группами детей с ПОН статистически значимых различий не оказалось, р=0,07.

Петехии, как видно из таблицы 29, в группе новорожденных без ПОН (1 группа) не обнаруживались. В группе умерших новорожденных детей с ПОН (3 группа), петехии обнаруживались значимо чаще, по сравнению с группой выживших с ПОН (2 группа), р=0,002.

ВЖК статистически значимо чаще распространено в группах

новорожденных детей с ПОН (2 и 3 группы), по сравнению с группой детей без ПОН, р соответственно (0,004; <0,00001). В 3 группе детей (умерших с ПОН), частота ВЖК встречается статистически значимо чаще, чем во 2-й группе (выживших новорожденных с ПОН), p=0,009.

Легочное кровотечение и ДВСК не встречались в группе новорожденных детей без ПОН (в 1 группе). Попарное сравнение не выявило статистически значимых различий по распространенности данных синдромов в группах детей с ПОН, р соответственно (0,2; 0,4).

Попарное сравнение распространенности общего геморрагического синдрома выявило статистически значимо более частое распространение в группах новорожденных детей с ПОН (2 и 3 группы) по сравнению с 1 группой (новорожденных без ПОН), p <0,00001. Между групп новорожденных детей с ПОН (2 и 3 группы) статистически значимых различий не обнаружено, p=0,3.

Таким образом, геморрагический синдром более характерен для новорожденных детей с ПОН, в основном за счет кровоточивости из мест инъекций, гематемезиса, петехиальной сыпи, ВЖК, легочного кровотечения и ДВСК синдрома. В группе летального исхода значимо чаще, по сравнению с выжившими новорожденными детьми с ПОН обнаруживались петехии и ВЖК.

3.3.7 Исследование клеточных элементов крови

Мониторинг показателей красной крови и тромбоцитов важен в определении показаний коррекции гемического компонента доставки кислорода [114] и в своевременном выявлении коагулопатии. Минимальные показатели красной крови и тромбоцитов представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Минимальные показатели красной крови и тромбоцитов

Группы	Минимальный показатель за время наблюдения
	Эритроциты($\times 10^{12}/\text{л}$) Me (LQ-UQ)
1 группа	3,65(3-4,1)
2 группа	3,1(2,75-3,95)

Продолжение таблицы 30

Группы	Минимальный показатель за время наблюдения
	Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$) Me (LQ-UQ)
3 группа	3,8(3-4,7)
P	0,1
Гемоглобин (г/л) Me (LQ-UQ)	
1 группа	118(98-136)
2 группа	107(91-133)
3 группа	112(100-133)
P	0,8
Гематокрит (%) Me (LQ-UQ)	
1 группа	30,4(25,2-34,3)
2 группа	28,3(25,9-33)
3 группа	29,6(21,6-33,8)
P	0,9
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) Me (LQ-UQ)	
1 группа	183(95,2-214)
2 группа	132,5(96,6-220,7)
3 группа	125(80-187,2)
P	0,5

Как видно из представленной таблицы, показатели красной крови: количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, количество тромбоцитов находятся на низком уровне, однако статистически значимых различий между группами не выявлено. При рассмотрении показателей белой крови важны не только минимальные показатели, но и максимальные показатели, которые представлены в таблице 31.

Как видно из представленной таблицы, значения лейкоцитарной формулы, как минимальные, так и максимальные не имеют статистически значимых

различий между группами.

Таблица 31 - Максимальные и минимальные показатели белой крови

Группы	Лейкоциты($\times 10^9/\text{л}$) Me (LQ-UQ)	
	Минимальный показатель	Максимальный показатель
1 группа	6,7(5,8-13,7)	17,7(12,2-28,1)
2 группа	7,2(6,4-8,8)	21,4(12,5-33)
3 группа	8,2(5,7-18,1)	18,7(12,7-28,1)
P	0,5	0,2
Сегментоядерные нейтрофилы (%) Me (LQ-UQ)		
1 группа	28(23-33)	46(43-55)
2 группа	33(22-38)	44(38-53)
3 группа	29(22-32)	39(36-52)
P	0,7	0,5
Палочкоядерные нейтрофилы (%) Me (LQ-UQ)		
1 группа	5(4-8)	11(9-18)
2 группа	7(6-9)	16(9-24)
3 группа	8,5(5,5-9,5)	17,5(15-21)
P	0,2	0,2
Лимфоциты (%) Me (LQ-UQ)		
1 группа	29(20-36)	48(40-53)
2 группа	31(20-35)	43(38-50)
3 группа	26,5(20-32,5)	41,5(35-46,5)
P	0,7	0,2
Моноциты (%) Me (LQ-UQ)		
1 группа	7(6-16)	14(13-16)
2 группа	7(6-12)	14(12-16)
3 группа	7(5,5-8,5)	15,5(11-18)
P	0,4	0,5

3.3.8 Биохимические исследования

Исследование активности ферментов изображены в таблице 32. Как следует из представленной таблицы, значимые различия с группой детей без ПОН (1 группа) получены по активности КФК, активность которой почти в три раза выше, чем в 1 группе детей.

Таблица 32 - Исследование ферментативной активности на 1 и 10 дни после поступления

Показа тели	Группы						P	
	1 группа		2 группа		3 группа			
	1 день	10 день	1 день	10 день	1 день	10 день		
АСТ	47,6 (24,6-0,5)	30,3 (22,7-4,6)	45 (26,1-4,1)	30,3 (22-32)	32,5 (32-39)	22,1 (18,2-25,2)	0,1 0,1	
АЛТ	14,8 (7,2-28,6)	10,4 (7,2-16,6)	9,2 (6,1-19,7)	8,5 (6,1-13,8)	9,7 (7,4-14,3)	13 (10,5-13,4)	0,1 0,3	
ЛДГ	1230(103- 2-1430)	683(448- 1082)	1450(1188- -1700)	727(543- 1102)	1137(104- 1-1580)	871(766- 1108)	0,4 0,6	
КФК	348(73- 840)	107(68- 337)	1008(765- 1244)	452(250,5- 999)	1063(765- -1356)	115(72- 384)	0,0000 0,9	
ЩФ	248(178,4- -308,6)	208(108,6- 283)	307(198,5- 467)	525(421- 858)	259(185, 5-311,5)	977(858- 1013)	0,8 0,3	
ГГТ	76 (53-82)	29,4 (20-48)	94,5 (55-161)	105 (43-107)	72 (52-79)	31,5 (20,5-70,5)	0,6 0,8	

Примечания. АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК – креатининфосфоркиназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гаммаглутамилтрансфераза.

При попытке выявить пороговый показатель с помощью ROC анализа, обнаружен критерий 784 МЕ, однако чувствительность критерия оказалась очень низкой 35,7%, при этом уровень значимости $p=0,8$, что не позволяет использовать данный критерий для диагностики ПОН. Тем не менее, высокая активность КФК может указывать на развитие тяжелой ишемической кардиопатии

новорожденных.

Между депрессией сегмента $|ST|$ и активностью КФК выявлена положительная корреляция, равная 0,65, уровень значимости $p=0,049$.

Положительная корреляция между активностью КФК с уровнем значимости $p=0,04$ выявлена между интервалом $|QT|$ в период непосредственно после поступления в ОРИТ, коэффициент корреляции оказался равен 0,59.

Таким образом, можно заключить, что рост активности КФК в группах детей с ПОН связан с ишемической кардиопатией, которая вероятно может приводить к гипокинетическому типу гемодинамики и синдрому сниженного сердечного выброса, способствуя снижению доставки кислорода и развитию неуправляемой ПОН, что наблюдается в 3 группе, группе новорожденных с летальными исходами.

Изучение результатов биохимического исследования в динамике представлены в таблице 33. Как видно из представленной таблицы, получены межгрупповые статистически значимые различия по уровню лактата крови в первые сутки госпитализации в ОРИТ.

Таблица 33 - Уровни белка, билирубина, глюкозы, лактата, СРБ и ионизированного кальция на 1 и 10 день после поступления

Биохим. параметр	Группы						P	
	1 группа		2 группа		3 группа			
	1 день	10 день	1 день	10 день	1 день	10 день		
Общ. билирубин (мкм/л)	198 (110-233)	116 (42-149)	205 (114-267)	118 (43-156)	167 (124-238)	115 (70-135)	0,1 0,2	
Непрям. билирубин	184 (99-230)	115 (40-145)	199 (99-250)	117 (41-148)	164 (118-225)	112 (67-133)	0,1 0,1	

Продолжение таблицы 33

Биохим. параметр	Группы						P
	1 группа		2 группа		3 группа		
	1 день	10 день	1 день	10 день	1 день	10 день	1 день 10 день
О. белок (г/л)	64 (56-68,2)	65 (57-70,1)	45 (32,6-57)	49 (32-58)	52 (33-59)	51 (31-63)	0,1 0,1
Альбум. (г/л)	31 (26-38)	33 (20-41)	26 (23-29)	29 (25-31)	26 (22-32)	28 (23-35)	0,1 0,1
Глюкоза (ммоль/л)	3,4 (2,3-4,8)	4,2 (3,3-4,6)	3,3 (2,2—4,4)	4,5 (3,5-4,9)	3,8 (3,7-4,6)	3,8 (3,1-4,3)	0,1 0,1
Лактат (ммоль/л)	2,9 (2,2-3,4)	2,2 (1,2-2,7)	3,6 (2,9-4,2)	2,6 (1,8-2,9)	4,45 (3,6-6,5)	2,5 (1,9-3,1)	0,0001 0,07
СРБ (мг/л)	1,6 (0,6-2,4)	1,45 (0,5-2,2)	12,4 (1,86-26)	4,3 (1,2-8)	5,77 (3,2-12)	3,2 (2,7-6)	0,06 0,1
Ca ⁺⁺ (ммоль/л)	1,17 (0,99-1,8)	1,18 (0,86-1,5)	1,145 (0,93-1,4)	1,32 (1-1,4)	1,16 (0,9-1,4)	1,1 (0,9-1,1)	0,2 0,3

При попарном сравнении уровня лактата в первые сутки госпитализации в 3 группе (группе умерших новорожденных с ПОН), по сравнению с 1 группой (группой детей без ПОН), $p=0,0000001$. По сравнению со второй группой (группой выживших новорожденных с ПОН), $p=0,000001$. В группе выживших детей с ПОН (2 группа) уровень лактата статистически значимо выше, чем в группе детей без ПОН (1 группа), $p=0,0000001$.

ROC анализ лактата венозной крови выявил критерий развития летального исхода 4,3 ммоль/л и выше в первый день поступления в ОРИТ, чувствительность

критерия оказалась низкая 56,2%, но высокая специфичность 80%. Положительная предиктивная ценность теста оказалась низкая, всего 52,9%, зато отрицательная предсказательная ценность 82,1%, с уровнем значимости $p=0,01$.

По остальным параметрам биохимического скрининга, представленным в таблице 33, таким как уровень билирубина, белка и их фракций, уровень глюкозы крови, СРБ, ионизированный кальций, статистически значимых различий не выявлено.

Исследование дефицита оснований в динамике является одним из важных показателей КОР при критических состояниях (таблица 34).

Таблица 34 - Мониторинг дефицита оснований (мЭкв/л)

Группы	Временные точки с момента поступления		
	1 день	2 день	10 день
1 группа	0,53(-2 3,2)	-0,53(-3,3 2,6)	-1,7(-4,9 0,53)
2 группа	2,26(-5,5 6,6)	-1,06(-5,2 1,7)	-3,2(-5,2 2,1)
3 группа	4,3(-4,4 12,13)	3,3(-1,3 12,6)	-4,9(-6,6 -1,2)
P	0,08	0,0001	0,5

Дефицит оснований в группе умерших (3 группа) почти в 2 раза выше, чем в группе выживших детей с ПОН в первые сутки и более чем в три раза на вторые сутки пребывания в ОРИТ. Однако, как видно из представленной таблицы, межгрупповые статистически значимые различия отмечались только на второй день госпитализации. Попарные сравнения показали статистически значимое различие между группой умерших (3 группа) и выживших новорожденных с ПОН (2 группа), $p=0,00004$. При сравнении 3 группы с группой детей без ПОН (1 группа) статистически значимых различий не получено, $p=0,018$. Также при сравнении группы выживших с ПОН (2 группа) с группой без ПОН (1 группа), $p=0,17$.

С помощью ROC анализа установлен пороговый критерий дефицита оснований на вторые сутки госпитализации в ОРИТ для летального исхода $> 3,73$

мЭкв/л, чувствительность 50%, специфичность 83,8%, положительная предикативная ценность 50%, отрицательная предикативная ценность 83,8%, уровень значимости $p=0,0001$ (тест Кох-Мантеля). Чувствительность показателя низкая. Однако предсказание выживаемости довольно высокое, так если показатель ниже 3,73 мкмоль/л, то вероятность выживания равна 83,8%, о чем говорит отрицательная предсказательная ценность критерия.

Таким образом, предикативные значения выявленных критериев, несмотря на приемлемые уровни значимости, оказались довольно слабыми для использования прогнозирования летального исхода.

Изучение биохимического скрининга в динамике позволило выявить биохимические параметры, характерные для умерших детей с ПОН: повышенный уровень активности КФК в 1 день госпитализации в ОРИТ, положительно коррелирующий с депрессией сегмента |ST| и интервалом |QT| у новорожденных детей с летальными исходами, а также повышенный уровень лактата (более 4,3 ммоль/л) и дефицита оснований (более 3,73 мЭкв/л), однако ни один из этих показателей невозможно использовать в качестве надежных предикторов летального исхода.

3.4 Изучение выживаемости у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью

Оценка выживания пациентов с ПОН проводилась методом множительных оценок Каплана – Мейера. Общее число пациентов с ПОН составило 165. За всеми пациентами наблюдали не только в ОРИТ, но и после выписки из стационара. Наблюдение вели до возраста одного года. В таблицу данных заносили данные исходов. Исходом считали дожитие до возраста одного года или смерть пациента. Умерших пациентов, или нецензурированных случаев в течение года оказалось 48, что составило 29,1%, выживших детей или цензуренных случаев оказалось 117, что составило 70,9%. Анализ выживаемости представлен на рисунке 6.

Как следует из представленного рисунка, основное количество летальных случаев приходится до 50 дней от рождения. Вероятность дожития до 50 дней, как видно из диаграммы, равна 0,73. А вероятность дожития до года 0,71.

Сравнение выживаемости в зависимости от гестационного возраста представлено на рисунке 7. Как видно из представленного рисунка наибольшая доля выживших отмечается у доношенных детей и недоношенных гестационного возраста 28-32 недель.

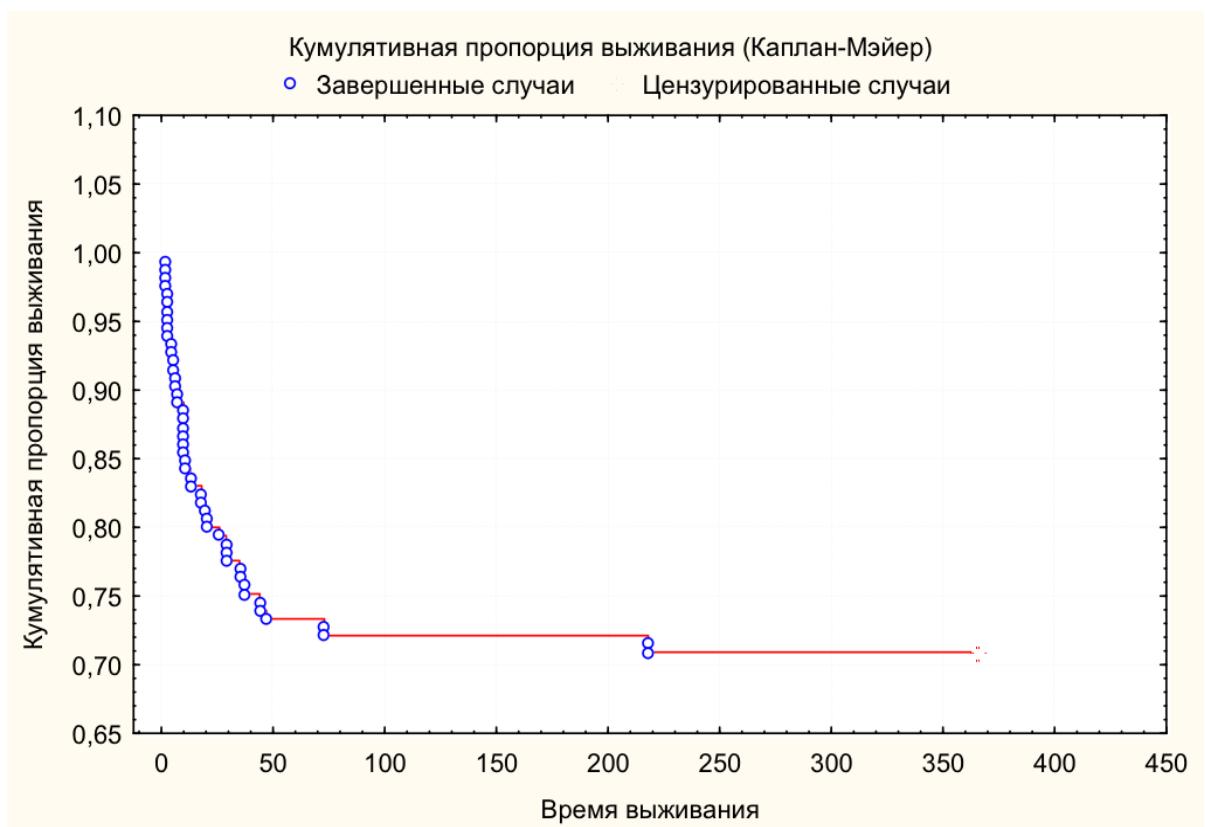


Рисунок 6 - График функции выживания до года для новорожденных детей с ПОН

Доношенных новорожденных детей с ПОН оказалось включенным в исследование 14 человек, из них 4 умерло. Доля выживших до года в этих возрастных группах составила 0,75. Детей с ПОН гестационного возраста 28-32 недель было включено в исследование 114, из них 28 умерло, что составило 24,6%. У новорожденных детей с ПОН гестационного возраста 33 – 36 недель вероятность дожития до 10 дня составила 0,6 и в пост выписной период никто не

умер. Таким образом, доля выживших детей до года в этой группе недоношенных также составила 0,6. Новорожденных детей данной возрастной группы оказалось включенными в исследование 12 пациентов, из них 4 умерло. Самая низкая выживаемость оказалась в группе экстремально недоношенных новорожденных детей гестационного возраста 26-27 недель гестации.

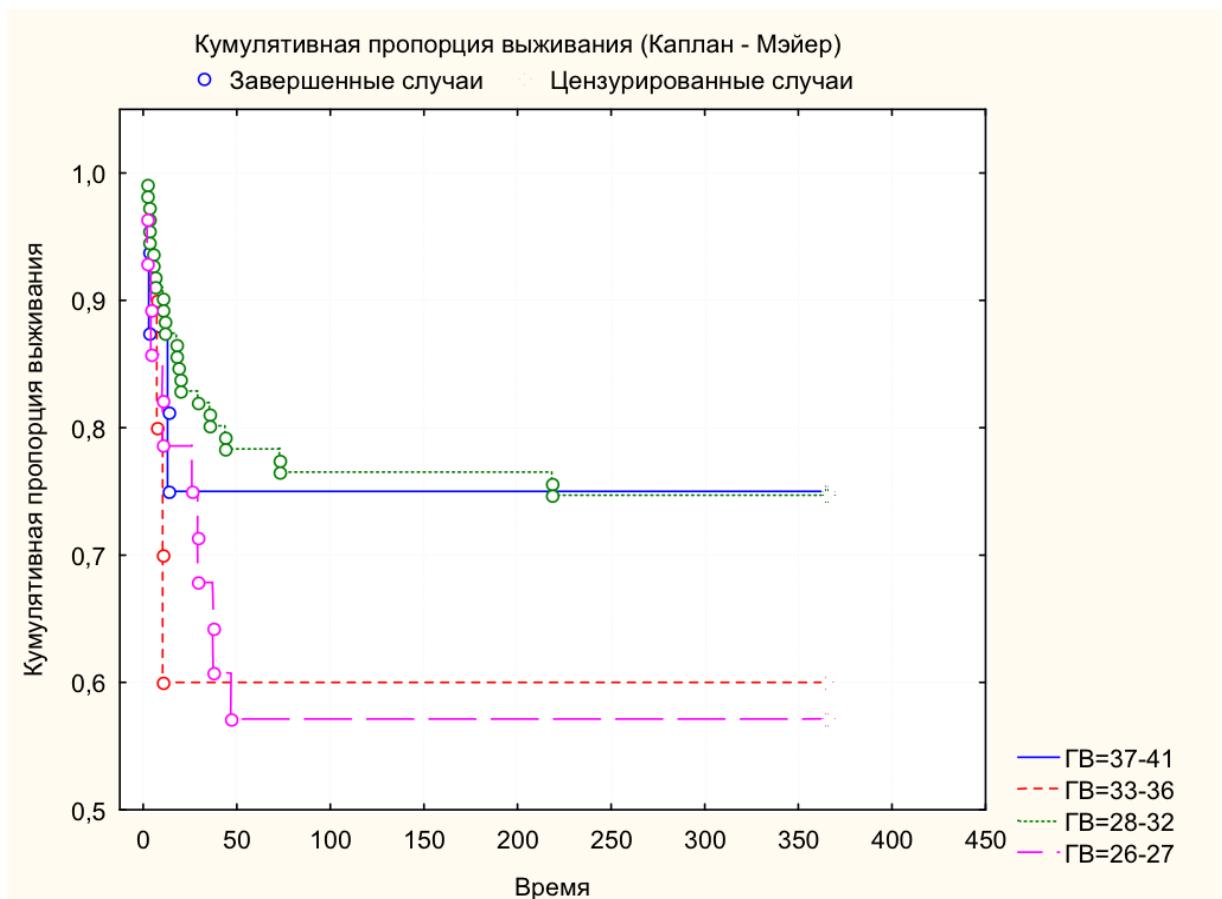


Рисунок 7 - Функции выживаемости до года, в зависимости от гестационного возраста (ГВ – гестационный возраст)

Вероятность дожития до года у них составила 0,57, хотя следует заметить, что все летальные исходы среди этой группы пациентов произошли до 50 дня наблюдения. Детей данной группы было включено в исследование всего 25 пациентов, из них 12 умерло, 13 детей дожило до 1 года. Следует отметить, что медиана времени выживания во всех группах оказалась одинаковой – 365 дней.

На рисунке 8 изображен график функции риска смерти среди новорожденных детей с ПОН. Как наглядно видно из представленной диаграммы,

наибольший риск смерти отмечается в начале заболевания, когда дети находятся на лечении либо в роддоме, либо в ОРИТ и в реабилитационном отделении 2 – го этапа, то есть до 2-х месяцев жизни, что объединено в интервал 66,5 дней.

Таким образом, изучение выживаемости новорожденных детей с ПОН показало, что смертность до года в данной группе составила 29,09%, а соответственно выживаемость 70,91%. Соответственно вероятность дожития до года у новорожденных детей с ПОН составила 0,71.

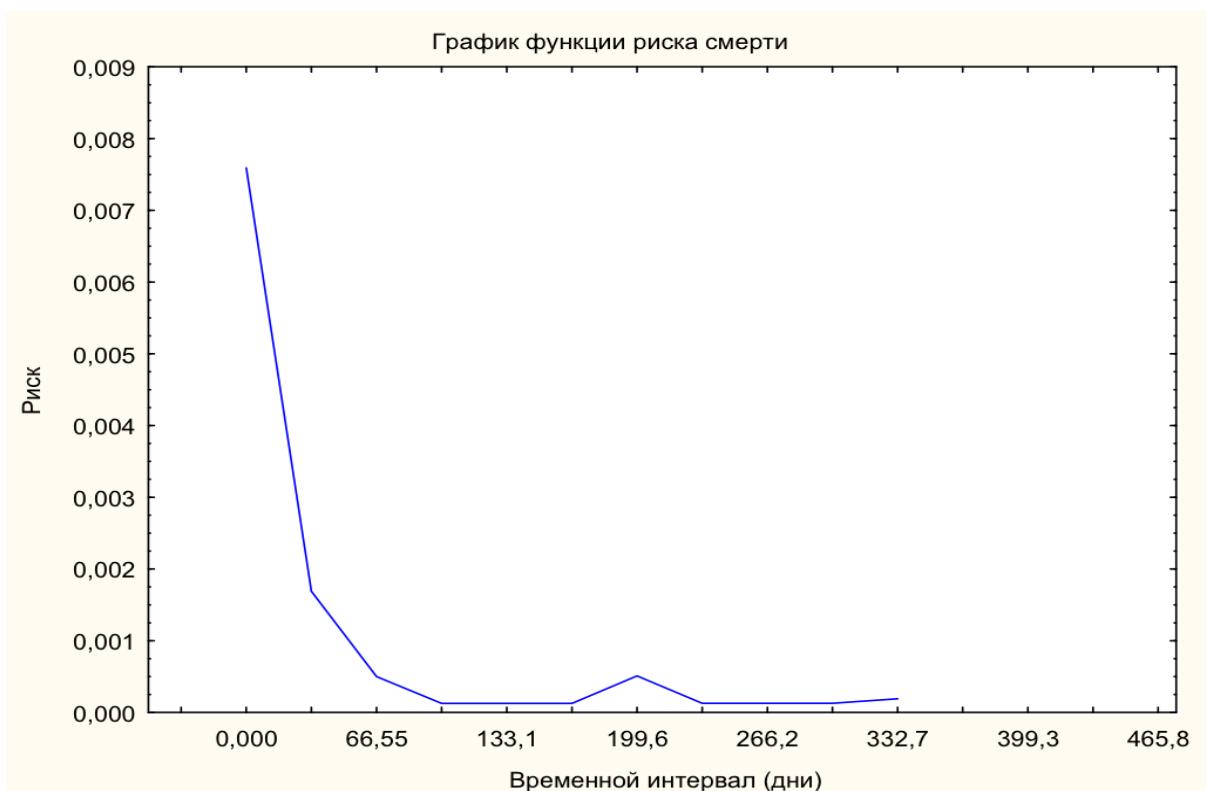


Рисунок 8 - График функции риска смерти у новорожденных детей с ПОН с рождения до одного года жизни

Самая высокая выживаемость отмечается среди доношенных детей с ПОН гестационного возраста 37-41 недели, а также среди недоношенных новорожденных детей гестационного возраста 28-32 недель, 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, гестационного возраста 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 значимости $p < 0,0001$ (тест Кох-Мантеля).

Таким образом, общая клиническая характеристика изучаемых групп новорожденных детей показала, что распространенность ПОН составила 82,5%, с выживаемостью до одного года 0,71.

Наибольшая распространенность ПОН отмечается среди недоношенных до 32 недель гестации включительно (89,7%), по механизму развития – «классический» вариант ПОН, развивающийся в результате перинатальной асфиксии, в дальнейшем с развитием РДСН и септическими осложнениями.

ToRCH агенты обнаружены среди новорожденных детей с ПОН в 33,3% случаев. Среди детей без ПОН возбудители комплекса обнаружены в 11,4%, разница оказалась статистически значимая ($p=0,0006$, точный метод Фишера).

Наиболее распространенной инфекцией ToRCH генеза у новорожденных с клиникой ПОН является ЦМВИ, которая встречается в обследованной группе детей с частотой 29,1%. Микоплазменная инфекция выявлялась с частотой 21,9%. Токсоплазмоз, выявлен в 10 случаях (18,2%). Вирус простого герпеса 1 и 2 типов обнаружен в 8 (14,5%) случаях. Хламидиоз в 8 случаях (14,5%).

С поверхности кожи и слизистых оболочек новорожденных в изучаемых группах чаще всего высеваются такие бактериальные агенты, как *Staphylococcus epidermidis* и *Pseudomonas aeruginosa*, являющиеся представителями госпитальной флоры, в целом превалируют патогенная пиогенная микрофлора. Во всех случаях посевы крови и ликвора были стерильными.

По клиническим характеристикам, для новорожденных детей с ПОН характерны церебральные расстройства в 100% случаев, респираторная патология в 80,5 % случаев, сердечнососудистые расстройства встречались до 93% случаев по типу ишемической кардиопатии, нарушений реполяризации миокарда,

дисфункций СУ ассоциированных с опасными для жизни аритмиями и синдромом сниженного СВ, гипоперфузионная нефропатия развивалась с частотой до 19,6% случаев, интестинальные расстройства отмечались в 100%, геморрагические расстройства встречались до 85,4%, биохимические изменения характеризовались статистически значимым повышением КФК, гиперлактатемией, дефицитом оснований крови в группе умерших с ПОН.

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

По данным неинвазивного мониторинга гемодинамики и IDO_2 ЭХОКГ методом с одновременным определением концентрации гемоглобина и SpO_2 выявлено, что в группе новорожденных без ПОН СИ статистически значимо снижается с $6,12 \text{ л}/\text{м}^2$ в минуту при поступлении до $5,86 \text{ л}/\text{м}^2$ в минуту перед переводом из отделения, в то время как в группе умерших динамика не значимая.

По остальным показателям в динамике значимых различий не обнаружено: УИ не изменялся ($42 \text{ мл}/\text{м}^2$) и IDO_2 составил $915 - 912 \text{ мл}/\text{мин}/\text{м}^2$. По межгрупповым различиям группа детей без ПОН статистически значимо преобладает по всем показателям: УИ, СИ и IDO_2 . В группе выживших новорожденных с ПОН УИ и СИ достоверно выше, чем в группе умерших, а по IDO_2 статистически значимых различий на старте не обнаружено (633 против 520 $\text{мл}/\text{мин}/\text{м}^2$), значимые различия появились перед исходом (727 против 448 $\text{мл}/\text{мин}/\text{м}^2$). Выявленные закономерности указывают на важную роль доставки кислорода в развитии ПОН и наступлении летального исхода, поэтому проведен ROCанализ с целью установления пороговых критериев.

Изучение выживаемости новорожденных детей с ПОН показало, что самая высокая выживаемость отмечается среди доношенных детей с ПОН гестационного возраста 37-41 недели, 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, гестационного возраста 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 значимости $p < 0,0001$ (тест Кох-Мантеля).

ГЛАВА 4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УСТОЙЧИВОСТИ К ОКСИДАТИВНОМУ СТРЕССУ ПО КРИТЕРИЯМ СОДЕРЖАНИЯ ПРОДУКТОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНЫХ СМЫВАХ В ДИНАМИКЕ

С целью контроля уровня пероксидации изучали содержание продуктов ПОЛ в лаважном содержимом из ТБД экстракционно-спектрофотометрическим методом И.А. Волчегорского (Волчегорский И.А., 2000). Результаты исследования продуктов ПОЛ в жидкости омывающей эпителий бронхов у изучаемых детей приведены в таблице 36.

Из представленной таблицы видно, что имеются статистически значимые межгрупповые различия в содержании диеновых коньюгатов (Д.К.) как в острый, так и в подострый периоды поражения легких, в гептановой фазе, и в подострый период в изопропанольной фазе.

При попарном сравнении в острый период, в гептановой фазе, выявлено, что в 1 группе новорожденных детей (детей без ПОН), медиана е.и.о. Д.К. статистически значимо ниже, чем во 2 группе (выживших новорожденных с ПОН), $p=0,0008$. При сравнении 1 группы с 3 группой (группой умерших детей с ПОН) в острый период, в гептановой фазе, также статистически значимо низкое содержание Д.К., $p=0,0001$. Однако, при попарном сравнении 2 группы (выживших новорожденных с ПОН) с группой умерших новорожденных (3 группа), как в острый, так и в подострой стадии, независимо от фазы липидного экстракта, статистически значимых различий не получено, во всех сравнениях $p>0,017$.

В подостром периоде гептановой фазы в 1 группе содержание Д.К. так же статистически значимо ниже, чем в группе 2 и 3, p соответственно (0,001; 0,0001).

При попарном сравнении е.и.о. Д.К. изопропанольной фазы, в подостром периоде (таблица 36), вывило отсутствие статистически значимых различий между 1 группой и группами 2 и 3, p соответственно (0,028 и 0,023).

Таблица 36 - Содержание продуктов перекисного окисления в липидных экстрактах жидкости омывающей эпителий бронхов у новорожденных детей изучаемых групп

Фазы липидного экстракта	Стадия повреждения легких	1 группа n=35	2 группа n=117	3 группа n=45	P
Индекс окисления Е232/220 (е.и.о.) Диеновы коньюгаты					
Гептановая Me(LQ-UQ)	острая	0,58 (0,5-0,78)	0,88 (0,58-1,2)	1,12 (0,8-1,38)	0,000
	подострая	0,01 (0-0,1)	0,78 (0,3-0,99)	1,23 (0,8-1,46)	0,000
	тест Вилкоксона	0,0002	0,008	0,2	-
Изопропанольная Me(LQ-UQ)	острая	0,66 (0-0,8)	0,48 (0,33-0,6)	0,6' (0,4-0,66)	0,07
	подострая	0,1 (0-0,87)	0,44 (0,2-0,55)	0,47 (0,3-0,69)	0,03
	тест Вилкоксона	0,02	0,01	0,8	-
Индекс окисления Е278/220 (е.и.о.) Кетодиены и сопряженные триены					P
Гептановая Me(LQ-UQ)	острая	0,28 (0,2-0,34)	0,53 (0,32-0,68)	0,57 (0,3-0,74)	0,000
	подострая	0	0,32 (0,11-0,52)	0,82 (0,46-0,9)	0,000
	тест Вилкоксона	0,00001	<0,00001	0,03	-
Изопропанольная Me(LQ-UQ)	острая	0,31 (0-0,5)	0,35 (0,21-0,58)	0,34 (0,22-2,3)	0,01
	подострая	0,15 (0-0,26)	0,2 (0,1-0,63)	0,82 (0,46-0,9)	0,000
	тест Вилкоксона	0,009	0,003	0,7	-

Продолжение таблицы 36

Фазы липидного экстракта	Стадия повреждения легких	1 группа n=35	2 группа n=117	3 группа n=45	P
Индекс окисления Е400/220 (е.и.о.) Шиффовы основания					
Гептановая Me(LQ-UQ)	острая	0,15 (0,02-0,2)	0,29 (0,14-0,4)	0,48 (0,4-0,55)	0,000
	подострая	0	0,13 (0,1-0,35)	0,66 (0,4-0,67)	0,000
	тест Вилкоксона	0,0001	0,00002	0,0007	-
Изопропанольная Me(LQ-UQ)	острая	0,07 (0-0,23)	0,34 (0,1-0,64)	0,44 (0,25-2,4)	0,000
	подострая	0	0,1 (0-0,42)	1,35 (0,44-3,2)	0,000
	тест Вилкоксона	0,0006	0,00003	0,04	-

Примечания к таблице 36. е.и.о. – единиц индекса окисления; Р – тест Kruskal Wallis.

Как видно из таблицы 36, парный тест Вилкоксона показал статистически значимое снижение Д.К. гептановой фракции в лаважной жидкости детей выживших групп (1 группа – без ПОН, 2 группа – с ПОН) в динамике, $p=0,0002$ в группе 1 и $p=0,008$ во группе 2, при этом интуитивно в группе 3 (группе умерших детей с ПОН) наблюдается повышение Д.К. с 1,12 е.и.о. до 1,23, хотя значимых различий в динамике не получено, $p=0,2$. В изопропанольной фазе, значимое снижение отмечается так же в первой и второй группе детей, то есть выживших детей, соответственно $p=0,02$ в 1 группе (группе детей без ПОН) и $0,01$ во 2 группе (группе выживших с ПОН). В третьей группе наблюдается интуитивное снижение данного показателя, однако статистической значимости не получено, $p=0,8$.

Таким образом, продукция Д.К. как в остром, так и в подостром периоде повреждения легких у новорожденных детей, может быть связана с развитием ПОН, более выраженное повышение продуктов перекисного окисления в липидных экстрактах в 3 группе могло бы быть предиктором наступления ПОН и летального исхода.

Мы провели ROC анализ полученных результатов, которые отражены в таблицах 37 и 38.

Таблица 37 - Критерии (е.и.о.) развития ПОН на основе изучения продуктов ПОЛ в лаважной жидкости новорожденных детей, находящихся на ИВЛ

Продукты ПОЛ	Критерий	Se.	Sp.	PPV	NPV	P
ДК гептан -1	>0,92	54,1%	100%	100%	100%	<0,0001
ДК гептан -2	>0,2	90,4%	94,7%	98,7%	69,2%	<0,0001
ДК изопропанол -1	≤0,68	89,9%	45,7%	83,8%	59,3%	0,3
ДК изопропанол -2	>0,12	100%	63,2%	92,3%	100%	0,09
КД и СТ гептан - 1	>0,47	65,1%	94,4%	97,3%	46,5%	<0,0001
КД и СТ гептан - 2	>0,01	90,4%	100%	100%	70,4%	<0,0001
КД и СТ изопропанол-1	>0	99,1%	34,3%	82,2%	92,3%	0,0083
КД и СТ изопропанол-2	>0,28	62,7%	100%	100%	38%	<0,0001
ШО гептан - 1	>0,284	67,2%	100%	100%	50%	<0,0001
ШО гептан - 2	>0,01	85,5%	100%	100%	61,3%	<0,0001
ШО изопропанол - 1	>0,28	64,5%	100%	100%	47,9%	<0,0001
ШО изопропанол - 2	>0	80,7%	94,4%	100%	52,9%	<0,0001

Примечания к таблице 37. Здесь и далее, в таблице 38: ПОЛ – перекисное окисление липидов, ДК –диенконьюгаты, КД – кетодиены, СТ – сопряженные триены, ШО – Шиффовы основания, 1-острый период повреждения легких, 2-подострый период повреждения легких.

Как видно из таблицы 37, пороговым критерием развития ПОН является индекс окисления Е232/220, отражающий содержание Д.К. в гептановой фазе в острой стадии повреждения легких $> 0,92$ е. и.о., при этом специфичность составила 100%, положительная и отрицательная предиктивная ценность так же составили 100%, при уровне значимости $p < 0,0001$. В подострой стадии $> 0,2$ е.и.о. при чувствительности 90,4%, специфичности 94,7%, положительной предиктивной ценности 98,7%, уровень значимости $p < 0,0001$. Изопропанольная фаза липидных экстрактов оказалась непоказательной, так как уровень значимости $p > 0,05$. При изучении предиктивной ценности в отношении развития летального исхода, содержания Д.К. в лаважном содержимом больных с ПОН(таблица38).

Выявлено, что только уровень Д.К. в гептановой фазе в подостром периоде имеет статистически значимый уровень $p=0,03$, критерий оказался $>1,21$ е.и.о., однако чувствительность низкая 54,5%, специфичность 88,9%, положительная предиктивная ценность так же низкая 66,7% и отрицательная предиктивная ценность 82,8%.

Таким образом, определение ДК в лаважном содержимом интубированных больных новорожденных детей может быть надежным предиктором развития ПОН. Для прогнозирования летального исхода предиктивная ценность данных продуктов ПОЛ недостаточна. Учитывая, что показатель PO_2/FiO_2 (таблица12) также значимо выше ($P < 0,05$ по Манну Уитни) в группе детей со ПОН в остром периоде повреждения легких (с 1 по 10 день), следует предполагать возможную роль повышенной концентрации кислорода в дыхательных путях, в остром периоде у детей с ПОН, в развитии кислородотоксичности. При проведении корреляционного анализа по Спирмену, получены положительные коэффициенты корреляции 0,4 между показателями индексов окисления для Д.К. и PO_2/FiO_2 во 2 и 3 сутки пребывания в ОРиИТ, с уровнем значимости $p=0,0007$ на вторые сутки и $p=0,005$ на третью сутки.

Кроме того, повышенное потребление кислорода при ПОН, на фоне сниженной доставки так же может способствовать повышенной продукции Д.К. и нарушению процессов репарации в легких, что может увеличивать длительность ИВЛ и являться фактором риска неблагоприятного исхода.

Индекс окисления Е278/220, отражающий содержание К.Д. и С.Т., как видно в таблице 36, в острую и подострую стадии повреждения легких, как в гептановой, так и в изопропанольной фазе, статистически значимо отличается между группами изучаемых детей. При попарном сравнении гептанных фаз в остром периоде повреждения легких выявлено статистически значимое превышение данного показателя как во 2 группе (выживших с ПОН), так и в 3 группе (умерших с ПОН) по сравнению с 1 группой (без ПОН), p соответственно (0,00002; 0,000006). При попарном сравнении между группой 2 и 3 статистически значимых различий не выявлено, p=0,16.

В подострую стадию гептановой фазы, в группе детей без ПОН содержание КД и СТ имело нулевой уровень (таблица 36). Во второй группе (выживших новорожденных с ПОН) индекс окисления значимо меньше, чем в 3 группе (умерших новорожденных с ПОН), различия статистически значимые, p=0,0007.

В изопропанольной фазе липидных экстрактов КД и СТ в острую стадию статистически значимых различий между группами не получено (таблица 36). В подострую стадию, в данной категории продуктов ПОЛ, обнаружены значимые различия. При попарном сравнении статистически значимых различий по содержанию КД и СТ в изопропанольной фазе в подострый период повреждения легких между 1 группой (без ПОН) и 2 группой (выживших с ПОН) не обнаружено, p=0,09. В 3 группе (умерших с ПОН) индекс окисления КД и СТ оказался статистически значимо выше, чем в группе выживших с ПОН (2 группа), p=0,00003.

В динамике в группах выживших детей (группы 1 и 2) отмечается значимое снижение данного индекса окисления (таблица 36), в то время как в группе

умерших детей (3 группа) выявлено статистически значимое повышение с 0,57 до 0,82 в гептановой фракции, $p=0,03$ (парный тест Вилкоксона).

В изопропанольной фракции данные закономерности для выживших групп сохраняются, в то время как в группе умерших, несмотря на интуитивное повышение индекса окисления Е278/220 с 0,34 до 0,82 е.и.о., различия оказались статистически незначимыми, $p=0,7$ (парный тест Вилкоксона).

ROC анализ позволил выявить пороговые критерии развития ПОН и летальных исходов по содержанию КД и СТ, (таблица37 и 38). Как видно из таблицы 37, все 4 критерия КД и СТ имеют статистически значимый уровень $p <0,05$ по отношению к развитию ПОН. Для гептановой фракции в острый период критерий составляет $> 0,47$ е.и.о., с низкой чувствительностью 65,1%, высокой специфичностью 94,4%, с высокой положительной предикативной ценностью 97,3%, но с низкой отрицательной предикативной ценностью 46,5%. Для гептановой фракции в подострый период, критерий $> 0,01$ е.и.о. напротив, обладает высокой чувствительностью 90,4%, специфичность и положительная предикативная ценность так же очень высокие 100%. В изопропанольной фракции в острый период критерием является любое определение данных продуктов, то есть > 0 , причем критерий оказался очень чувствительным 99,1%, так же высока и отрицательная предикативная ценность данного критерия 92,3%, что дополняет гептановую фракцию. В подострой стадии изопропанольная фракция показала критерий $> 0,28$ е.и.о., обладающий высокой специфичностью и положительной предикативной ценностью 100%.

При рассмотрении предикативных значений определения продуктов КД и СТ в лаважной жидкости в отношении развития летальных исходов (таблица38), только два критерия имели уровень статистической значимости $p <0,0001$, это гептановая фракция в подостром периоде и изопропанольная фракция так же в подостром периоде. Для гептановой фракции критерием явился показатель $> 0,35$ е.и.о., с чувствительностью 90,9% и отрицательной предикативной ценностью 94,7%, остальные значения слишком низкие.

Таблица 38 - Критерии (е.и.о.) развития летального исхода на основе изучения продуктов ПОЛ в лаважной жидкости новорожденных детей, находящихся на ИВЛ

Продукты ПОЛ	Критерий	Se.	Sp.	PPV	NPV	P
ДК гептан -1	>1,02	68,7%	67,6%	47,8%	83,3%	0,17
ДК гептан -2	>1,21	54,5%	88,9%	66,7%	82,8%	0,03
ДК изопропанол -1	>0,22	100%	21,6%	35,6%	100%	0,7
ДК изопропанол -2	≤0,4	63,6%	67,9%	43,7%	82,6%	0,5
КДиСТ гептан - 1	>0,23	93,7%	21,62%	34,1%	88,9%	0,5
КДиСТ гептан - 2	>0,35	90,9%	66,7%	52,6%	94,7%	<0,0001
КДиСТ изопропанол -1	>0,22	100%	21,6%	35,6%	100%	0,7
КДиСТ изопропанол -2	>1,3	72,7%	92,6%	80%	89,3%	<0,0001
ШО гептан - 1	>0,49	62,5%	83,8%	62,5%	83,8%	0,0014
ШО гептан - 2	>0,227	90,9%	66,7%	52,6%	94,7%	<0,0001
ШО изопропанол -1	>1,44	56,2%	89,2%	69,2%	82,5%	0,002
ШО изопропанол - 2	>0,11	100%	66,7%	55%	100%	<0,0001

Для изопропанольной фракции критерием явился показатель > 1,3 е.и.о., с высокой специфичностью 92,6% и отрицательной предикативной ценностью 89,3%, положительная предикативная ценность оказалась равной 80%.

На основании индекса окисления Е400/220 судят о содержании шифровых оснований (ШО) (таблица 36). Как видно из таблицы 36, выявлены межгрупповые статистически значимые различия во всех фазах липидных экстрактов как в остром, так и в подостром периодах. При попарном сравнении обнаружены статистически значимые различия в гептановой фазе в острый период между 1 группой (без ПОН) и 2 группой (выживших с ПОН), $p=0,000013$. Так же между 1 группой и 3 группой (группой умерших с ПОН), $p=0,0000001$. При попарном сравнении между группами новорожденных с ПОН выявлено статистически

значимое преобладание по Шиффовым основаниям (ШО) в 3 группе (группе умерших с ПОН), $p=0,000014$.

В изопропанольных фазах липидных экстрактов так же выявлено статистически значимое преобладание индексов окисления характерных для ШО в группе 2 (выжившие с ПОН) и группе 3 (умершие с ПОН), по сравнению с группой 1(без ПОН) как в острой стадии, p соответственно ($0,000002$; $0,000001$). В группе умерших новорожденных с ПОН (3 группа) индекс окисления для ШО статистически значимо преобладает над группой выживших новорожденных с ПОН, $p=0,014$. В подострой стадии в 1 группе (без ПОН) данный индекс окисления равен 0. В группе умерших новорожденных с ПОН (3 группа), индекс окисления для ШО так же статистически значимо преобладает, $p=0,0000001$.

Кроме того, как видно из таблицы 36, следует отметить, что в динамике отмечается значимое уменьшение индекса окисления в группах выживших детей (группы 1 и 2), в то время как в группе умерших детей с ПОН (группа 3) отмечается значимое повышение в обеих липидных фракциях. Так в гептановой фракции данный индекс окисления вырос с 0,48 е.и.о. в острой стадии, до 0,66 е.и.о. в подострой стадии, $p=0,0007$ (парный тест Вилкоксона). В изопропанольной фракции рост составил от 0,44 до 1,35 е.и.о., $p=0,04$ (парный тест Вилкоксона).

Данный индекс окисления имеет высокие предиктивные значения как в отношении развития ПОН, так и в отношении летальных исходов, таблица 37 и 38 соответственно. Так, пороговым критерием развития ПОН, таблица 37, оказался показатель данного индекса окисления (Е400/220) в гептановой фракции острого периода $> 0,284$ е.и.о., подострого периода $> 0,01$ е.и.о., в изопропанольной фракции в острый период $> 0,28$ е.и.о., при всех критериях специфичность и положительная предиктивная ценность оказались равными 100%, уровень значимости $p=0,0001$ (тест Кох – Мантеля). В изопропанольной фракции в подострый период, критерием оказался показатель > 0 , то есть любой, сколь угодно малый показатель индекса окисления будет иметь специфичность 94,4% и

положительную предикативную ценность 100%, уровень $p=0,0001$ (тест Кох – Мантеля). Таким образом, содержание ШО в лаважной жидкости высокоспецифично для новорожденных детей с ПОН.

Предикативная ценность данного индекса окисления, отражающего содержание ШО, в отношении развития ПОН изображена в таблице 37. Как видно из представленной таблицы, все 4 критерия данного индекса имеют высоко значимый уровень p . Два критерия: это индекс окисления Е400/220 в гептановой фракции в подострый период и в изопропанольной фракции в подострый период имеют $p < 0,0001$. В гептановой фракции чувствительность составила в отношении развития летальных исходов 90,9%, отрицательная предикативная ценность 94,7%, в изопропанольной фракции и чувствительность, и отрицательная предикативная ценность равны 100%. Однако для предсказания ранней смертности эти критерии не подходят, потому что имеют высокую предикативную ценность только в период и после подстрой фазы повреждения легких. Чувствительность критериев определения ШО в острую стадию слишком низкая, специфичность для гептановой фазы составила 83,8%, для изопропанольной фазы 89,2%, соответственно отрицательная предикативная ценность 83,8% и 82,5%.

Таким образом, изучение продуктов ПОЛ в лаважной жидкости детей, находящихся на ИВЛ показали, что в группах выживших детей без ПОН (1 группа) и с ПОН (2 группа) отмечается значимое снижение Д.К., К.Д. и С.Т. и Ш.О. в динамике во всех фазах липидных экстрактов, в то время как в группе умерших детей динамика показателей индексов окисления либо не значимая, как имеет место при исследовании Д.К. во всех фракциях, и К.Д. и С.Т. в изопропанольной фракции, либо значительно увеличивается, что наблюдается при изучении содержания К.Д. и С.Т. в гептановой фракции и Ш.О. в обеих липидных фракциях. Выявлены достаточно высокочувствительные и высокоспецифичные критерии развития ПОН, основанные на изучении содержания Д.К., КД и СТ и ШО в лаважной жидкости, которые можно использовать и в ранний, острый

период повреждения легких и подострый период. Прогностические критерии развития летальных исходов имеют высокую предиктивную ценность только в подостром периоде.

Таким образом, развитие ПОН сопряжено с повышением продуктов ПОЛ в лаважной жидкости.

ГЛАВА 5

ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

В настоящее время для выявления ПОН используется комплексный подход, основанный на подсчете количества отказов органов и изучении тяжести метаболических расстройств, связанных с нарушением энергопродукции. Согласно данному подходу, ПОН считается наличие недостаточности 2-х и более органных систем, которые, несмотря на проведение органо-протезирующей технологии, сочетаются с метаболическими расстройствами по типу гиперметаболизма, требующими коррекции и гиперлактатемии. Таким образом, больные, у которых нет метаболических отклонений, попадают в область неопределенности. Понятие гиперметаболизма, включает в первую очередь повышение потребления кислорода, так повышение потребления кислорода более $180 \text{ мл}/\text{м}^2$ поверхности тела в минуту считается фактором риска ПОН [63] и если это сопровождается развитием дефицита оснований в крови $\geq 4 \text{ мэкв}/\text{л}$, то в этом случае мы могли бы считать наличие ПОН как наиболее вероятное событие [40]. Поэтому, первым уровнем диагностики мы считали наличие ПОН по критериям Пшениснова К.В. (2009) [89], которые мы приняли за «золотой стандарт». Используя этот уровень, мы сформировали группу новорожденных детей с ПОН и изучали унифицированный диагностический подход на основе всестороннего обследования. Изучая факторы риска развития ПОН, мы можем формировать группу пациентов угрожаемых по развитию данного состояния.

5.1 Факторы риска развития полиорганной недостаточности у новорожденных детей

На первом этапе исследования изучено 75 новорожденных детей, удовлетворяющих критериям включения. Данная когорта новорожденных детей разделена на две группы: 1 группа детей с полиорганной недостаточностью (ПОН) – 40 детей и 2 группа детей, не имеющих ПОН – 35 детей. Нами проведен

анализ акушерско-гинекологического и семейного анамнеза детей, указанных выше групп. Были выделены следующие факторы риска, указанные в таблице 39.

Таблица 39 - Перинатальные факторы риска ПОН у новорожденных

Изучаемые факторы	1 группа (n=40)	2 группа (n=35)	P
Возраст моложе 18 или старше 35 лет	6(15%)	7(20%)	0,4
Низкий социально-экономический статус	12(30%)	12(34,2%)	0,4
Неполная семья	6(15%)	7(20%)	0,4
Отсутствие или неадекватный пренатальный мониторинг	6(15%)	4(11,4)	0,5
Образовательный уровень ниже среднего	3(7,5%)	2(5,7%)	0,6
Паритет беременности (0 или более 4)	25(62,5%)	22(62,8%)	0,6
Неудовлетворительный акушерско-гинекологический анамнез, включая предшествующих детей с низким весом при рождении, серии выкидышей	30(75%)	15(42,8%)	0,004
Фетальная или неонатальная смерть сиблиングов в анамнезе, или их серьезное заболевание	4(10%)	3(8,5%)	0,6
Курение	9(22,5%)	2(5,7%)	0,052
Употребление пероральных контрацептивов, препаратов железа и др. токсические воздействия, включая профессиональные вредности	7(17,5%)	13(37,1%)	0,05
Воспалительные заболевания органов малого таза	25(62,5%)	21(60%)	0,5
Многоплодная беременность	2(5%)	-	0,3
Недоношенность	37(92,5%)	24(68,5%)	0,009
Роды кесаревым сечением	17(42,5%)	14(40%)	0,5
Гестозы	19(47,5%)	14(40%)	0,3
Экстрагенитальные заболевания матери	26(65%)	20(57,1%)	0,3
Ожирение матери	4(10%)	-	0,07
Фетоплацентарная недостаточность	26(65%)	17(48,6%)	0,1
Внутриутробная гипоксия плода	22(55%)	17(48,6%)	0,4
Асфиксия новорожденного	34(85%)	17(48,6%)	0,008

При выборе факторов риска мы руководствовались работами Фанарова и Мартина [167]. Для выявления статистически значимых ассоциаций между

развитием ПОН у новорожденных детей и анализируемыми нами факторами использован точный метод Фишера.

С целью определения степени влияния каждого из выявленных маркерных факторов на развитие ПОН нами были рассчитаны показатели относительного риска по программе MedCalc (2010).

Из таблицы 39 видно, что при развитии ПОН у новорожденных детей, по сравнению с группой детей без ПОН, выявляются следующие факторы риска значимо чаще встречающиеся в первой группе (новорожденные с ПОН): неудовлетворительный акушерско-гинекологический анамнез, включая предшествующих детей с низким весом при рождении, серии выкидышей, курение, недоношенность, асфиксия новорожденных.

Такие факторы риска как паритет беременности, воспалительные заболевания органов малого таза, экстрагенитальные заболевания матери [93, 94] имеют широкое распространение в обеих сравниваемых группах, но межгрупповые различия статистически незначимы.

Из таблицы 39 видно, фактор риска «Паритет беременности», частота которого колеблется в группах от 25 из 40 обследованных в 1 группе, до 22 из 35 обследованных во 2 группе, в первой группе (таблица 40) формируется за счет многорожавших женщин, а во второй группе (без ПОН) за счет первородящих [44].

Таблица 40 - Паритет беременности

Паритет беременности	Группы		P
	1 группа (n=40)	2 группа (n=35)	
Паритет 0	9(22,5%)	17(48,5%)	0,019
Паритет ≥4	16(40%)	5(14,28%)	0,012

Фактор риска «паритет беременности ≥ 4 » (у многорожавших женщин) распространен значимо чаще в группе детей с ПОН (1 группа), чем во 2-й группе (таблица 40). Возраст женщин с паритетом беременности ≥ 4 в сравнении с возрастом женщин, паритет беременности которых <4 представлен в таблице 41.

Таблица 41 - Возраст женщин с паритетом беременности ≥ 4 в сравнении с возрастом женщин, паритет беременности которых <4

Группы женщин в зависимости от паритета беременности и наличия ПОН у детей	Возраст в годах Ме (LQ – UQ)
Матери детей группы 1 паритет беременности которых ≥ 4	32 (28 – 36) \checkmark^*
Матери детей группы 1 паритет беременности которых <4	24 (20–29) \checkmark
Матери детей группы 2 паритет беременности которых <4	25 (17 – 36) *

Примечания. (*) - $p=0,0014$, (тест Манна Уитни); (\checkmark)- $p=0,0012$ (тест Манна Уитни).

Как видно из представленной таблицы, медиана (Ме) возраста женщин с паритетом беременности ≥ 4 , значимо выше, чем у женщин с паритетом беременности <4 как в группе с ПОН, так и в группе детей без ПОН.

При увеличении возраста женщины увеличивается вероятность инфицирования персистирующими микроорганизмами и развития феномена “ускользания” микроорганизмов от иммунного надзора, особенно в условиях беременности, формирующей определенную степень иммуносупрессии [167].

Следующий фактор риска (таблица 39), заслуживающий более подробного рассмотрения, несмотря на отсутствие значимых различий между группами – воспалительные заболевания мочеполового тракта и органов малого таза матерей [86], который колеблется в сравниваемых группах от 25 из 40 (60%) до 21 из 35 (62,5%).

Из таблицы 42 видно, что распространенность различных воспалительных заболеваний органов малого таза не имеет значимых различий между группами.

Таблица 42 - Урогенитальные инфекции матери

Нозологические единицы	1 группа	2 группа	P
Патологическая обсемененность влагалища	11(27,5%)	6(17,1%)	0,2
Эрозия шейки матки	10(25%)	8(22,8%)	0,5
Цервицит	2(5%)	-	0,3
Эндометрит	-	2(5,7%)	0,2
Кольпит	8(20%)	6(17,1%)	0,5
Аднексит	2(5%)	4(11,4) %	0,6
Цистит	2(5%)	1(2,8%)	0,5

Еще один фактор риска, представляет интерес - это “экстрагенитальные заболевания матери” (таблица 39).

Как уже было отмечено в таблице 18, частота данной патологии у матерей изучаемых групп достигает 26 из 40 (65%) в первой группе и 20 из 35 (57,1%) в группе детей без ПОН. При более детальном анализе характера экстрагенитальных заболеваний матери (таблица 43) видно, что значимых различий между группами не наблюдается.

Таблица 43 - Характер экстрагенитальных заболеваний матери

Заболевания	1 группа(n=40)	2 группа(n=35)	P
Хронический пиелонефрит	3 (7,5%)	8 (22,8%)	0,06
Нефропатия	5(12,5%)	2(5,7%)	0,3
Анемия	4 (10%)	8 (22,8%)	0,1
Тромбоцитопения	1(2,5%)	-	0,5
HELP синдром	1(2,5%)	-	0.5
Вегетососудистая дистония	1 (2,5%)	3 (8,6%)	0,2
Мочекаменная болезнь	-	1 (2,9%)	0.5
Хронический панкреатит	2(5%)	-	0.3
ДЖВП	4(10%)	3(8,6%)	0,6

Продолжение таблицы 43

Заболевания	1 группа(n=40)	2 группа(n=35)	P
Хронический бронхит	1 (2,5%)	1 (3,3%)	0,7
ДУЩЖ, эутиреоз	1 (2,5%)	2(5,7%)	0,4
Гипертоническая болезнь	1 (2,5%)	-	0,5
Хронический гастрит	1 (2,5%)	-	0,5
Гепатоз	3 (7,5%)	2(5,7%)	0,6

Такой фактор риска как внутриутробная гипоксия плода заслуживает отдельного внимания. Как известно, диагноз гипоксия плода выставляется при развитии брадикардии плода – депрессии базального ритма (децелерации) вторичной к гипоксемии, различными методами: аускультация, ЭХОКГ плода, КТГ или ЭКГ плода. Распространенность данного состояния значимо не отличается в группах новорожденных детей (таблица 39), однако если рассматривать ЧСС плода отдельно по группам, то выявляется следующая закономерность (таблица 44).

Таблица 44 - Анализ ЧСС плода у новорожденных изучаемых групп с внутриутробной гипоксией

ЧСС плода	1 группа (n=22)	2 группа (n=17)	P
81-100	4	11	0,02
61-80	12	6	0,2
≤60	6	0	0,004

Как видно из представленной таблицы, распространенность детей с ЧСС плода ниже 100 ударов в минуту и выше 80 в первой группе (детей с ПОН) значимо ниже, чем во 2 группе детей (без ПОН). С ЧСС 80 и выше 60 ударов в минуту значимых различий не выявлено. Однако с ЧСС 60 и менее ударов в минуту в группе детей с ПОН (1 группа) 6 пациентов, а во 2 группе

таких не оказалось разница статистически значимая. Таким образом, имеет значение не просто заключение «Острая гипоксия плода», а степень брадикардии плода, обнаруживаемой в родах при гипоксемии, то есть, ЧСС плода 60 и менее ударов в минуту [236].

Термин «Асфиксия новорожденного», подразумевает диагноз «Тяжелая асфиксия», который выставлялся живорожденным детям, с оценкой по Апгар через 5 минут после рождения 3 и менее баллов [144, 203]. Распространенность асфиксии (таблица 13) в группе детей с ПОН значительно выше, чем в группе детей без ПОН. При этих детях проводили реанимационные мероприятия: санация трахеи при мекониальной аспирации, ИВЛ мешком и маской или через интубационную трубку, компрессии грудной клетки, введение адреналина, «болясы физраствора» внутривенно. Следует отметить, что во всех случаях, в 1 группе, использовался 100% кислород при реанимации новорожденных детей. Анализ реанимационных мероприятий в родзале приводится в таблице 45.

Таблица 45 - Анализ реанимационных мероприятий в родзале у детей изучаемых групп с асфиксиею

Вмешательства	1 группа (n=34)	2 группа (n=17)	P
Санация трахеи при САМ	8	1	0,1
ИВЛ (маска/интубация)	34 (22/12)	17(10/7)	-
100% кислород	34	7	<0,00001
Сурфактант в родзале	4	6	0,055
Компрессии грудной клетки	29	4	<0,00001
Адреналин	5	-	0,1
Установка пупочной вены	6	-	0,07
Болясы физраствора	6	-	0,07

Представленная таблица показывает значимо более высокую частоту использования 100% кислорода и компрессий грудной клетки у новорожденных детей с тяжелой асфиксиею 1 группы. Выявленные закономерности указывают на использование 100% кислорода, как возможный фактор риска ПОН. В то же самое время, необходимость проведения компрессий грудной клетки продиктована степенью брадикардии новорожденного, такое решение принимается при брадикардии 60 и менее ударов в минуту, что указывает на степень асфиксии.

С целью количественной оценки степени влияния каждого из значимых факторов риска на развитие ПОН, верифицированных специфическими методами, были рассчитаны показатели относительного риска (таблица 46).

Таблица 46 - Факторы риска ПОН у новорожденных детей

Фактор риска	ОР	95% дов. интервал
Брадикардия плода ≤ 60 ударов в минуту	11,4	0,6 - 168
100% кислород в родзале	3,64	0,6-2,2
Паритет беременности ≥ 4	2,8	1,14-6,8
Неудовлетворительный акушерско-гинекологический анамнез, включая предшествующих детей с низким весом при рождении, серии выкидышей	1,75	1,15-2,7
Асфиксия новорожденного	1,5	1,2-2,5
Недоношенность	1,16	1,06-1,7

Факторы риска в таблице 46 расположены в зависимости от значения относительного риска. Как видно из таблицы, максимальная степень относительного риска развития ПОН связана с такими маркерными факторами

как брадикардия плода ≤ 60 ударов в минуту (ОР – 11,4), компрессии грудной клетки (ОР – 6,34), использование 100% кислорода в родзале (ОР -3,64).

В последние годы накопилось достаточно данных о кислородной токсичности [167], в связи с чем, легко объясняется обнаружение данного фактора риска. Многие перинатальные центры переходят на так называемую, бескислородную реанимацию новорожденных, что возможно позволит снизить частоту детей с ПОН.

Учитывая субъективно-психологические трудности полного отказа от кислорода со стороны медицинского персонала, можно рекомендовать дифференцированный подход, основанный на использовании целевых показателей сатурации, позволяющий избегать гипероксии. Из анамнестических факторов риска представляет интерес паритет беременности ≥ 4 (ОР-2,8). Наименьшее значение имеют такие факторы риска как неудовлетворительный акушерско-гинекологический анамнез (ОР-1,75) и недоношенность (ОР - 1,16).

Факторы риска были сгруппированы в зависимости от времени обнаружения. Как видно из таблицы 47, из факторов антенатального риска наибольшим относительным риском обладают: паритет беременности 4 и более, неудовлетворительный акушерско-гинекологический анамнез и недоношенность.

Таблица 47 - 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

Интранатальные факторы риска ПОН изображены в таблице 48. Как видно из таблицы 48, наибольшим относительным риском среди интра и постнатальных факторов риска так же обладают 3 фактора риска: брадикардия плода 60 и менее

ударов в минуту, использование 100% кислорода в родзале, асфиксия новорожденного.

Таблица 48 - 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

5.2 Дополнительные диагностические критерии полиорганной недостаточности у новорожденных

Далее, в ходе проводимого исследования нами идентифицировано 18 диагностических критериев ПОН, среди них значение шкалы SNAP-PE, модифицированной шкалы Томпсон, 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 49.

Как видно из таблицы 49, 16 показателей имеют положительную предиктивную ценность от 91,2% до 100%. Однако только ДК в гептановой фракции во 2 период $> 0,2$ е.и.о. и КД и СТ в гептановой фракции во 2 период $> 0,01$ е.и.о. имеют чувствительность и специфичность более 90%. Три критерия имеют высокую чувствительность и отрицательную предиктивную ценность.

Таблица 49 - Диагностические критерии ПОН 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	$ QT _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	Доставка кислорода $\leq 582,8$ мл/м ² мин.	71,5%	85,7%	95,9%	39,9%

Это значение шкалы SNAP-PE ≥ 20 , КД и СТ в изопропанольной фракции в 1 период >0 и ДК изопропанольной фракции во 2 период $> 0,12$ е.и.о. Только один критерий, это ДК в гептановой фракции в 1 период $> 0,92$ е.и.о. имеет высокую специфичность, положительную и отрицательную предиктивную ценность по 100%, хотя чувствительность критерия низкая 54,1%. Пять критериев из группы продуктов ПОЛ имеют 100% специфичность и 100% положительную предиктивную ценность в разные периоды поражения легких, в острый период ДК в гептановой фракции $> 0,92$ е.и.о. и ШО в обеих фракциях $>0,28$ е.и.о., в подострый период КД и СТ в изопропанольной фракции $>0,28$ е.и.о., ШО в гептановой фракции $>0,01$ е.и.о.

5.3 Факторы риска летального исхода при полиорганной недостаточности у новорожденных детей

Как было указано в главе 3. некоторые ЭКГ признаки при холтеровском мониторировании на 2 сутки пребывания в ОРИТ имели высокий ОР при значимом уровне $p < 0,05$. В таблице 50 данные признаки расположены в порядке убывания ОР.

Таблица 50 - Относительный риск развития летального исхода у детей с ПОН по признакам ЭКГ мониторирования

Данные мониторинга за больными	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 – 3,6
НЖМВР	1,96	1,1 – 2,6

Примечание. НЖМВР – наджелудочковая миграция водителя ритма.

Таким образом, самый высокий риск летального исхода, при проведении суточного холтеровского кардиомониторирования у новорожденных детей с ПОН оказывается при обнаружении комплексов «выскальзывание-захват», на втором

месте стоит межпредсердная блокада и на третьем месте эктопические ритмы. Паузы и брадикардия обладают меньшим риском.

5.4 Прогностические критерии летального исхода

Прогностические критерии летального исхода и их предиктивная ценность представлены в таблице 51. Как видно из представленной таблицы, нами было идентифицировано 19 прогностических признаков, из которых наиболее значимым прогностическим критерием оказался интервал $|QT|_c > 410$ мс на вторые сутки пребывания в ОРИТ. При 100% чувствительности и отрицательной предиктивной ценности, его специфичность оказалась равна 97,3% и положительная предиктивная ценность 92%.

Таблица 51 - Прогностические критерии летального исхода и их предиктивная ценность

№ пп	Диагностический признак	Se.	Sp.	PPV	NPV
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 ≤ 21 мл/м ²	75%	71,7%	45,6%	90,1%
4	СИ $\leq 2,9$ л/м ² в мин	75%	73,1%	46,8%	90,2%
5	Доставка кислорода $\leq 381,6$ мл/м ² мин	66,7%	83,5%	56,1%	88,8%
6	Лактат венозной крови $> 4,3$ ммоль/л	56,2%	80%	52,9%	82,1%
7	Щелочная фосфатаза на 10 сутки > 858 Ед	60%	94%	75%	88,9%
8	Дефицит оснований > 4 мЭКВ/л в 1-е сутки	56,5%	68,7%	36,6%	83,2%
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 Н ₂ O	51%	85,3%	52,2%	84,8%
12	РО ₂ /FiO ₂ перед первым ТСД ≤ 4	75%	70,7%	45%	90%
13	ДК гептановой фракции во 2 п-д $> 1,21$	54,5%	88,9%	66,7%	82,8%
14	КДиСТ гептановой фракции во 2 п-д $> 0,35$	90,9%	66,7%	52,6%	94,7%

Продолжение таблицы 51

№ пп	Диагностический признак	Se.	Sp.	PPV	NPV
15	КДиСТ изопропаноловой фракции во 2 п-д $>1,3$ е.и.о.	72,7%	92,6%	80%	89,3%
16	ШО гептановой фракции в 1 п-д $>0,49$ е.и.о.	62,5%	83,8%	62,5%	83,8%
17	ШО гептановой фракции во 2 пер-д $> 0,227$	90,9%	66,7%	52,6%	94,7%
18	ШО изопропаноловой фракции в 1 период $>1,44$	56,2%	89,2%	69,2%	82,5%
19	ШО изопропаноловой фракции в 2 период $>0,11$	100%	66,7%	55%	100%

Следующим критерием оказалось обнаружение ШО в лаважной жидкости в подострый период повреждения легких при РДС в изопропанольной фракции $> 0,11$ е.и.о., чувствительность и отрицательная предикативная ценность так же оказались равны 100%, специфичность и положительная предикативная ценность низкие.

Еще 2 критерия имеют чувствительность 90,9%, это КД и СТ в гептановой фракции в подострый период повреждения легких $> 0,35$ е.и.о. и ШО в гептановой фракции в подострый период $> 0,227$ е.и.о. Эти же критерии имеют довольно высокую отрицательную предикативную ценность 94,7%. Таким образом, высокочувствительным методом диагностики ПОН является значение шкалы SNAP-PE ≥ 20 , изучение продуктов пероксидации в лаважном содергимом интубированных больных, а также неинвазивный мониторинг гемодинамического компонента доставки кислорода значительно повышает точность исследований за счет тестов с высокой специфичностью и положительной предикативной ценностью.

Например, как видно из представленной таблицы, ДК в гептановой фракции в острый период повреждения легких $> 0,92$ е.и.о., ШО в обеих фракциях в острый

период $>0,28$ е.и.о., максимальная частота НЖЭС >57 в час, ударный индекс $\leq 33,9$ мл/м², сердечный индекс $\leq 4,3$ л/м² в минуту, доставка кислорода $\leq 582,8$ мл/м² в минуту. Данные тесты позволяют поставить и уточнить диагноз в ранний период нахождения в ОРИТ, а именно на 2 сутки пребывания в отделении, что важно для выбора наиболее оптимальной стратегии выхаживания больного. Определены факторы риска летального исхода, а также прогностические критерии наступления летального исхода. Наиболее предиктивными критериями оказались интервал $|QT|_c > 410$ мс на вторые сутки пребывания в ОРИТ и ШО в лаважной жидкости в подострый период повреждения легких РДС в изопропанольной фракции $> 0,11$ е.и.о.

Данные критерии позволяют поставить и уточнить диагноз в ранний период нахождения в ОРИТ, а именно сонографический мониторинг сердечного выброса с одновременным расчетом IDO₂ проводится в режиме реального времени, определение продуктов липопероксидации в лаважном содержимом доступно в течение рабочего дня, данные холтеровского мониторирования доступны на следующие сутки и в течение недели происходит уточнение нарушений ритма по мере более полного анализа записи, через 1-2 суток накапливаются лабораторные данные для оценки по шкале SNAP-PE, таким образом, формируется четырех этапная последовательная система верификации ПОН, с одновременным определением прогноза выживаемости.

ГЛАВА 6

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

6.1 Особенности отлучения от ИВЛ

Характеристика процесса отлучения представлена в таблице 52. Как видно из представленной таблицы, группы детей простого отлучения, осложненного отлучения, пролонгированного отлучения, неэффективного отлучения, реинтубации и длительности ИВЛ имеют статистически значимые межгрупповые различия.

Таблица 52 - Характеристика отлучения от ИВЛ в изучаемых 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	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.

При попарном сравнении выявлено, что статистически значимых различий по частоте детей с простым отлучением между группой новорожденных детей без ПОН (1 группа) и группой выживших новорожденных с ПОН (2 группа) не

выявлено, $p=0,08$. Тогда как в группе умерших новорожденных с ПОН (3 группа) таких детей не встречалось совсем.

Попарное сравнение частоты выявления осложненного отлучения показало также отсутствие статистически значимых различий между 1 и 2 группами, $p=0,02$ (статистически значимое $p <0,017$). В то время как в группе умерших с ПОН таких детей также не встречалось.

Попарное сравнение частоты пролонгированного и неэффективного отлучения выявило статистически значимое преобладание их в группах новорожденных детей, выживших с ПОН (2 группа) и умерших с ПОН (3 группа) по сравнению с группой детей без ПОН (1 группа), $p <0,002$. Между группами новорожденных с ПОН (2 и 3 группы) значимых различий не оказалось.

Критериями «срыва» процесса отлучения во время проведения ТСД считали следующие симптомы: субъективные признаки - немотивированная раздражительность, беспокойство ребенка или наоборот угнетение, цианоз, ретракции грудной клетки, парадоксальное дыхание и другие признаки РДС, напряженное выражение лица или гримаса боли, вздутие живота, обильные срыгивания; объективные признаки – гипоксемия, гиперкапния, снижение $pH <7,32$, частота дыхания больше 70 в минуту или апноэ более 10 секунд, тахикардия более 180 ударов в минуту или брадикардия менее 100 ударов минуту, увеличение систолического АД на 20% и более или снижение на 20% и более, сердечная аритмия. ТСД проводился в течение 120 минут, но если появлялись вышеуказанные признаки, то ТСД прекращали и продолжали ИВЛ в режиме, на котором признаки ДН исчезали.

Как видно из таблицы 52, реинтубация, которая является одним из признаков неэффективного отлучения, при попарном сравнении, значимо чаще отмечалась в группе детей с летальными исходами 21 из 48 (43,7%), чем в группах выживших детей: в группе детей без ПОН 2 из 35 (5,7%), $p <0,00001$; в группе выживших детей с ПОН 15 из 117 (12,8%), $p=0,00001$.

Длительность ИВЛ в группах детей с ПОН, при межгрупповых сравнениях медиан оказалась статистически значимой. При попарных сравнениях, в группе выживших детей с ПОН (2 группа) длительность ИВЛ статистически значимо выше, чем в первой группе (без ПОН), $p=0,0001$. Между группами детей с ПОН (2 и 3 группы) значимых различий не получено, $p=0,8$.

Параметры респираторного мониторинга изучаемых групп детей перед проведением первого ТСД представлены в таблице 53. Как видно из представленной таблицы, в изучаемых группах детей, несмотря на «готовность» к отлучению (к проведению ТСД) по субъективным и объективным клиническим признакам данные респираторного мониторинга имели значимые различия. Так среднее давление в дыхательных путях (MAP) в группе выживших детей с ПОН (2 группа) оказалось значимо меньше, чем в 3 группе (умерших с ПОН), $p=0,000001$, а также в группе детей без ПОН (1 группа), $p=0,001$.

Таблица 53 - Параметры респираторного мониторинга перед первым ТСД у новорожденных изучаемых групп

Мониторы ИВЛ	1 группа	2 группа	3 группа	P
MAP (см.водн.ст.)	7(6-8)	6(6-7)	8(7-8)	0,0019
ИО(MAP×FIO ₂)/PaO ₂	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,08
PaO ₂ /FiO ₂	460 (430-510)	420 (340-520)	350 (250-430)	0,001
PIP- PEEP(см.водн.ст.)	15 (12-16)	14 (8-16)	15 (12,5-16)	0,03
Ve/кг (мл в минуту)	128 (106-140)	162 (130-404)	369 (102-728)	0,0008
Compl/кг (мл/см H ₂ O)	0,94 (0,7-1,03)	1,3 (1,06-1,6)	1,22 (0,96-1,5)	0,01

Между группами детей с летальными исходами и детей без ПОН, значимых различий не обнаружено, $p=0,06$.

Результаты ROC анализа респираторных мониторов перед проведением первого ТСД представлены в таблице 54. Как видно из представленной таблицы, выявленный критерий летального исхода МАР >7 см.водн.ст. перед первым ТСД, имел чувствительность довольно низкую 51%, а специфичность 85,3%, если показатель ниже указанного критерия, то вероятность выживания 84,8%, о чем говорит отрицательная предикативная ценность. Если выше, то вероятность летального исхода 52,2%, о чем говорит положительная предикативная ценность, уровень значимости $p <0,0001$ (таблица 54).

Таблица 54 - Критерии параметров респираторных мониторов перед первым ТСД в отношении развития летальных исходов по данным ROC анализа

Параметр	Критерий	Se.	Sp.	PPV	NPV	P
МАР	>7	51%	85,3%	52,2%	84,8%	$<0,0001$
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	≤ 400	75%	70,67%	45%	89,8%	$<0,0001$
PIP-PEEP	>11	87,5%	35,14%	30,4%	89,7%	0,05
$\text{Ve}/\text{кг}$	>272	66,6%	67,6%	40%	86,2%	0,05
Compl/кг	$\leq 1,5$	83,3%	29,2%	27,8%	84,3%	0,8

При попарном сравнении показателя $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ между группами выживших детей (1 и 2 группы) статистически значимых различий не обнаружено (таблица 53), $p=0,2$. При попарном сравнении 3 группы (умерших новорожденных с ПОН) по сравнению с группой 2(выживших новорожденных детей с ПОН) получены статистически значимые различия, $p=0,00001$. Критерий летального исхода (таблица 54) составил ≤ 400 , чувствительность 75%, специфичность 70,67%, при превышении данного критерия вероятность выживания 89,8%, при снижении показателя ниже указанного критерия вероятность летального исхода 45%, уровень значимости $p <0,0001$.

Разница РИР-ПЕЕР значимо отличается между группами детей с ПОН (таблица 53). Однако при попарном сравнении статистически значимых различий не выявлено. Критерий летального исхода данного показателя, как следует из таблицы 54, имеет уровень значимости $p=0,05$.

Межгрупповые различия по минутной вентиляции ($Ve/кг$) перед первым ТСД оказались статистически значимыми (таблица 53). При попарном сравнении в группе детей с ПОН (2 группа) этот показатель статистически значимо более высокий, чем в 1 группе (без ПОН), $p=0,0001$. В 3 группе детей (с летальным исходом) этот показатель так же статистически значимо выше, чем в 1 группе, $p=0,002$. Попарное сравнение между группой умерших новорожденных с ПОН (3 группа) и выживших новорожденных с ПОН (2 группа) не выявило статистически значимых различий, $p=0,1$.

Выявленный с помощью ROC анализа критерий летального исхода данного показателя имеет слишком низкий уровень значимости, $p=0,05$.

Медиана торакопульмонального комплайнса ($Compl/кг$) имеет статистически значимые межгрупповые различия (таблица 53). При попарном сравнении выявлено, что в 1 группе (без ПОН) этот показатель статистически значимо ниже, чем в группе выживших новорожденных с ПОН (2 группа), $p=0,000001$. Так же в 1 группе данный показатель статистически значимо ниже, чем в 3 группе (группе умерших новорожденных с ПОН), $p=0,0001$. Между группами выживших и умерших детей с ПОН, значимых различий не оказалось, $p=0,07$. При проведении ROC анализа выявлено, что критерий летального исхода $\leq 1,5$ мл/см H_2O имеет слишком низкий уровень значимости ($p=0,8$).

Таким образом, в группах детей с ПОН, значимо чаще встречается пролонгированное и неэффективное отлучение от ИВЛ, а в группе детей с летальным исходом частота реинтубаций значимо преобладает, чем в группах выживших детей. Длительность ИВЛ в группе выживших детей с ПОН в полтора раза выше, чем в группе детей без ПОН, различия статистически значимые. Перед проведением ТСД, оценка готовности к отлучению должна включать такие

объективные показатели респираторного мониторинга, как $\text{MAP} \leq 7 \text{ см H}_2\text{O}$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 400$. Учитывая все вышеперечисленное, можно заключить, что поскольку пролонгированного отлучения невозможно избежать [153], то с целью профилактики реинтубаций, у детей с ПОН не следует придерживаться стратегии «агрессивного отлучения» [244], а строго следовать протоколу, включающему объективные показатели респираторного мониторинга.

6.2 Критерии готовности к отлучению от ИВЛ

В ходе исследования были сформированы дополнительные 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 $\text{IDO}_2 > 583 \text{ мл/m}^2$ в минуту, соотношение $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 \geq 400$ ($\text{FiO}_2 < 0,3$), $\text{MAP} < 7 \text{ см H}_2\text{O}$, оценка ЦНС по модифицированной шкале Томпсона ≤ 2 баллов.

Для решения вышеуказанной задачи были исследованы 62 новорожденных ребенка с ПОН. Указанная когорта детей рандомизирована методом последовательных номеров на две группы по 31 пациенту. Пациенты первой группы отлучались от ИВЛ без использования разработанного способа – группа «агрессивного» отлучения от ИВЛ. Пациенты второй группы отлучались от ИВЛ согласно разработанному способу – группа отлучения от ИВЛ по «критериям готовности». Клинические характеристики сравниваемых групп указаны в таблице 55.

Таблица 55 - 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 (гр)	1320(990-1540)	1480(1230-1840)	0,19
Пол м/ж	17/14	16/15	0,5
Постнатальный возраст поступления	4(2-5)	5(3-6)	0,08
Апгар ч/з 5 минут ≤ 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

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 также по степени терапевтического вмешательства по шкале NTISS. Результаты исследования представлены в таблице 56.

Таблица 56 - Результаты исследования

Изучаемые параметры	Группа 1 (n=31) – «агрессивное» отлучение		Группа 2 (n=31) – «критери готовности к отлучению»	
	исходно	перед экстубацией	исходно	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 (e, 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) **
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); (**) - односторонние 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).

Как видно из представленной таблицы, на заключительном этапе исследования ударный и сердечный индексы значимо преобладают во второй группе («критерии готовности»), 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 (группе «агрессивного» отлучения) не меняется. Параллельное изучение продуктов липопероксидации выявило значимое нарастание ранних продуктов перекисного окисления липидов, а именно ДК в лаважном содержимом больных первой группы (группы «агрессивного» отлучения) по сравнению с больными второй группы («критерии готовности»), где отмечалось значимое снижение данных продуктов.

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

В первой группе (группе «агрессивного» отлучения) отмечается значимо большее число пациентов с реинтубациями, по сравнению со второй группой (группой отлучения по протоколу). 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.

Таким образом, предложенные критерии оценки готовности к отлучению, позволяют снизить число реинтубаций, пациенты оказываются более устойчивыми к оксидативному стрессу, что оказывается 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.

6.3 Целевая индивидуализированная терапия в комплексном лечении полиорганной недостаточности у новорожденных детей и ее эффективность

Гипоксия и связанные с ней процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют важную роль в развитии ПОН. Это свидетельствует о целесообразности использования терапевтических стратегий, одновременно обладающих антигипоксическим и антиоксидантным действием в комплексном лечении ПОН [103, 117], к числу таких стратегий, как было указано в главе 1.8.1., относится стратегия «целевых параметров сатурации» [167, 246], способная снижать интенсивность ПОЛ [246]. Но использование стратегии целевых параметров сатурации сопряжено с повышенным риском БЛД, ретинопатии и явлений экситотоксичности головного мозга в случае поддержания SpO_2 на верхних границах и с повышенным риском летальных исходов, при поддержании данного показателя на нижних границах целевых параметров [167]. Очевидно, что для увеличения эффективности данной стратегии, следует проводить оптимизацию IDO_2 и СИ. Поэтому нами была разработана так называемая «целевая индивидуализированная терапия» на основе объединения разработанного нами протокола отлучения от ИВЛ новорожденных детей с ПОН со стратегией целевых параметров сатурации и оптимизации IDO_2 .

В проведенном исследовании была поставлена цель - изучить эффективность применения ЦИТ в комплексном лечении ПОН у новорожденных детей. Было проведено проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование [32] влияния ЦИТ на динамику показателей центральной

гемодинамики, содержания продуктов ПОЛ в трахеобронхиальном лаваже и тяжести клинического состояния новорожденных детей с ПОН.

Критерии включения основывались на интегральных характеристиках тяжести клинического состояния и вероятности летального исхода по шкале SNAP-PE (Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension) (≥ 20 баллов и вероятности летального исхода $\geq 3,8\%$, соответственно), а также интенсивности терапевтического вмешательства по шкале NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) (≥ 24 балла) [232, 233], и соответствовали критериям включения в первые 2 этапа исследования. Несоответствие какого-либо критерия включения считалось критерием исключения. Из исследования, так же как на первых двух этапах исследования, исключали детей с врожденными пороками развития, генетическими и хромосомными аномалиями. Включение новорожденных в исследование осуществлялось только на основании информированного согласия родителей. Для исследования было отобрано 78 новорожденных детей с ПОН, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии № 2 Челябинской областной детской клинической больницы. Путем рандомизации методом «последовательных номеров» [41] с использованием генератора случайных чисел программы Matlab (версия 6.1), больные, включенные в исследование, были распределены на две группы по 39 пациентов в каждой (таблица 57).

У большинства пациентов развитие ПОН было обусловлено респираторным дистресс синдромом (таблица 57) и интранатальной асфиксиеи. В более редких случаях ПОН формировалась как осложнение синдрома аспирации мекония, врожденной пневмонии и раннего неонатального сепсиса.

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, осложнений и тяжести клинического состояния (таблица 57).

Таблица 57 - Анализ исходной сопоставимости сформированных групп

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 единицы 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
Перивентрикулярная лейкомалия	5	4	0,5
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	18	14	0,2
Трансфузии переносчиков кислорода	14	28	0,01
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 [78]. Всем больным проводилась ИВЛ с периодическим туалетом эндотрахеальной трубы путем небронхоскопического трахеобронхиального лаважа. Все пациенты получали внутривенные инфузии дофамина, добутрекса или адреналина по алгоритму стабилизации гемодинамики [14, 167], глюкозоэлектролитной смеси [141, 212, 234, 250] и средств антимикробной терапии (таблица 58).

Таблица 58 - Частота назначения средств антимикробной терапии

Препарат	ЦИТ(n=39)	ТИТ (n=39)	P
Цефазолин	3	2	0,5
Цефотаксим	15	13	0,4
Цефтазидим	10	9	0,5
Цефоперазон	9	10	0,5
Цефоперазон+Сульбактам	1	1	0,75
Цефтриаксон	3	2	0,5
Цефепим	10	14	0,21
Амикацин	20	24	0,2
Нетилмицин	8	4	0,17
Азитромицин	13	12	0,13
Метронидазол	13	12	0,5
Ципрофлоксацин	2	5	0,21
Меропенем	5	3	0,35
Имипенем-Циластатин	6	8	0,38
Ванкомицин	2	5	0,21
Линезолид	1	1	0,75
Антимикотические средства	16	15	0,5

Подавляющее большинство пациентов получало сурфактант (куркосурф, эндотрахеально, на фоне ИВЛ), 4% раствор бикарбоната натрия [168], диуретики,

свежезамороженную плазму, эритроцитарную массу в составе комплексной терапии [174], в группе ЦИТ трансфузии эритроцитов проводились значимо чаще (таблица 58) из за необходимости оптимизации гемического компонента доставки кислорода, несколько реже назначали ингибиторы протеаз, эритропоэтин, препараты обогащенного IgM иммуноглобулина, глюкокортикоиды, антиконвульсанты [216], дыхательные аналептики [167].

В отдельных случаях больным вводили витаминные препараты в составе парентерального питания. Сформированные группы не различались по характеру базисного лечения (таблица 57 и 58), о чем говорит показатель шкалы терапевтических вмешательств NTISS.

В предварительных наших исследованиях, как было указано в главе 3.3.3.2., мы установили, что критическим значением индекса доставки кислорода (IDO_2) для развития ПОН является значение менее $583 \text{ мл}/\text{м}^2$ в минуту и СИ $<4,3 \text{ л}/\text{м}^2$ в минуту.

В основной группе детей, при условии коррекции волемических нарушений, КОР и глюкозоэлектролитного комплекса проводилась целевая индивидуализированная терапия (ЦИТ), в ходе которой, использовались целевые параметры сатурации гемоглобина кислородом на уровне 85% - 95%, тревога на пульсоксиметрическом мониторе (Philips, Нидерланды) и границы опции Auto FIO_2 выставлялась на уровне 88% и 92%, при ИВЛ с $\text{FiO}_2=21\%$ верхний предел тревоги не устанавливался [167], одновременно проводилась оптимизация доставки кислорода выше порогового критерия $583 \text{ мл}/\text{м}^2$ в минуту, остальные физиологические параметры оптимизировались индивидуально, что бы IDO_2 не был ниже указанного порога и тренд лактата был нисходящим и не превышал верхних значений референтного интервала.

В контрольной группе проводилась традиционная интенсивная терапия (ТИТ), без использования целевых параметров сатурации (сатурацию старались поддерживать выше 90%) и без оптимизации доставки кислорода (ЧСС старались поддерживать на уровне референтных значений (100-160 уд. в мин.) [167], а

уровень гемоглобина выше рекомендуемых значений - показаний к трансфузионной терапии [109, 110, 111]).

С помощью специально разработанной программы расчета доставки кислорода в организме человека (свидетельство об отраслевой разработке № 9616, 15.01.2008), определяли желаемые индивидуализированные целевые параметры ЧСС, СИ, концентрации гемоглобина, параметры сатурации гемоглобина необходимые для достижения порогового IDO_2 . В комплексе ЦИТ использовали специально разработанный протокол отлучения от ИВЛ, в то время как в группе ТИТ – методику «агрессивного отлучения от ИВЛ», принятую в неонатологии при лечении РДСН [244].

Для осуществления ЦИТ, в частности, оптимизации гемодинамического компонента доставки кислорода, использовали кардиотоники: дофамин 5 мкг/кг в минуту или добутрекс 7,5 мкг/кг в минуту с эскалацией скорости введения на 2 мкг/кг в минуту, а при достижении суммарной скорости введения более 20 мкг/кг в минуту начинали титровать адреналин с начальной скоростью 0,01 мкг/кг в минуту по алгоритму стабилизации гемодинамики новорожденных [14, 167].

Для оптимизации гемического компонента доставки кислорода, при осуществлении ЦИТ, проводили трансфузии переносчиков кислорода (эритроцитарная масса или эритроцитарная взвесь) в дозе, достаточной для превышения критического порога ПОН по IDO_2 . То есть показаниями к трансфузии считали снижение IDO_2 менее 583 мл/м² в мин. при максимальной сатурации 95% и СИ равном или выше 4,3 л/м² в мин. при гематокrite менее 0,4.

Дозу переносчиков кислорода определяли с помощью разработанной упомянутой «компьютерной программы определения доставки кислорода в организме человека», которая помогала вычислить «индивидуализированный» уровень концентрации гемоглобина, необходимый для превышения критического уровня IDO_2 – 583 мл/м² в минуту при максимальных значениях «целевых» параметров сатурации (92%-94%) и максимальных значениях ЧСС (178 уд. в

мин.) или АД (верхняя граница 95% интервала достоверности для данного гестационного возраста и дня жизни).

В контрольной группе мониторинг IDO₂ и СИ проводился, но применение трансфузий переносчиков кислорода осуществлялось без учета IDO₂: учитывались признаки брадикардии и артериальной гипотензии; анемии с гематокритом менее 0,35 и уровнем гемоглобина в первые стуки менее 140 г/л, на первой неделе менее 120 г/л, у новорожденных детей с сократительной сердечной недостаточностью менее 145 г/л или при гематокrite менее 0,4 [109, 110, 111], на второй неделе и старше уровень гемоглобина 100 г/л и менее. Оценка степени терапевтического вмешательства проводилась с помощью шкалы NTISS [232].

Особенностью ЦИТ, в отличие от ТИТ, является выбор критических значений параметров мониторинга для принятия решений по регуляции: 1 - параметров ИВЛ: МАР и FIO₂, с учетом влияния данных показателей на целевые параметры SpO₂; 2 -гемодинамики: преимущественно ЧСС, с учетом влияния этого показателя на СИ; 3 - концентрации гемоглобина, с учетом влияния всех этих показателей на IDO₂.При ТИТ – использовались референтные значения и общепринятые рекомендации, при ЦИТ – основным показателем считали IDO₂ > 583 мл/м² в минуту, второстепенными показателями считали 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. Если ЧСС достигало 178 уд. в минуту и/или АД верхней границы 95% интервала достоверности для данного гестационного возраста и дня жизни, то дальнейшая оптимизация проводилась за счет трансфузии эритроцитарных переносчиков.

Если гематокрит приближался или достигал 0,58, то оптимизацию продолжали за счет респираторного компонента: сначала увеличивали МАР преимущественно за счет РЕЕР, а при достижении опасного порога (PIP – 26 см.водн.ст., РЕЕР – 7 см.водн.ст.) повышали нижнюю границу целевых параметров сатурации и/или при невозможности дальнейшей оптимизации

оксигенации допускали повышение FIO_2 выше 30%, чтобы достигнуть целевых параметров SpO_2 .

Выбор опций влияния на респираторный, гемический и гемодинамический компоненты, последовательность их коррекции мог варьировать в зависимости от преобладания недостаточности того или иного компонента доставки кислорода или их сочетания.

При респираторной терапии значение FiO_2 старались поддерживать не выше 30%, однако бортовой компьютер аппарата ИВЛ Avea (Viasys, США), с помощью опции Auto FIO_2 мог автоматически поднять фракцию FIO_2 выше указанного предела, чтобы достичь целевого уровня SpO_2 . Если это происходило, то повышалось PEEP до снижения FIO_2 ниже 30%, но так, чтобы PEEP не повышалось выше 7 см.водн.ст., особенно если это сопровождалось снижением комплайнса, проявляющегося падением объема вдоха.

После достижения предела PEEP повышали PIP до предельного значения 26 см.водн.ст. Основной целью при ЦИТ было выдерживание целевых параметров сатурации на фоне максимально мягких параметров ИВЛ при сохранении целевого IDO_2 . Таким образом, основные параметры мониторинга: ЧСС и концентрация гемоглобина при ЦИТ имели индивидуальные значения, а не референтные, как при ТИТ, а SpO_2 находилась в пределах целевых параметров: 88% - 92% на опции вентилятора Auto FIO_2 , верхняя граница при этом, могла повышаться до 95%, которое считалось максимальным значением.

Сразу после включения новорожденных в исследование и после оптимизации IDO_2 и СИ на фоне соблюдения целевых параметров сатурации проводилось комплексное изучение состояния центральной гемодинамики, интегральная клиническая оценка состояния центральной нервной системы (ЦНС) и определение уровня продуктов ПОЛ в трахеобронхиальном лаваже.

О состоянии кровообращения судили по показателю IDO_2 , на основе данных неинвазивного мониторинга насыщения гемоглобина кислородом с помощью пульсоксиметрии (Philips, Нидерланды), а также величинам ударного и

сердечного индексов (УИ и СИ, соответственно), которые регистрировали с помощью эхокардиографии (MyLab 20, Esaote, Италия). Состояние ЦНС оценивали по 5-балльной шкале Prechtl [161], предназначеннной 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. Уровень продуктов ПОЛ в лаважном содержимом определяли спектрофотометрически с регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропапнольной фазе липидного экстракта [64]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед.и.о).

На заключительном этапе исследования оценивали выживаемость в сформированных группах методом множительных оценок Каплана – Мейера в течение первого года жизни изучаемых групп новорожденных детей. Обращали внимание на частоту реинтубаций [121].

Результаты исследования изображены в таблице 59. Как видно из представленной таблицы, после начала комплексного лечения и в предэкстубационный период в группе «ТИТ» было отмечено заметное улучшение показателей центральной гемодинамики и состояния ЦНС. Это проявилось значимым увеличением УИ, СИ и оценки по шкале Prechtl по сравнению с исходным уровнем (таблица 59).

Таблица 59 - Влияние ЦИТ на эффективность лечения ПОН 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)*	27(23-30)*	22(17-31)	25(18-33)*	29(19-40)*
СИ (л/м ² /мин)	3 (2-3,3)	3 (2 -3,8)*	4 (3,4-4,4)*	3 (1,9-4,2)	3 (2,7-3,8)**	5 (4,5-6,6)*
IDO ₂ (мл/м ² /мин)	515 (469-615)	575 (465-615)	593 (546-750)	495 (457-540)	650 (620-722)*	672 (609-905)*

Продолжение таблицы 59

Параметры	ТИТ (n=39)			ЦИТ (n=39)		
	1	2	3	1	2	3
FiO ₂ (%)	29(25-30)	27(23-35) *	22(21-23) ‘	30(25-30)	21(21-30) *	21(21-23) ‘
PrechtI 4-5 уровень (n)	3		19‘	6		32**
ДК - гептан	0,9(0,65-1,28)		1,2 (1-1,3)‘	0,92(0,66 – 1,24)		0,3 (0,2-0,4)**
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)**
КД и СТ – изопро.	0,4(0,38-0,56)		0,5 (0,3-1,5)‘	0,35(0,2-0,5)		0,1 (0 – 0,6)**
ОШ - изопропан	0,4(0,2-0,5)		0,3 (0,2-0,6)	0,26(0,1-0,5)		0,1 (0,1-0,4)**
ОШ - изопропан	0,3(0,2-0,6)		0,4 (0,2-0,5)	0,42(0,04-2)		0,01 (0-0,4)**
Длительность ИВЛ (сутки)	15(11-27)			15(12-21)		
Частота реинтубаций	7			1*		

Примечания. (‘) - односторонние 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 терапии, 3-оценка перед экстубацией.

Как видно (таблица 59), ЦИТ вызывала достоверное увеличение СИ как по сравнению с исходными показателями в соответствующей группе, так и с промежуточными значениями группы ТИТ, хотя конечные показатели не имели статистически значимых различий.

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 мониторирования содержания продуктов липопероксидации в трахеобронхиальном лаваже новорожденных с ПОН, развитие которой закономерно связано с вовлечением легких в патологический процесс и формированием потребности в ИВЛ [121]. Справедливость этого положения иллюстрируется прямой корреляцией между исходным содержанием гептанрастворимых ДК в лаважной жидкости и фракцией кислорода на вдохе у больных группы «ТИТ» ($r_s = 0,69$; $P=0,001$).

Вполне возможно, что неизбежная травматизация бронхолегочной системы в процессе ИВЛ [79, 125] способствует эскалации оксидативного стресса и за счет этого ограничивает коррекцию нарушений доставки кислорода к тканям.

По-видимому, данные обстоятельства снижали эффективность базисного лечения ПОН у новорожденных, что привело к снижению выживаемости среди пациентов группы «ТИТ». Следует подчеркнуть, что выживаемость в группе «ЦИТ» достигла 0,92 (рисунок 9), что статистически значимо выше, чем в группе «ТИТ» - 0,72 ($p \leq 0,05$, тест Кох-Мантелля).

Высокая клиническая эффективность применения ЦИТ была связана с повышением IDO_2 выше порогового уровня развития ПОН при ограничении FiO_2 на фоне целевых параметров сатурации и профилактики гипероксии при одновременном сохранении так называемых «мягких» параметров ИВЛ. Это

проявилось достоверным снижением содержания всех продуктов липопероксидации в содержимом трахеобронхиального лаважа как по сравнению с исходным уровнем в группе «ЦИТ», так и с конечными показателями группы «ТИТ» (таблица 59).

Одновременно наблюдалось значимое улучшение IDO₂ по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с группой ТИТ на заключительном этапе исследования. Важно подчеркнуть, что применение ЦИТ способствовало также более выраженной коррекции показателей центральной гемодинамики в сравнении с базисной терапией ПОН.

Антиоксидантный эффект ЦИТ без использования препаратов из группы антиоксидантов и его позитивное влияние на гемодинамику и доставку кислорода к тканям были связаны с клинически значимым улучшением состояния ЦНС, что проявилось достоверным увеличением числа пациентов с оценкой по Prechtl выше 3 баллов по сравнению с числом таких пациентов группы «ТИТ» (таблица 59). Данный факт хорошо согласуется с представлениями о критической роли удовлетворения кислородного запроса головного мозга в обеспечении его функций [46].

Благоприятное влияние ЦИТ на доставку кислорода к тканям иллюстрируется также достоверным уменьшением частоты реинтубаций при отлучении от ИВЛ (таблица 59).

Значительное повышение выживаемости по сравнению с группой «ТИТ» является наиболее ярким свидетельством клинической эффективности применения ЦИТ в комплексном лечении ПОН у новорожденных детей (рисунок 9).

В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности использования ЦИТ в схеме комплексного лечения ПОН у новорожденных. Разработанная стратегия помощи новорожденным с ПОН способствует наиболее оптимальной коррекции показателей систем транспорта

кислорода, улучшению функционального состояния ЦНС, снижению частоты реинтубаций и повышению выживаемости в течение первого года жизни.

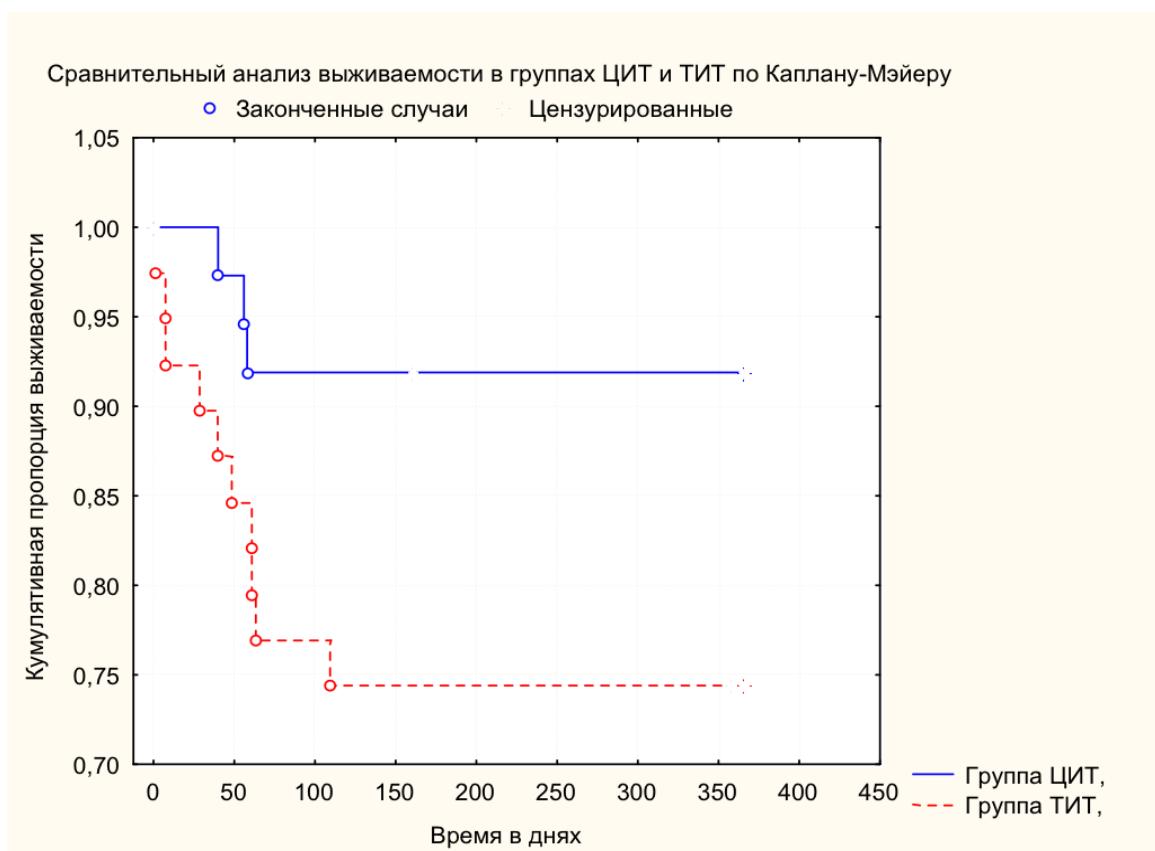


Рисунок 9 - Влияние ЦИТ на выживание новорожденных с ПОН в сравнении с ТИТ

ГЛАВА 7

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема диагностики и прогнозирования течения заболевания в современной клинической медицине актуализирована в условиях возросших требований к качеству оказания медицинской помощи и экономической эффективности дорогостоящих методов лечения [32]. Точная диагностика и прогнозирование позволяет адекватно выбирать стратегии и оценивать эффективность лечения, что тесно объединяет эти три процесса, которые являются основой оптимизации ведения пациентов с любым заболеванием.

Поиск диагностических методов основан на использовании маркерных признаков или набора неспецифических признаков, выраженность и сочетание которых могут указывать на вероятность наличия того или иного заболевания. То есть диагностика в клинической медицине всегда вероятностна и проводится методом Байеса [41]. Диагностические признаки выбираются на основе патогенеза заболевания и анализа клинических признаков, которые также связаны с патогенезом и этиологией заболевания. А лечебные мероприятия разрабатываются аналитическим методом на основе минимализации риска и оптимизации пользы той или иной терапевтической стратегии [41].

ПОН является осложнением многих тяжелых заболеваний. Характерной особенностью ПОН является стирание нозологической специфиности [47] на фоне катастрофического возрастания тяжести состояния. Поэтому поиск маркерных - качественных признаков или специфических заболеваний в качестве причин ПОН, скорее всего, обречен на неудачу [41]. Так как, нарушенная энергопродукция, одновременно в клетках всех (или многих) органов организма, может быть следствием очень многих причин, а последствия для всех пациентов очень сходные – это клиника ПОН. Основные причины можно кратко сформулировать следующим образом: 1) сниженная доставка кислорода; 2) повышенное потребление кислорода [196]; 3) повреждение дыхательной цепочки митохондрий [123]. Каскадная стадия, следующая за индукцией, может

способствовать любым механизмам перечисленных причин [62, 63]. А имитировать некоторые каскады, способны продукты пероксидации, усиливая процесс, о чем уже было упомянуто ранее [243]. Поэтому основной парадокс, разворачивающийся при развитии ПОН – это кислородный парадокс [47], с одной стороны возникает необходимость в повышении доставки кислорода, с другой стороны возрастает риск оксидо-редуктивного дисбаланса [200], который усугубляет патологический процесс. Разумеется, данные процессы происходят на фоне истощения компонентов доставки кислорода: респираторного компонента в результате дыхательных расстройств, гемического компонента в результате снижения концентрации гемоглобина и гемодинамического компонента в результате снижения сердечного выброса. Таким образом, диагностика и лечение ПОН тесно связаны между собой. С одной стороны, возникающие отказы органов, требуют проведения органо-заместительной терапии, с другой стороны, еще до наступления отказов или после реанимационных мероприятий используется стратегия снижения кислородной потребности, например, с помощью терапевтической гипотермии [188]. Кроме того, в случаях заблаговременной или, так называемой элективной органо-заместительной терапии, когда протезирование функции начинают еще на стадии дисфункции [47], проблема диагностики высоко актуализирована, так как в этом случае необходимо решать вопрос о степени инвазивности выбираемой стратегии, что весьма критично для больного и для врача.

Таким образом, на первом этапе диагностики важно выделить пациента по степени угрожаемости развития ПОН, в этом помогают факторы риска развития данного состояния [167]. Нами выявлены такие факторы риска ПОН у новорожденных детей, как высокий паритет беременности, неудовлетворительный акушерско-гинекологический анамнез, включая предшествующих детей с низким весом при рождении, серии выкидышей и смертей сибсов, недоношенность, брадикардия плода ≤ 60 ударов в минуту, асфиксия новорожденных, использование 100% кислорода в родзале,

инфицированность возбудителями ToRCH комплекса, что соответствует литературным данным [167]. Факторы риска не только указывают на степень подверженности больного к развитию данного осложнения, но и дают возможность оценивать во сколько раз снизится частота данного осложнения, при устраниении данного риска из популяции, о чем говорит значение относительного риска [41]. Например, в случае искоренения в популяции беременных женщин агентов ToRCH комплекса, частота ПОН снизится в 2,9 раза. То есть факторы риска необходимы в разработке профилактических мероприятий.

Дальнейшая диагностическая технология, разработанная нами, основана на использовании 18 дополнительных диагностических критериев ПОН. При этом необязательно использовать сразу все предлагаемые критерии. Можно выбрать в зависимости от диагностической значимости и возможностей лечебного учреждения, таким образом, можно управлять экономической целесообразностью использования тех или иных подходов. Данные критерии можно классифицировать по скорости проведения и получения результатов исследования в клинике. Например, быстрые диагностические тесты и соответственно критерии, к которым можно отнести исследования, результаты которых известны уже через несколько минут. К таким критериям относятся ультразвуковые диагностические признаки, которые оцениваются у постели больного. В частности сонографический мониторинг сердечного выброса и доставки кислорода с одновременным определением сатурации гемоглобина артериальной крови и концентрации гемоглобина [187]. С помощью данного метода определяется IDO₂, ударный и сердечный индексы, пороговые критерии которых, по данным наших исследований, соответственно составляют 583 мл/мин/м², 33,9 мл/м², 4,3 л/мин/м². По данным современной литературы, используемым методом изучались указанные параметры в популяции здоровых новорожденных детей, у которых данные значения составили от 609±141 до 699±174 мл/мин/м², 12,8 мл/м² и 1,95 – 2,04 л/мин/м² соответственно [187]. У новорожденных с ПОН такие показатели в данных мировой литературы не

обнаружены, поэтому можно заключить, что полученные нами данные оригинальные.

Как видно из представленных значений, доставка кислорода у детей с ПОН ниже литературных данных среди здоровых новорожденных, а сердечный индекс выше, что возможно связано с явлениями компенсации или отражает терапевтические вмешательства, направленные на поддержание гипердинамического типа гемодинамики с помощью кардиотоников.

Однако у детей с ПОН, в отличие от здоровых новорожденных детей, отмечается повышение потребления кислорода. В нашем исследовании медиана этого показателя составила $211,4 \text{ мл}/\text{м}^2$ ^в минуту, в то время как у детей без ПОН $152 \text{ мл}/\text{м}^2$ в минуту, различия статистически значимые, $p < 0,001$ (метод Манна – Уитни). Это значит, что и индекс доставки кислорода, для обеспечения выживаемости, должен быть выше у детей с ПОН, что и демонстрирует наше исследование.

Следует заметить, что все критерии имеют высокую чувствительность, специфичность и положительную предиктивную ценность, что позволяет поставить данные диагностические критерии на первую линию диагностики и использовать данный мониторинг для оценки терапевтических стратегий в режиме реального времени. О чем же свидетельствуют данные литературы [7].

Следующая группа диагностических критериев доступна в течение нескольких часов, то есть в течение рабочего дня. Эта группа критериев получаемых с помощью экстракционно-спектрофотометрического метода оценки содержания ранних, промежуточных и поздних продуктов ПОН в лаважном содержимом больных новорожденных с ПОН. Данные критерии показывают также высокую чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную предиктивную ценность, верифицируя, таким образом, ПОН и подтверждая ее генез, связанный с процессами ПОН. На портале search.ebscohost.com по словам организаторам – «экстракционная

спектрофотометрия + полиорганская недостаточность + новорожденные» был проведен расширенный поиск по всем медицинским информационным базам, была найдена всего одна статья, по использованию метода на популяции крыс, с целью изучения интенсивности перекисного окисления в трахеобронхиальной системе при воздействии оксида азота. Спектрофотометрический метод используется у детей раннего возраста для исследования содержания нитритов и нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха [29]. У новорожденных детей с ПОН данный метод с целью анализа продуктов липопероксидации не использовался нигде в мире. Таким образом, можно заключить, что было проведено оригинальное исследование.

Лаважное содержимое использовалось по двум причинам, во первых, небронхоскопический лаваж используется с целью туалета эндотрахеальной трубы и данный биологический материал доступен в достаточном количестве, что расценивалось как малоинвазивная методика и во вторых, дыхательные пути являются источником АФК, индуцирующих ПОЛ, а учитывая влияние продуктов ПОЛ на каскадную стадию [243], последствия вероятно сказываются на всем организме, кроме того, следует заметить, что легкие, также как и другие органы, подвержены реперфузионному механизму повреждения, а кислород в дыхательной газовой смеси только усиливает данный процесс [138, 146]. Поэтому мониторинг продуктов ПОЛ в лаважном содержимом новорожденных с ПОН отражает общие закономерности оксидативного стресса всего организма в целом [138, 146]. Таким образом, данные диагностические критерии, обосновывают еще и применение антиоксидантных стратегий, к которым относится стратегия целевых параметров сатурации [245]. А при ее использовании, данная диагностическая методика может сигнализировать об эффективности применяемой стратегии.

Следующая группа диагностических критериев, доступна через сутки нахождения пациентов в отделении реанимации, хотя может потребоваться ещё от одного до 7 рабочих дней для расшифровки записи, но предварительные

данные известны уже после автоматического анализа ЭКГ. Эта группа критериев холтеровского кардиомониторинга, к ним относится: корrigированный интервал $|QT|_c > 362,8$ мс, максимальная частота наджелудочковых экстрасистол > 57 в час и всего биений $\leq 188\ 437$. Следует отметить, что данные критерии, при ПОН у новорожденных, по литературным данным, не были описаны. В глобальной сети интернет на портале search.ebscohost.com литературных источников, по словам организаторам, не найдено. Хотя увеличение интервала $|QT|$ у новорожденных обычно связывают с вегетативной дисрегуляцией, врожденной, наследственной природы, ишемией миокарда, дефицитом магния [60, 96, 129, 176]. Однако в случае ПОН, отмечается отказ вегетативной регуляции сердца [178], а дефицит магния в ходе терапии обычно эффективно корректируется, генетические мутации, связанные с удлинением интервала $|QT|$ довольно редки и требуют отдельных широкомасштабных исследований [192]. Остается ишемическая природа, которая подтверждается другими методами в нашем исследовании, в частности отклонение сегмента $|ST|$, снижение вольтажа зубца R, повышение КФК.

Диагностические тесты, доступные в течение 1-2 суток пребывания в отделении реанимации, в течение этого времени идет накопление результатов данных тестов, такие тесты объединены в шкалу SNAP-PE. Пороговым диагностическим критерием оказался критерий 20 и более баллов, данный критерий наиболее чувствителен из всех, хотя он так же обладает и высокой отрицательной и положительной предиктивной ценностью. Данный критерий также был получен впервые. В имеющихся литературных источниках говорится о важности использования данной шкалы в популяции реанимационных новорожденных детей [230]. Однако какие конкретные значения шкалы ассоциированы с ПОН, таких данных нет. Имеются сведения об использовании шкалы NEOMOD в диагностике ПОН у новорожденных детей [92, 140], однако данная шкала, по определению является шкалой «неонатальных полиорганных дисфункций» и не прошла валидацию среди новорожденных детей с ПОН, и данные получаемые с помощью этой шкалы нельзя переносить на детей с ПОН.

Полученные в работе данные свидетельствуют о высокой диагностической значимости шкалы SNAP-PE в прогнозировании развития ПОН у новорожденных детей в условиях отделения реанимации и позволяют использовать данную шкалу для своевременной диагностики этого опасного осложнения, являющегося в последнее время наиболее распространенной непосредственной причиной смерти.

Таким образом, выстраивается последовательная четырех этапная система верификации ПОН, которая не только может применяться как дополнительная диагностическая система, а еще и прогностическая система в отношении развития летальных исходов. Так нами были идентифицированы факторы риска и прогностические критерии развития летального исхода у новорожденных детей с ПОН. Нами выявлены следующие факторы риска: комплексы «выскальзывание-захват», межпредсердная блокада, эктопические ритмы, паузы более 1200 мс, брадикардия, наджелудочковая миграция водителя ритма, перегревание. Кроме последнего фактора риска, остальные были индентифицированы впервые и отражают гипоксически-ишемическое повреждение сердца новорожденного ребенка. Как можно заметить, брадикардия, паузы и эктопические ритмы являются признаками поражения синусового узла (СУ) [59, 60]. Что является скорее закономерным, чем исключением, так как СУ имеет единственную артерию и при критическом состоянии поражение эндотелия, стаз, кровоизлияния и микротромбозы приводят к выраженной ишемии и повреждению СУ [60]. Брадикардия приводит к падению СИ и снижению IDO_2 за счет гемодинамического компонента, что негативно сказывается на всех органах и системах, в первую очередь, органах мишених: головной мозг, миокард, печень, почки, желудочно-кишечный тракт, результатом чего может развиться ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, ишемия миокарда, гигантоклеточный гепатит, гипоперфузационная острая почечная недостаточность или НЭК [72, 167].

По аналогии с диагностическими критериями ПОН, нами было идентифицировано 19 прогностических критериев летального исхода у детей с

ПОН. Среди этих критериев, наиболее чувствительным, специфичным и обладающим высокой положительной и отрицательной предсказательной ценностью, оказался критерий корrigированного интервала $|QT|_c$, указывающий на актуальность дисметаболических расстройств миокарда в танатогенезе новорожденных детей с ПОН [192], как уже было указано выше. Как показали наши исследования, $|QT|_c > 410$ мс на 2 сутки пребывания новорожденного с ПОН в отделении реанимации указывает на вероятность наступления летального исхода до одного года жизни с вероятностью 92% (положительная предиктивная ценность).

Таким образом, как уже было сказано выше, учитывая значительную роль перекисного окисления в развитии ПОН у новорожденных детей при разработке лечебных мероприятий, целесообразно на фоне применения методов реперфузии использовать ограничение концентрации кислорода и антиоксиданты [47, 125, 138, 142, 180, 205, 217, 255]. Однако известные антиоксидантные препараты, до сих пор еще не прошли достаточное число доклинических и клинических испытаний эффективности и безопасности в группе новорожденных детей, поэтому их рутинное использование, в соответствии с хельсинской декларацией всемирной врачебной ассоциации, строго говоря, не допустимо.

В неонатологии получила распространение стратегия целевых параметров сатурации, как уже неоднократно об этом было сказано выше, с целью снижения риска оксидативного повреждения органов, прежде всего ЦНС, сетчатки глаза и бронхиального эндотелия [245]. Однако, при использовании целевых параметров SpO_2 ниже 90% риск летальных исходов возрастает на 45% [245]. Поэтому возникает необходимость в оптимизации доставки кислорода [90]. Несмотря на использовании стратегии оптимизации доставки кислорода у взрослых [134]. У новорожденных детей при ПОН, несмотря на указания о необходимости такой терапии [90], данная стратегия не была разработана. Поэтому нами была разработана целевая индивидуализированная терапия (ЦИТ), объединяющая стратегию целевых параметров сатурации и оптимизацию доставки кислорода.

Данная стратегия была основана на концепции достаточного IDO_2 превышающего порог развития ПОН, который был установлен на предыдущем этапе исследования, 583 мл/мин/м² – целевой уровень доставки кислорода.

Технология ЦИТ включала следующее: 1) установка границ параметров сатурации гемоглобина артериальной крови кислородом на уровне 88% - 92% в опции AutoFIO₂ аппарата ИВЛ Avea, фирмы Viasys (США), позволяющей отклоняться до максимальных значений 85% - 95%, при достижении FIO₂=21%, верхняя граница не выставлялась;

2) выбор оптимальных параметров ЧСС и/или концентрации гемоглобина, а при необходимости и сатурации гемоглобина артериальной крови кислородом при предельно возможных показателях концентрации гемоглобина и ЧСС, при условии предварительного устранения волемических расстройств у пациента, с помощью оригинальной «программы расчета доставки кислорода в организме человека», разработанной специально для осуществления ЦИТ (свидетельство об отраслевой разработке № 9616 от 15.01.2008);

3) оптимизация ЧСС методом титрования кардиотоников – дофамина, добутрекса или адреналина, предельные значения ЧСС считали 170 ударов в минуту, предельное значение АД считали верхнюю границу 95% интервала достоверности для данного гестационного и постнатального возраста;

4) оптимизация концентрации гемоглобина методом трансфузии эритроцитарных препаратов крови – эритроцитарная масса, отмытые эритроциты, эритроцитарная взвесь, эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами с расчетом «целевого» уровня концентрации гемоглобина, обеспечивающего «целевой» уровень доставки кислорода при заданных, индивидуально выбранных, с помощью «программы расчета доставки кислорода в организме человека» значениях ЧСС и SpO₂ (в пределах целевых параметров 85% - 95%). Предельным значением гематокрита считали 0,58, с целью профилактики полицитемии;

С целью изучения эффективности ЦИТ нами проведено проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование в сравнении со стандартной или традиционной интенсивной терапией (ТИТ) новорожденных детей. Обе группы новорожденных получали базовое лечение в соответствии с действующим федеральным стандартом оказания помощи новорожденным [78]. В группе детей ТИТ оптимизация доставки кислорода не проводилась. Критерии титрования кардиотоников соответствовали общепринятым алгоритмам [14]. Критерии трансфузии эритроцитарных препаратов также соответствовали общепринятым алгоритмам [110, 111, 167]. IDO_2 для оптимизации терапии не использовался. Показателем эффективности считали выживаемость пациентов до возраста одного года.

На предыдущем этапе исследования нами изучена выживаемость новорожденных детей с ПОН. Вероятность дожития до года у новорожденных детей с ПОН составила 0,71. Результаты рандомизированного исследования показали, что выживаемость в группе ЦИТ составила 0,92, в то время как в группе ТИТ 0,72. Результат исследования, таким образом, подтверждает эффективность ЦИТ.

Кроме того, было выявлено, что по содержанию продуктов пероксидации в лаважном содержимом, в группе детей ЦИТ, перед экстубацией отмечалось статистически значимое снижение их содержания, тогда как в группе ТИТ, наоборот, статистически значимое нарастание содержания как ранних продуктов липопероксидации – диенконыюгатов гептановой фракции, так и промежуточных – кетодиенов и сопряженных триенов в изопропанольной фракции, что говорит об эффективности выбранной антиоксидантной стратегии.

Также следует отметить, что число детей в группе ЦИТ с уровнем активности ЦНС в предэкстубационный период 4-5 баллов по шкале Prechtli статистически значимо выше, чем в группе ТИТ, что указывает на благоприятное воздействие разработанной терапии на функции ЦНС, что позитивно отразилось на статистически значимом снижении числа реинтубаций в группе детей с ЦИТ.

Данный факт хорошо согласуется с представлениями о критической роли удовлетворения кислородного запроса головного мозга в обеспечении его функций [46]. Одновременно наблюдалось значимое улучшение доставки кислорода по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с группой ТИТ на заключительном этапе исследования. Важно подчеркнуть, что применение ЦИТ способствовало более выраженной коррекции показателей центральной гемодинамики в сравнении только с базисной терапией ПОН.

В плане оптимизации терапии, нами изучался респираторный мониторинг во время проведения ИВЛ новорожденным детям с ПОН. Результаты исследования указывают на значимое увеличение минутной вентиляции у детей в группах с ПОН. У выживших детей с ПОН отмечалось значимо более высокие показатели $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. На фоне склонности к гипероксии, по-видимому, эскалация процессов ПОЛ, о чем говорят результаты экстракционно-спектрофотометрического метода изучения лаважного содержимого, приводит к пролонгированию ИВЛ и неэффективному отключению. Мы изучили параметры легочной биомеханики, респираторного мониторинга, гемодинамики, доставки кислорода, состояния ЦНС у новорожденных в процессе отключения от ИВЛ и пришли к выводу, что причиной неэффективного отключения от ИВЛ является персистирование ПОН.

Таким образом, нами были выделены дополнительные критерии готовности к отключению от ИВЛ (патент № 2556576 от 29.05.2014), которые бы исключали ПОН. К этим критериям, согласно нашего изучения респираторного мониторинга, мы отнесли $\text{IDO}_2 > 583 \text{ мл/мин}/\text{м}^2$, $\text{PO}_2/\text{FIO}_2 \geq 400$, $\text{MAP} < 7 \text{ см.водн.ст.}$, оценка ЦНС по модифицированной шкале Томпсона ≤ 2 баллов.

С целью апробации данного метода нами рандомизировано две группы по 31 новорожденному ребенку с ПОН, в одной группе использовались новые дополнительные критерии готовности к отключению от ИВЛ, в другой группе проводили стандартную методику. Критериями эффективности выбрали частоту эффективного отключения, число реинтубаций и число летальных исходов. В

группе детей с применяемыми новыми, дополнительными критериями готовности к отлучению от ИВЛ, летальность снизилась более чем в три раза, частота эффективного отлучения увеличена более чем в два раза, а частота реинтубаций снижена, более чем в три раза. Все различия статистически значимые. Данные факты, говорят об эффективности предлагаемой методики отлучения от ИВЛ новорожденных детей с ПОН.

Таким образом, оптимизация диагностики ПОН у новорожденных детей представляет разработку четырёх ступенчатой системы дополнительных диагностических признаков, уточняющих вероятность наличия данного состояния у новорожденного ребёнка, и прогностических критериев наступления летального исхода до 1 года жизни. Факторы риска летального исхода позволяют начать разработку профилактических мероприятий у больного новорожденного ребенка перенесшего ПОН.

Оптимизация мониторинга, заключалась в проведении мониторинга IDO_2 методом сонографического мониторинга СИ с одновременным определением SpO_2 и концентрации гемоглобина дополнительно к стандарту мониторинга реанимационных больных, необходимость которого уже несколько лет обсуждается как в данных как отечественной, так и зарубежной литературе [7, 187].

Оптимизация лечебных мероприятий заключалась в проведении ЦИТ, базирующейся на стратегии целевых параметров сатурации и оптимизации доставки кислорода, и в проведении отлучения от ИВЛ по протоколу, учитывающему новые признаки готовности к отлучению от ИВЛ, основанные на исключении персистирования ПОН перед экстубацией. Данные методы способствовали повышению выживаемости новорожденных детей с 0,72 до 0,91, что подтверждает эффективность разработанных методик.

Таким образом, можно заключить, что результаты исследования позволили сделать шаг вперед в отношении диагностики, мониторинга и лечения ПОН у новорожденных детей. Намечены дальнейшие пути совершенствования

диагностики и терапевтических мероприятий в отношении развития мониторинга доставки кислорода новорожденных детей с ПОН, в частности при оценке транспортабельности критически больных новорожденных и влиянии терапевтической гипотермии на доставку кислорода, мероприятий, направленных на профилактику жизне-угрожающих событий в пост выписной период в популяции данной категории новорожденных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объективная оценка тяжести состояния новорожденных детей в критических состояниях, разработка прогноза, лечения и профилактики, несмотря на прогресс в развитии аппаратного мониторинга и протезирования функций организма, остается высокоактуальной темой современной неонатологии.

Основной целью настоящей работы явилось повышение эффективности лечебно-диагностических подходов выхаживания новорожденных детей, нуждающихся в лечении в ОРИТ в стационарах 3-го уровня, на основе поиска дополнительных, уточняющих диагностических критериев ПОН, прогностических критериев и факторов риска летального исхода в течение первого года жизни, совершенствования мониторинга за состоянием организма в ОРИТ и оптимизации терапевтических методов.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 278 новорожденных детей, с гестационным возрастом от 26 до 41 недели и массой тела при рождении от 640 до 4180 г: 243 имели ПОН и 35 детей не имели ПОН, но они нуждались в ИВЛ с рождения. Из детей с ПОН, 61 пациент умер в течение первого года жизни, 182 дожили до возраста одного года.

Предметом исследования явился поиск дополнительных диагностических критериев ПОН на основе всестороннего исследования и расширенного мониторинга за состоянием новорожденных детей в критическом состоянии в ОРИТ, прогностических критериев и факторов риска летального исхода в данной группе детей в возрасте до одного года, а также поиск дополнительных опций к стандартной интенсивной терапии, позволяющих повысить выживаемость на первом году жизни.

Настоящее исследование проводилось в три этапа. Использовались следующие критерии включения в исследование: новорожденные дети гестационного возраста от 26 до 42 недель гестации, массой тела при рождении выше 600 грамм, с постнатальным возрастом при поступлении до окончания 7 суток жизни, нуждающиеся в ИВЛ с рождения. Критерии исключения включали

следующие: несоответствие хотя бы одному критерию включения, врожденные критические пороки развития жизненно-важных органных систем, врожденные хромосомные и генетические аномалии, резистентные к терапевтическим воздействиям.

На первом этапе обследовано 75 новорожденных детей в отделении реанимации №1 и №2 областной детской клинической больницы № 1 г. Челябинска с сентября 2005 года по июнь 2006 года. Изучаемые дети разделены на две группы. Первая группа, 40 новорожденных детей – основная. В эту группу включены дети, которым констатировали наличие синдрома ПОН на основе критерииев Пшениснова К.В. (2009) [89]. Вторая группа – группа сравнения, 35 новорожденных детей. В эту группу включались дети, у которых не отмечалось ПОН. На данном этапе исследования были изучены факторы риска развития ПОН у новорожденных детей.

Всем детям проводили рутинное исследование, необходимое для оценки состояния по шкале SNAP-PE. В результате проведенного исследования выяснено, что оптимальным значением “критерия” указанной выше шкалы являются ≥ 20 баллов и вероятность летального исхода $\geq 3,8\%$.

На данном этапе исследования так же установлено повышенное образование диенконьюгатов в лаважной жидкости, в подостром периоде повреждения легких у новорожденных детей с ПОН, и изучены факторы риска данного состояния.

На втором этапе исследования изучено 125 новорожденных детей с ПОН с целью выработки прогностических критерииев выживания как в ранний период после развития ПОН, так и в отдаленный период, до 1 года и разработки стратегий оптимизации ведения этих детей. Таким образом, общее количество исследуемых новорожденных детей на первых двух этапах доведено до 200 пациентов. Часть детей из этой группы, а именно 62 ребенка были отобраны для апробации нового способа оценки готовности к отлучению от ИВЛ. Данная когорта детей была рандомизирована на две группы по 31 пациенту, одна из

групп подверглась предлагаемому протоколу отлучения, в другой группе использовался метод «агрессивного отлучения», принятый в современной неонатологии [232].

На третьем этапе исследования проведено краткосрочное, проспективное, рандомизированное исследование влияния разработанной на предыдущих этапах ЦИТ на динамику показателей центральной гемодинамики, содержания продуктов ПОЛ в лаважном содержимом трахеобронхиального дерева и выживаемости новорожденных детей с ПОН в возрасте до 1 года. Для исследования было отобрано 78 новорожденных детей с ПОН.

В результате исследования было сформировано 4 группы новорожденных детей: группа детей, не имеющих ПОН (1 группа) – 35 детей, группа выживших новорожденных детей с ПОН – 117 пациентов (2 группа), группа умерших новорожденных детей с ПОН – 48 пациентов (3 группа). Группы были однородны по половому составу. Четвертая группа детей – группа рандомизированного исследования эффективности ЦИТ при лечении ПОН по сравнению с ТИТ была рандомизирована на 2 группы по 39 пациентов, которые оказались однородными по основным клиническим характеристикам.

Для выполнения поставленных задач применялись клинические, биохимические, бактериологические, иммунологические, молекулярно – генетические и аппаратные методы. Кроме общепринятых методов исследования, с целью изучения интенсивности перекисного окисления в дыхательных путях исследовали уровень содержания продуктов ПОЛ в лаважном содержимом из трахеобронхиального дерева (ТБД) экстракционно-спектрофотометрическим методом И.А. Волчегорского (2000 г.).

С целью мониторинга жизненно-важных функций организма проводили респираторный мониторинг, мониторинг доставки и экстракции кислорода, кардиомониторинг, биохимический мониторинг, мониторинг почасового диуреза, динамики массы тела, динамики неощутимых потерь.

С целью минимизации ошибок и потерь времени была создана программа расчета доставки кислорода в организме человека. Компьютерное приложение разработано в среде Delphi 2005, на языке Паскаль (свидетельство об отраслевой разработке № 9616, 15.01.2008).

В изучаемой нами популяции новорожденных детей на первых двух этапах исследования, ПОН составила 165 пациентов (82,5%), при этом наблюдались поражения всех органов и систем с выживаемостью до одного года 0,71.

Наибольшая распространенность ПОН отмечается среди недоношенных менее 32 недель гестации (89,7%), по механизму развития – «классический» вариант ПОН, сопровождающийся развитием БЛД и септическими осложнениями.

Изучение выживаемости новорожденных детей с ПОН показало, что смертность до года в данной группе составила 29,09%, а соответственно выживаемость 70,91%.

Самая высокая выживаемость отмечается среди доношенных детей с ПОН гестационного возраста 37-41 недели, 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, гестационного возраста 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 значимости $p < 0,0001$.

Следует отметить, что выживаемость среди новорожденных детей прямо пропорциональна гестационному возрасту [50]. По данным нашего исследования выживаемость среди новорожденных детей с ПОН совпадает с общеизвестной

тенденцией, что вероятно, связано с ассоциацией летальных исходов с ПОН, частота которого обратно пропорциональна гестационному возрасту.

У 55 из 165 новорожденных с ПОН (33,3%) обнаружены ToRCH агенты. Среди детей без ПОН возбудители комплекса обнаружены в 4 случаях, что составило 11,4%, разница статистически значимая ($p=0,0006$, точный метод Фишера).

Наиболее распространенной инфекцией ToRCH генеза у новорожденных с клиникой ПОН является ЦМВИ, которая встречается в обследованной группе детей с частотой 29,1%.

Микоплазменная инфекция выявлялась с частотой 21,9%. Токсоплазмоз, выявлен в 10 случаях (18,2%). Вирус простого герпеса 1 и 2 типов обнаружен в 8 (14,5%) случаях. Хламидиоз в 8 случаях (14,5%). Характер микст инфекций представлен ЦМВИ в сочетании с ВПГ в 8 случаях (14, 5%) и в сочетании с токсоплазмозом в 4 случаях (7,3%). Распространенность врожденного сифилиса среди изучаемой группы детей составила 1,8%.

Среди умерших чаще обнаруживались возбудители хламидийной инфекции - в 3 случаях из 48 умерших (6,25%), в одном случае идентифицирована ЦМВИ (2,08%). Таким образом, среди летальных случаев были обнаружены агенты ToRCH только в 4 случаях (8,3%).

С поверхности кожи и слизистых оболочек новорожденных в изучаемых группах чаще всего высеваются такие бактериальные агенты, как *Staphylococcus epidermidis* и *Pseudomonas aeruginosa*, являющиеся представителями госпитальной флоры, в целом превалируют патогенная пиогенная микрофлора. Во всех случаях посевы крови и ликвора были стерильными.

По клиническим характеристикам, для новорожденных детей с ПОН характерны церебральные расстройства в 100% случаев, респираторная патология в 80,5 % случаев, при этом все 100% детей подвергались ИВЛ, сердечнососудистые расстройства встречались до 93% случаев по типу ишемической кардиопатии, нарушений реполяризации миокарда, дисфункций

СУ ассоциированных с опасными для жизни аритмиями и синдромом сниженного СВ, гипоперfusionная нефропатия развивалась с частотой до 19,6% случаев, интестинальные расстройства отмечались в 100%, геморрагические расстройства встречались до 85,4%, которые расценивались как проявления ДВСК, биохимические изменения характеризовались статистически значимым повышением КФК, гиперлактатемией в группе умерших и дефицитом оснований крови.

На втором этапе исследований нами были сгруппированы факторы риска ПОН и летального исхода. Из факторов антенатального риска ПОН наибольшим относительным риском обладают: паритет беременности 4 и более, неудовлетворительный акушерско-гинекологический анамнез и недоношенность. Наибольшим относительным риском среди интра и постнатальных факторов риска ПОН так же обладают 3 фактора риска: брадикардия плода 60 и менее ударов в минуту, использование 100% кислорода в родзале, асфиксия новорожденного.

Нами идентифицировано 18 дополнительных диагностических критериев ПОН, среди них значение шкалы SNAP-PE, модифицированной шкалы Томпсон, содержание продуктов пероксидации в лаважном содержимом, данные холтеровского мониторирования, индекс доставки кислорода и параметры гемодинамического компонента доставки. Из них 16 критериев имеют положительную предиктивную ценность от 91,2% до 100%.

Пять критериев из группы продуктов ПОЛ имеют 100% специфичность и 100% положительную предиктивную ценность в разные периоды поражения легких, в острый период ДК в гептановой фракции $> 0,92$ е.и.о. и ШО в обеих фракциях $> 0,28$ е.и.о., в подострый период КДиСТ в изопропанольной фракции $> 0,28$ е.и.о., ШО в гептановой фракции $> 0,01$ е.и.о.

Пороговым критерием УИ для развития ПОН явился показатель менее 33,9 мл/м², он имеет положительную предиктивную ценность 97,2%. СИ менее 4,33 л/м²/минуту является наиболее специфичным критерием для ПОН,

специфичность составила 91,43%, данный критерий также обладает наиболее высокой положительной предиктивной ценностью 97,7%. $\text{IDO}_2 \leq 583 \text{ мл}/\text{м}^2/\text{минуту}$ также обладает высокой положительной предиктивной ценностью 95,9%.

Были идентифицированы факторы риска летального исхода у детей с ПОН. Самый высокий риск летального исхода, при проведении суточного холтеровского кардиомониторирования у новорожденных детей с ПОН оказывается при обнаружении комплексов «выскальзывание-захват», на втором месте стоит межпредсердная блокада и на третьем месте эктопические ритмы. Паузы и брадикардия обладают меньшим риском. Все признаки являются составной частью синдрома дисфункции СУ.

Было идентифицировано 19 прогностических признаков в отношении развития летальных исходов, наиболее значимым прогностическим критерием оказался интервал $|QT|_c > 410 \text{ мс}$ на вторые сутки пребывания в ОРиИТ, при 100% чувствительности и отрицательной предиктивной ценности, его специфичность оказалась равна 97,3% и положительная предиктивная ценность 92%.

Таким образом, высокочувствительным методом диагностики ПОН является значение шкалы SNAP-PE ≥ 20 , изучение продуктов пероксидации в лаважном содержимом интубированных больных, а также неинвазивный мониторинг гемодинамического компонента доставки кислорода. Значительно повышает точность исследований тесты с высокой специфичностью и положительной предиктивной ценностью, такие как ДК в гептановой фракции в острый период повреждения легких $> 0,92 \text{ е.и.о.}$, ШО в обеих фракциях в острый период $> 0,28 \text{ е.и.о.}$, максимальная частота НЖЭС $> 57 \text{ в час}$, УИ $\leq 33,9 \text{ мл}/\text{м}^2$, СИ $\leq 4,3 \text{ л}/\text{м}^2$ в минуту, $\text{IDO}_2 \leq 582,8 \text{ мл}/\text{м}^2$ в минуту.

Данные критерии позволяют поставить и уточнить диагноз в ранний период нахождения в ОРиИТ, а именно сонографический мониторинг сердечного выброса с одновременным расчетом IDO_2 позволяет уточнить диагноз в режиме реального времени, определение продуктов липопероксидации в лаважном

содержимом доступно в течение рабочего дня, данные холтеровского мониторирования доступны на следующие сутки и в течение недели происходит уточнение нарушений ритма по мере более полного анализа записи, через 1-2 суток накапливаются лабораторные данные для оценки по шкале SNAP-PE, таким образом, формируется четырехэтапная последовательная система верификации ПОН, с одновременным определением прогноза выживаемости.

Определены факторы риска летального исхода, а также прогностические критерии наступления летального исхода в течение всего проспективного периода. Наиболее предиктивными критериями оказались интервал $|QT|_c > 410$ мс на вторые сутки пребывания в ОРИТ и ШО в лаважной жидкости в подострый период повреждения легких в изопропанольной фракции $> 0,11$ е.и.о.

Изучение терапевтических стратегий показало, что при отлучении от ИВЛ доля детей с пролонгированным и неэффективным отлучением в группах детей с ПОН значительно больше, $p < 0,002$ (точный метод Фишера). Число реинтубаций значительно больше в группе умерших детей с ПОН, $p < 0,00001$ (точный метод Фишера). Длительность ИВЛ так же оказалась значительно дольше в группе детей с ПОН, $p < 0,0001$ (тест Манна Уитни).

На основании проведенных исследований, нами модифицирован протокол отлучения от ИВЛ больных с ПОН. В частности разработаны критерии готовности новорожденных с ПОН к отлучению от ИВЛ, включающие следующие признаки: индекс доставки кислорода $IDO_2 > 583$ мл/м² в минуту, соотношение $PO_2/FiO_2 \geq 400$, МАР < 7 см.водн.ст., оценка ЦНС по модифицированной шкале Томпсона ≤ 2 баллов. С целью апробации метода было рандомизировано методом последовательных номеров 2 группы по 31 новорожденному ребенку с ПОН, одна группа подвергнута модифицированному протоколу отлучения от ИВЛ, вторая группа отлучалась «агрессивным методом». Результаты апробации показали значимое снижение числа реинтубаций, повышение устойчивости к оксидативному стрессу, снижение летальности.

Была разработана целевая индивидуализированная терапия (ЦИТ) специально для категории больных новорожденных с ПОН, включающая стратегию целевых параметров сатурации, оптимизацию доставки кислорода и новые критерии готовности новорожденных с ПОН к отлучению. Целевые параметры вводили в опцию AutoFIO₂ аппарата ИВЛ Avea (Viasys, США). Оптимизация доставки кислорода проводилась, если IDO₂ падал ниже 583 мл/м² в минуту. В этом случае выясняли, за счет какого компонента данный показатель снижался. Если страдал гемодинамический компонент, то оптимизация проводилась за счет титрования вазопрессоров и инотропов в случае снижения сердечного индекса, при условии коррекции волемического статуса. Если страдал гемический компонент, то проводилась трансфузия эритроцитарной звезды. Если страдал респираторный компонент, то увеличивали МАР, FIO₂ регулировался автоматически опцией AutoFIO₂, но старались максимально использовать мягкие параметры ИВЛ и прежде всего, оптимизировали доставку кислорода за счет гемического и гемодинамического компонентов. С целью выбора оптимальных параметров сатурации, ЧСС, концентрации гемоглобина использовалась специально разработанное автором для этих целей компьютерное приложение «расчет доставки кислорода в организме человека».

В ходе выполнения работы было проведено краткосрочное, проспективное, рандомизированное исследование влияния ЦИТ на динамику показателей центральной гемодинамики, содержания продуктов ПОЛ в трахеобронхиальном лаважном содержимом и выживаемости новорожденных детей с ПОН в течение первого года жизни. 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, осложнений и тяжести клинического состояния. Дети обеих групп получали комплексное базисное лечение в соответствии с действующим федеральным стандартом оказания помощи новорожденным [78].

В результате проведенного исследования было установлено, что выживаемость в группе «ЦИТ» составила 0,92, что статистически значимо выше, чем в группе «ТИТ» - 0,72, $p=0,03$ (тест Кох-Мантеля). Таким образом, можно заключить, что разработанная терапевтическая опция клинически эффективна.

Таким образом, 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 IDO₂ 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 ишемико-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 волюмической 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 полиорганной недостаточности у новорожденных детей являются признаки, ассоциированные с тяжелой гипоксией плода, асфиксиею новорожденного и врожденной инфекцией ToRCH генеза. Наиболее предиктивными факторами риска летального исхода на первом году жизни являются признаки дисфункции синусового узла и интервал $|QT|_c > 410$ мс.

2. Разработана четырех – этапная диагностическая система верификации полиорганной недостаточности, включающая на первом этапе пороговые значения индекса доставки кислорода, ударного и сердечного индексов, выявляемых неинвазивными методами, на втором этапе – мониторинг продуктов полиорганной недостаточности в лаважном содержимом, на третьем этапе – данные холтеровского мониторирования и на четвертом этапе – шкала тяжести состояния SNAP-PE. Пороговые показатели данной системы обладают высокой диагностической значимостью и предиктивной ценностью в отношении прогноза выживания до года.

3. У выживших новорожденных с полиорганной недостаточностью на фоне значимого нарастания ударного и сердечного индексов, IDO_2 в динамике статистически значимо увеличивается с 633 до 727 мл/мин/м². У детей без полиорганной недостаточности показатели гемодинамики и доставки кислорода (с 915 до 912 мл/мин/м²) значимо преобладают над детьми группы полиорганной недостаточности, но изменения в динамике не значимые. У умерших детей динамика IDO_2 статистически не значимая (520 – 448 мл/мин/м²).

4. Оценка уровня продуктов ПОЛ в лаважной жидкости трахеобронхиального дерева новорожденных детей с полиорганной недостаточностью 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 полиорганной недостаточности, и значимое повышение устойчивости на фоне целевой индивидуализированной терапии.

5. Вероятность дожития до года новорожденных детей с полиорганной недостаточностью составила 71%. Самая низкая выживаемость отмечается у недоношенных новорожденных детей, гестационного возраста 26-27 недель, вероятность дожития до года у которых составила 57%. Наибольший риск развития летальных исходов отмечается в первые 2 месяца жизни. На фоне целевой индивидуализированной терапии выживаемость повышается до 92%.

6. Оценки готовности к отлучению ИВЛ, включающая индекс доставки кислорода $\geq 583 \text{ мл}/\text{м}^2$ в минуту, соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 400$ и оценку церебральных поражений по модифицированной шкале Томпсона ≤ 2 баллов, 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 полиорганическую недостаточность в неонатальном периоде, до возраста одного года.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Разработанная компьютерная программа расчета IDO_2 в организме человека, 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 лечения полиорганной недостаточности у новорожденных детей использовать целевую индивидуализированную терапию в качестве патогенетической при условии предварительной коррекции гемодинамических и метаболических отклонений. Для этого устанавливаются границы параметров SpO_2 на уровне 88%-92% в опции AutoFIO₂ аппарата ИВЛ. Индекс IDO_2 поддерживается на уровне выше 583 мл/м² поверхности тела в минуту за счет манипуляций с ЧСС, уровнем гемоглобина и давлением в дыхательных путях, которые могут иметь не референтные значения, а индивидуализированные.

4. При разработке процедуры отлучения от ИВЛ новорожденного ребенка с полиорганной недостаточностью следует отказаться от стратегии «агрессивного отлучения» и проводить процедуру по протоколу, с использованием разработанных критериев готовности к отлучению.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ – атриовентрикулярный
- АФК – активные формы кислорода
- БЛД – бронхолегочная дисплазия
- БЭА – биоэлектрическая активность
- ВАП – вентилятор ассоциированная пневмония
- ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
- ВЗ – выскользывание – захват
- ВП – врожденная пневмония
- ВПР – врожденные пороки развития
- ГВ – гестационный возраст
- Д - девочки
- ДВСК – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- ДИ – доверительный интервал 95%
- ДК – диен коньюгаты
- 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-sistолический объем
- КТГ - кардиотокография
- КФК - креатининфосфокиназа
- ЛНПГ – левая ножка пучка Гисса
- М - мальчики
- МАР – среднее давление в дыхательных путях
- НЖМВР – наджелудочковая миграция водителя ритма
- НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы
- НЭК – некротизирующий энтероколит

ОР – относительный риск

ПВК – перивентрикулярные кровоизлияния

ПК – потребление кислорода

ПНПГ – правая ножка пучка Гисса

ПОД – полиорганская дисфункция

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПОН – полиорганская недостаточность

ППТ – площадь поверхности тела

ПЦ – предиктивная ценность

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

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭК – экстракция кислорода

Compl/кг – торакопульмональный комплайнс

HFNC – высокопоточные назальные канюли

IDO₂- доставка кислорода

NCPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли

NPV – отрицательная предсказательная ценность

NTISS – неонатальная шкала степени терапевтического воздействия

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

PPV – положительная предсказательная ценность

Se - чувствительность

SNAP-PE – неонатальная шкала тяжести состояния

Sp - специфичность

Ve/kg – объем выдоха в минуту

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Синдром полиорганной недостаточности в неонатальной практике / Ю.С. Александрович, Р.И. Череватенко, К.В. Пшенисов и др. // Ребенок, врач, лекарство: II Междисциплинарный конгресс СПб., 2007. - С. 18 - 19.
2. Александрович, Ю.С. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных/Ю.С. Александрович, Б.К. Нурмагамбетова, К.В. Пшенисов, Е.В. Паршин, В.И. Гордеев//Аnestезиология и реаниматология. – 2008. - №1 – С.11-14.
3. Александрович, Ю.С. Предикторы полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке/Ю.С.Александрович, К.В. Пшенисов, Е.В. Паршин, Б.К. Нурмагамбетова// Скорая медицинская помощь. – 2008. – Том 9, № 4. – С.29 – 34.
4. Алексеев, Д.В. Прогнозирование развития синдрома полиорганной недостаточности у больных с перитонитом: автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2011. – 25 с.
5. Алиев, С.А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические методы ее коррекции при гнойном перитоните / С.А. Алиев, Г.А. Султанов, М.А. Эфендиев // Вестник интенсивной терапии. 2003. - № 2. - С. 20-27.
6. Альес, В.Ф. Этиология, эпидемиология и классификация сепсиса у детей / В.Ф. Альес, П.И. Миронов, А.П. Шадчнев // Аnestезиология и реаниматология. 2002. - № 1. - С. 63 - 66.
7. Антонов, А.А. Системный аппаратный мониторинг/А.А. Антонов, Н.Е. Буров//Медицина-Урал. 2013. - №12. – С.10 – 13.
8. Антонов, А.Г. Оценка здоровья новорожденных детей, находящихся в критическом состоянии: методическое пособие / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбариба, А.С. Буркова и др. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2005. - 16 с.

9. Антонов, А.Г. Новый метод респираторной поддержки недоношенных детей/А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, А.Ю. Рындин, О.В. Ионов//Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Том 51, № 4. – С.12 – 14.
10. Антонов, А.Г. Объективные диагностические критерии сепсиса у новорожденных /А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, Ю.В. Соколовская, Н.В. Евтеева// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.2005. – Том 4, №5. – С.113 - 115.
11. Арапова, А.В. Язвенно-некротический энтероколит у новорожденных / А.В. Арапова, Е.Б. Ольхова, В.Е. Щетинин // Детская хирургия. 2003. -№ 1. -С. 11-15.
12. Аронскинд, Е.В. Оптимизация клинико-лабораторных критериев диагностики полиорганной недостаточности у детей: дис. канд. мед. наук. / Е.В. Аронскинд. Екатеринбург, 2000. - 120 с.
13. Бабина, Р.Т. Снижение младенческой смертности как итог организационной деятельности службы родовспоможения и детства [Электронный ресурс] / Р.Т. Бабина, С.Н. Боярский, Э.Г. Курова и др. // Журнал интенсивная терапия. - 2005. - №2. - Режим доступа: <http://www.icj.ru/2005-02-02.htm>
14. Байбарина, Е.Н. Шок и артериальная гипотония/Е.Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярев, Д.С. Крючко//Неонатология: нац. рук. /под ред. Н.Н. Володина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 247 – 252.
15. Барашнев, Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии / Ю.И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. -№ 1. -С.6-13.
16. Барашnev, Ю.И. Диагностика и патогенетическая терапия церебральных расстройств у новорожденных: пособие для врачей / Ю.И. Барашнев, Т.В. Лопатина, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина. М., 2005. - 55 с.
17. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. М.: ТриадаЧ, 2001. - 640 с.

18. Белобородов, В.Б. Сепсис — современная проблема клинической медицины / В.Б. Белобородов // Русский медицинский журнал. 2004. - № 24. - С. 1589-1596.
19. Бокерия, Е.Л. Нарушения ритма сердца у новорожденных детей при гипоксически-ишемической энцефалопатии / Е.Л. Бокерия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. - № 1. - С. 19-21.
20. Владимиров, В.А. Лекции по биофизике мембран. [Электронный ресурс]/ В.А. Владимиров//РГМУ, МГУ, Москва. -1998. – Режим доступа:<http://www.fbm.msu.ru>
21. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. — М.: Медиа Сфера, 2001. - 392 с.
22. Володин Н.Н. Клинико-рентгенологическая диагностика дыхательных расстройств у недоношенных детей гестационного возраста менее 34 недель. / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, И.Е. Котик, И.С. Иванова // Общая реаниматология. 2005. - № 5. - С. 28-33.
23. Володин, Н.Н. Базовая помощь новорожденному — международный опыт/Н.Н. Володина, Г.Т. Сухих М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 208 с.
24. Володин, Н.Н. Неонатология: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений/ Володин Н.Н., Чернышов В.Н. -М., 2005. – 448 с.
25. Володин, Н.Н. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия — дискуссионные вопросы семиотики и терапии / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, С.О. Рогаткин // Рос. педиатрический журнал. 2001.- № 1. -С. 4 - 8.
26. Володин, Н.Н. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс синдромом: Метод, рек. / Н.Н. Володин. - М., 2002. - 32 с.
27. Володин, Н.Н. Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика - новый подход к повышению качества медицинской помощи / Н.Н. Володин, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбариба, и др. // Педиатрия. -2003. -№ 5. - С. 6 - 59.

28. Володин, Н.Н. Современная концепция организации перинатальной помощи в России / Н.Н. Володин, Е.Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. - № 6. — С. 19 - 22.
29. Волчегорский, И.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови/И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц// Вопросы медицинской химии. – 1989. – Том. 35, №1. –С. 127 – 131.
30. Волчегорский, И.А. Сравнительный анализ влияния 3-гидроксиридины и янтарной кислоты на устойчивость к острой гипоксической гипоксии/ И.А. Волчегорский, Л.М. Рассохина, И.Ю. Мирошниченко// Патогенез. - 2008. - Том 6, №3. – С. 50-51.
31. Волчегорский, И.А. Влияние эмоксипина, реамбирина и мексидола на нейропатическую симптоматику и систолическую функцию миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы/И.А.Волчегорский, М.Г.Москвичева, Е.Н.Чащина//Терапевтический архив. -2005. -Том 77, №10. –С. 10-5.
32. Воробьев, П.А. Результаты ABC-, VEN- и частотного анализа фармакотерапии и медицинских услуг, выполненных при проведении клинико-экономических исследований. Клинико-экономическое изучение Актилизе в лечении острого инфаркта миокарда. /П.А. Воробьев, Е.В. Деркач, М.В. Авксентьева, А.В. Власова//Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2004. - №3. – С.6.
33. Гельфанд, Б.Р. Селективная деконтаминация и детоксикация желудочно-кишечного тракта в неотложной абдоминальной хирургии и интенсивной терапии / Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, С.З. Бурневич // Вестник интенсивной терапии. - 1995. -№1. -С.8-11.

34. Голосная, Г.С. Изменение уровня белка С-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г.С. Голосная, А.С. Петрухин, К.А. Маркевич, О.Е. Трифонова // Педиатрия. - 2004. - № 1. - С. 10-15.
35. Голубева, А.М. Патогенез и морфология острого повреждения легких / А.М. Голубева, В.В. Мороз, Г.Н. Мещеряков, Д.В. Лысенко // Общая реаниматология. — 2005. -№5. -С. 5-12.
36. Григорьев, Е.В. Ранняя энтеральная нутритивная поддержка как способ коррекции кишечной недостаточности / Е.В. Григорьев, С.С. Коваль, Г.А. Ли // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: сб. науч. тр. Томск, 2007. - С. 27 - 29.
37. Грицук, С.Ф. Метаболическая дисфункция при критических состояниях / С.Ф. Грицук, В.М. Безруков// Современные направления и пути развития анестезиологии — реаниматологии в Российской Федерации: Сб. тезисов Всероссийского съезда анестезиологов реаниматологов. — М., 2006. - С. 122.
38. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга/ Е.И. Гусев, В.И. Скворцова - М.: «Медицина»,2001.
39. Гутиерез, Г. Гипоксия кишечника двигатель СПОН / Г. Гутиерез, С. Малик // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: сб. науч. тр. - Архангельск, 1996. - С. 258 - 261.
40. Дементьева, И. И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии/И. И. Дементьева – М.: «POLIGRAF центр», 2007.
41. Двойрин, В.В. Методика контролируемых клинических испытаний/ В.В. Двойрин, А.А. Клименков -М.: «Медицина»,1985.
42. Долецкий, Д.В. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности у детей / А.С. Долецкий, Д.В. Зверев, О.Н. Авдеева и др. // Анестезиология и реаниматология. — 2000. № 1. — С. 66-71.

43. Домарева, Т. А. Состояние сердечнососудистой системы у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы: автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2002. -24 с.
44. Евсеенко, Д.А. Морфологические изменения в плаценте при осложненном течении беременности и состояние здоровья новорожденных / Д.А. Евсеенко, Н.И. Цирельников // Педиатрия. — 2000. -№ 3. С. 11-13.
45. Еремеев, Л.Ф. Гемофильтрация и альбуминовый диализ в лечении полиорганной недостаточности при поражении печени / Л.Ф. Еремеев // Вестник интенсивной терапии. 2008. - № 5. - С. 133-136.
46. Жданов, Г.Г. Проблемы гипоксии у реанимационных больных в свете свободно радикальной теории / Г.Г. Жданов, М.Л. Нодель // Вестник интенсивной терапии. - 1996. - № 1. - С. 23-28.
47. Жданов, Г.Г. Реанимация и интенсивная терапия / Г.Г.Жданов, А.П. Зильбер. – М: Издательский центр «Академия», 2007. – 400с.
48. Звягин, А.А. Разработка системы объективной оценки тяжести состояния больных с хирургической инфекцией / А.А. Звягин, А.М. Светухин, С.Ю. Слепнев и др. // Вестник интенсивной терапии. 2003. - № 2. — С. 34-38.
49. Иванов, Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: автореф. дисс. д- ра. мед. наук. СПб., 2002. 42 с.
50. Иванов, С.Л. Младенческая смертность: история, настоящее и перспективы/С.Л. Иванов// Интенсивная терапия в неонатологии. – 2003. - №3. – Стр.50 – 56.
51. Измайлова, Т. Д. Нарушения адаптации и их коррекция у новорожденных и детей грудного возраста с гипоксическим поражением центральной нервной системы: автореф. дис. канд. мед. наук. -М., 2002. —20 с.
52. Исаков, Ю.Ф. Сепсис у детей/ Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова – М.: Издатель Мокеев, 2001. – 396 с.
53. Исеналиева, З.Г. Особенности соматического и нервно-психического здоровья детей, перенесших перинатальное поражение центральной

- нервной системы с синдромом полиорганной недостаточности: автореф. дис. канд. мед. наук. Астрахань, 2011. – 24 с.
54. Карпова, М.А. Классификация синдромов полиорганной недостаточности, как следствие основных патологий, определяющих летальность у новорожденных [Электронный ресурс]/М.А. Карпова// Режим доступа: <http://anesth.medi.ru/OMSK/omsk07.htm>
55. Ковтун, О.П. Иммунологические аспекты течения перинатального повреждения головного мозга гипоксического генеза у доношенных детей на первом году жизни/О.П. Ковтун, С.П. Гуляева//Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С.269.
56. Ковтун, О.П. Эпигенетические механизмы внутриутробного программирования заболеваний детей и взрослых/О.П. Ковтун, П.Б. Цавьян//Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Том 54, №2. – С.72 – 76.
57. Кон, Е.М. Полиорганская дисфункция и недостаточность при остром деструктивном панкреатите / Е.М. Кон // Вестник интенсивной терапии. — 2000. -№ 2. -С. 17-21.
58. Конычев, А.В. Синдром полиорганной недостаточности при сепсисе / А.В. Конычев // Вестник хирургии им. Грекова. 1987. - № 11. - С. 139-144.
59. Котлукова, Л.В. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста / Н. П. Котлукова, Л. В. Симонова, Л. И. Жданова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003. - № 3. - С. 28 -33.
60. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца / М.С. Кушаковский. – СПб.: «Фолиант», 1999. – 411с.
61. Левит, А.Л. "Антикатаболическая" нутритивная поддержка при системной воспалительной реакции с полиорганной дисфункцией: эффективность и целесообразность/А.Л. Левит, И.Н. Лейдерман, Д.А. Левит//Инфекции в хирургии. - 2008. - №4. – С.43-47.

62. Лейдерман, И.Н. Современная нутритивная поддержка в хирургии и интенсивной терапии. Стандартные алгоритмы и протоколы: руководство для врачей / И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит, Д.А. Левит, М.А. Евреш - Екатеринбург, 2004. - 40 с.
63. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН): Метаболические основы / Лейдерман И.Н. // Вестник интенсивной терапии. 1999. - № 2. - С.8 -15.
64. Львовская, Е.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов/ Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, Р.И. Лицшиц // Вопросы медицинской химии. –1991. – Том 37. - №4. – С.92 – 93.
65. Любименко, В.А. Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии: руководство / В. А. Любименко, А.В. Мостовой, С.Л Иванов - М., 2002. - 125 с.
66. Мельникова, Н.И. Разработка алгоритма терапии у новорожденных детей с тяжелыми врожденными пороками развития / Н.И. Мельникова // Всероссийский конгресс анестезиологов-реаниматологов и главных специалистов: Тез.докл. М., 2007. — С. 50-51.
67. Миночкин, П.И. Случай применения препарата простагландина Е2 у новорожденного ребенка с тимическим статусом / П.И.Миночкин, И.Ю. Иванов // Педиатрия. – 2005. - №1. – С.102 – 105.
68. Миронов, П.И. Эволюция терминологии сепсиса в последнее десятилетие у детей/П.И. Миронов, Е.Ц. Цыденжапов, В.А. Михельсон //Анестезиол. и реаниматол. – 2006. - №1. – С.69-73.
69. Миронов, П.И. Шкалы оценки тяжести состояния у детей / П.И. Миронов, Е.Ц., Цыденжапов //Анестезиология и реаниматология 2008. - № 1. - С. 4-7.
70. Михайлов, А. Клиническое руководство по асфиксии плода и новорожденного / А. Михайлов, Р. Тунелл - СПб.: Петрополис, 2001. -144 с.

71. Михельсон, В.А. Интенсивная терапия в педиатрии: практическое руководство / В.А. Михельсон. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2003. - 41 с.
72. Моисеев, Д.Б. Проблемы диагностики инфаркта миокарда у новорожденных после острой интранатальной асфиксии тяжелой степени с развитием органического поражения ЦНС / Д. Б. Моисеев, В. Н. Подкопаев, К. В. Ватолин и др. // Анестезиология и реаниматология. — 1998. № 1. — С. 64 - 67.
73. Мостовой А.В. Неинвазивные методы респираторной поддержки у новорожденных. – Интенсивная терапия в неонатологии. – 2003. - №3. – Стр. 23-28.
74. Мухаметзян, М.Н. Структура органной дисфункции у недоношенных детей с сепсисом / М.Н. Мухаметзян, Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун и др. // Актуальные проблемы педиатрии: сб. тез. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2007. - С. 472-473.
75. Насонова, Н.П. Возможности современной нутритивной поддержки в профилактике и коррекции полиорганной дисфункции при тяжелой термической травме / Н.П. Насонова, И.Н. Лейдерман, В.М. Егоров // Вестник интенсивной терапии. 2002. - № 2. — С. 54-55.
76. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. - 848 с.
77. Нестеров, С. Л. Поражение почечных канальцев у новорожденных в критических состояниях / С. Л. Нестеров, И. Г. Шиленок, Е. М. Козлова и др. // Российский педиатрический журнал. 2004. - № 3. - С. 26-28.
78. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным при расстройствах, связанных с укорочением срока беременности и малой массой тела при рождении, замедленном росте и недостаточности питания плода: приказ мин. здрав. и соц. развития Рос. Федерации № 147 от 13 марта 2006 года [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.critical.ru/consult/pages/low_docs/prikaz_147.htm

79. Овсянников, Д.Ю. Легочная гипертезния и легочное сердце – осложнение бронхолегочной дисплазии/Д.Ю. Овсянников, Е.А. Дегтярева//Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Том 5, №4. – С.5-13.
80. Павлова, Н.Г. Неврология плода возможности и перспективы исследования / Н.Г. Павлова, Н.Н. Константинова // Журнал акушерства и женских болезней. - М. - 2003. - Том I.ИI выпуск 2. - С. 86-94.
81. Папаян, А.В. Неонатальная нефрология: руководство / А.В. Папаян, И.С. Стяжкина. СПб.: Питер, 2002. - 448 с.
82. Паршин, Е. В. Значение исследования глубокой картины кислородного статуса в неонатальном отделении реанимации и интенсивной терапии/Е.В. Паршин, Л.А. Кушнерик, С. А. Блинов// Клин. анестезиол. реаниматол. – 2006. - Том 33, №6. - С 37—45.
83. Паршин, Е.В. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии/ Е. В. Паршин, Ю. С. Александрович, Л. А. Кушнерик, С. А. Блинов, К. В. Пшенисов, Б. К. Нурмагамбетова//Общая реаниматология. – 2010. – Том VI, №2. – С.62-67.
84. Печенкина, И. И. Нарушение ритма и проводимости у детей на фоне синдрома дизадаптации сердечнососудистой системы / И.И. Печенкина, Т.В. Заболотских, Н.В. Климова // Актуальные проблемы педиатрии: XI Конгресс педиатров России. –2007. – С247.
85. Подкаменев, В.В. Регионарная гемодинамика при хирургических заболеваниях кишечника у детей / Подкаменев В.В., Новожилов В.А., Подкаменев А.В. и др. // Детская хирургия. 2000. - № 6. — С. 8-12.
86. Пономарева, Л.П. Роль многоводия в генезе перинатальной патологии у новорожденных / Л.П. Пономарева, И.Н. Пасхина, Н.В. Орджоникидзе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003. - № 4. - С. -38-42.

87. Попович, Р.С. Неврологическое здоровье детей первого полугодия жизни, перенесших реанимацию в родовом зале / Р.С. Попович, М.В. Ханды // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. науч. тр. СПб., 2006. - С. 551.
88. Прудников, Э.Н. Рациональная инфузионная программа как метод профилактики острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности / Э.Н. Прудников, И.П. Верещагин, С.О. Андриевский и др. // Сибирский консилиум. 2006. - № 1 (48). - С. 65-66.
89. Пшенисов, К.В. Критерии диагностики полиорганной недостаточности в неонатальной практике/К.В.Пшенисов, Р.И.Череватенко, Б.К.Нурмагамбетова, Ю.С.Александрович // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: Сб. тез. док. на конф. СПб., - 2007. – С188-189.
90. Самсыгина Г.А. Сепсис и септический шок у новорожденных детей/Г.А. Самсыгина // Педиатрия. - 2009. – Том 87, № 1. –С.120-127.
91. Светухин, А.М. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть II / А.М. Светухин, А.А. Звягин, С.Ю. Слепнев // Хирургия. - 2002. - № 10. - С. 60-67.
92. Серебрякова, Е. Н. Уровень фетального гемоглобина у новорожденных детей с синдромом полиорганной недостаточности/Е. Н. Серебрякова, Д. К. Волосников//Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. - №1. – С.21-24.
93. Серов, В.Н. Гестоз современная лечебная тактика / В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. - 2005. - № 1. - С. 2-6.
94. Серов, В.Н. Профилактика осложнений беременности и родов / В.Н. Серов // Российский медицинский журнал. 2003. - Т.11; № 16. - С. 889 - 892.
95. Серов, В.Н. Синдром задержки развития плода / В.Н.Серов // Российский медицинский журнал. — 2005. Т. 13; № 1. - С. 31-33.
96. Симонова, Л.В. Постгипоксическая дезадаптация сердечнососудистой системы у новорожденных детей / Л.В. Симонова, Н.П. Котлукова, Н.В.

- Гайдукова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. - № 2. — С. 8-12.
97. Смирнов, Г.А. Полиорганская недостаточность — новый взгляд на диагностику и лечение / Г.А. Смирнов, В.Н. Ищенко, В.А. Лазанович // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2005. - № 4. - С. 97.
98. Степанов, А.А. Боль и другие симптомы стрессовых состояний у новорожденных детей с перинатальной энцефалопатией: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000. — 24 с.
99. Таболин, В.А. Нефрология детского возраста / В.А. Таболин, С.В. Бельмер, И.М. Османов и др. М.: МедПрактика - М, 2005. — С. 712.
100. Таболин, В.А. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В. А. Таболин, Н. П. Котлукова, Л. В. Симонова и др. // Педиатрия. 2000. - № 5. - С. 13-18.
101. Тюкова, Н.В. Особенности функционального состояния сердечнососудистой системы у детей с перинатальной гипоксией / Тюкова Н.В., Меньшикова ЛИ., Макарова В.И. и др. // Человек и лекарство: VII Российской национальный конгресс. — М., 2000. — С. 352.
102. Хамин, И.Г. Вентилятор ассоциированная пневмония у детей: автореф. дисс. канд. мед. наук. - Новосибирск, 2005. — 24 с.
103. Царегородцев, А.Д. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии: Неонатология / А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин -М.: Медпрактика, 2004. Т.4. - 260 с.
104. Цериелло А. Патофизиологические механизмы сосудистых осложнений при сахарном диабете: роль окислительного стресса//Медикография (62). – 1999. – Том 21. - №4. – С.25-28.
105. Цой, Е.Г. Особенности вариабельности сердечного ритма у новорожденных детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию / Е.Г. Цой, Л. Н. Игишева // Мать и дитя. 2000. - № 1. — С. 27-30.

106. Чаленко, В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности / В.В. Чаленко // Анетезиология и реаниматология. 1998. — № 2. — С. 25-30.
107. Черданцева, Г.А. Состояние гемодинамики новорожденных, антенатально развивавшихся в условиях гипоксии / Г.А. Черданцева, О.А. Краева // Ребенок, врач, лекарство: II Междисциплинарный конгресс. -СПб., 2007. -С. 736.
108. Чернышев, А.К. Новые методы оценки тяжести полиорганной недостаточности / А.К. Чернышев, С.К. Поддубный // Материалы Росс, конгресса анестезиологов и реаниматологов. М., 2001. - С. 238-239.
109. Шабалов, Н.П. Асфиксия новорожденного /Н.П. Шабалов, В.А. Любименко, А.Б. Пальчик, В. К. Ярославский. М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 368 с.
110. Шабалов, Н.П. Неонатология: учебное пособие / Н.П. Шабалов. -М.: МЕДпресс-информ, 2004. -Т.1. - 640 с.
111. Шабалов, Н.П. Основы перинатологии / Н.П. Шабалов, Ю.В. Цвелева. М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 575 с.
112. Шарыкин, А.С. Неотложная помощь новорожденным с врожденными пороками сердца / А.С. Шарыкин. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2000. - 44 с.
113. Шилко, В.И. Современные технологии перинатальной помощи и их эффективность / В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, Г.И. Колпащикова, Н.Н. Кузнецов. Екатеринбург: УГМА, 2002. - 165 с.
114. Шиффман, Ф. Д. Патофизиология крови / Ф. Д. Шиффман, под общей ред. Ю.В. Наточина, Москва, 2001. – 446 стр.
115. Шейбак, Л.Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного / Л.Н. Шейбак // Медицинские новости. – 2008. – №2. – С. 18-22.

116. Шмаков, А.Н. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации) / А.Н. Шмаков, В.Н. Кохно. - Новосибирск, 2007. - 168 с.
117. Яснецов, В.В. Защитное действие производных 3-гидроксиридина при экстремальных воздействиях/ В.В. Яснецов//Авиакосмическая и экологическая медицина. -2007. – Vol.41, №6. –C. 5-12.
118. Adamkin, D. H. Nutritional Strategies for the Very Low Birthweight Infant/D. H. Adamkin. - Cambridge University Press, 2009. - P. 191.
119. Adan, D Nutritional management and the multisystem organ failure-systemic inflammatory response syndrome in critically ill preterm neonates/ D. Adan, E.F. La Gamma, L.E. Browne// Critical Care Clinics. – 1995. - Vol. 11, №3. - P. 751-784.
120. Albuali, W.H. Drotrecogin alfa (activated) treatment in a neonate with sepsis and multi organ failure / W.H. Albuali, R.N. Singh, D.D. Fraser, L.A. Scott// Saudi Medical Journal. – 2005. - Vol. 26, № 8. - P. 1289-1292.
121. Amborosino, N. The difficult-to-wean patient/N. Amborosino, L. Gabbrielli//Expert Review Of Respiratory Medicine. – 2010. – Vol.4, №5. – P.685-692.
122. Ames, B.N. Food constituents as a source of mutagens, carcinogens, and anticarcinogens/ B.N. Ames// Prog Clin Biol Res. – 1986. – Vol. 206. – P. 3–32.
123. Ames, B.N. Mitochondrial decay in aging/ B.N. Ames, M.K. Shigenaga, T.M. Hagen// Biochim Biophys Acta. - 1995. – Vol.1271. – P. 165–170
124. Arnon, S Dichloroacetate treatment for severe refractory metabolic acidosis during neonatal sepsis/S. Arnon, I. Litmanovits, R. Regev, O. Elpeleg, T. Dolfin//The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2001. – Vol.20, №2. – P.218-219.
125. Asikainen, T.M. Pulmonary antioxidant defenses in the preterm newborn with respiratory distress and bronchopulmonary dysplasia in evolution implications for

- antioxidant therapy/ T.M. Asikainen, C.W. White //Antioxid Redox Signal. – 2004 – Vol.6, №1. – P.155-167.
126. Avanoğlu, A Characteristics of multisystem organ failure in neonates/A. Avanoğlu, O. Ergün, F. Bakırtaş, A. Erdener// Eur J Pediatr Surg. – 1997. - Vol. 7, №5. - P. 263-266.
 127. Babior, B.N. The neutrophil NADPH oxidase/B.N. Babior, J.D. Lambeth, W. Nauseef// Arch Biochem Biophys. – 2002. – Vol.397. – P. 342–344.
 128. Badaloo, A Cysteine supplementation improves the erythrocyte glutathione synthesis rate in children with severe edematous malnutrition/ A. Badaloo, M. Reid, T. Forrester, W.C. Heird et all // Am J Clin Nutr. – 2002 – Vol.76, №3- P.646-652.
 129. Badrawi, N. Arrhythmia in the neonatal intensive care unit/N. Badrawi, R.A. Hegazy, E. Tokovic, W. Lotfy et all// Pediatric Cardiology. – 2009. - Vol. 30, №3. - P. 325-330.
 130. Bancalari, E. Weaning preterm infants from mechanical ventilation/E. Bancalari, N. Claure// Neonatology. - 2008. - Vol. 94, №3. - P. 197-202.
 131. Bassiouny M.R. A randomized controlled trial on parenteral nutrition, oxidative stress, and chronic lung diseases in preterm infants/M.R. Bassiouny, H. Almarsafawy, H. Abdel-Hady, N. Nasef, et all //J. Pediatr Gastroenterol. – 2009. – Vol.48, №3. – P.363- 369.
 132. Baumer, J.H. Patient-triggered ventilation in premature neonates/J.H. Baumer// Acta Paediatrica. Supplement. – 2001. - Vol. 90, № 436. - P. 22-24.
 133. Bestati, N. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study/ N. Bestati, S. Leteurtre, A. Duhamel, F. Proulx, B. Grandbastien, J. Lacroix, F. Leclerc//Crit. Care. – 2010. - №14. – R. 202.
 134. Bisgaard, J. Optimising stroke volume and oxygen delivery in abdominal aortic surgery: a randomised controlled trial [Electronic resource]/J. Bisgaard, T. Gilsaa, E. Ronholm, P. Toft// Acta Anaesthesiol Scand - 2013.- Vol.57. – P. 178-188 - Access mode: <http://www.karbase.dk/English/english.htm>

135. Boles, J.M. Weaning from mechanical ventilation/J.M. Boles, J. Bion, A. Connors, M. Herridge et all//Eur Respir J. -2007. – Vol. 29. – P.1033–1056.
136. Branco, R.G. Pilot evaluation of continuous subcutaneous glucose monitoring in children with multiple organ dysfunction syndrome/ R.G. Branco, A. Chavan, R.C. Tasker// Pediatr Crit Care Med. – 2010. – Vol.11, №3. – P.415-419.
137. Brochard L. Pressure support is the preferred weaning method [Electronics resource]/L. Brochard// 5th International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Weaning from Mechanical Ventilation. Hosted by ERS, ATS, ESICM, SCCMandSRLF3 Budapest, April, 28–29, 2005. - Access mode: www.ersnet.org/erc/lr/browse/default.aspx?id52814.
138. Carnesecchi, S NOX1 Plays a Crucial Role in Hyperoxia-Induced Acute Lung Injury in Mice./ S. Carnesecchi, C. Deffert, A. Pagano, S. Garrido-Urbani et all // Am J Respir Crit Care Med. – 2009. –Vol.180, №10. – P. 972-981.
139. Ceremuzynski, I. Theoretical principles in the use of polarizing mixture (potassium, insulin, glucose) in coronary insufficiency/I. Ceremuzynski//Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. – 1964. – Vol.34. – P.323-330.
140. Cetinkaya, M. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants/ M. Cetinkaya, N. Köksal, H. Özkan// Am J Crit Care. – 2012. -Vol. 21, №5. –P.328-337.
141. Chance, B Hydroperoxide metabolism in mammalian organs/ B. Chance, H. Sies, A. Boveris// Physiol Rev. – 1979. - Vol. 59, № 3. – P. 527–605.
142. Chaudhari, T. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy (Review) [Electronics resource]/ T. Chaudhari, W. McGuire – John Wiley & Sons, Ltd.:2010. – P.14.- Access mode: <http://www.thecochranlibrary.com>
143. Chen, J.Y. Maximum inspiratory pressure: a neonatal criterion for weaning from mechanical ventilation/J.Y. Chen, Y. X. K. X. Z. Z. Gaoxiong// The Kaohsiung Journal Of Medical Sciences. – 1992.- Vol. 8, № 10. - P. 535-541.

144. Chen, Z.L. Clinical study on improving the diagnostic criteria for neonatal asphyxia / Z.L. Chen, R.Z. He, Q. Peng, K.Y. Guo// Chinese Journal Of Pediatrics. – 2006. - Vol. 44, №3. - P. 167-172.
145. Cheung, D.C. Vasopressin improves systemic hemodynamics without compromising mesenteric perfusion in the resuscitation of asphyxiated newborn piglets: a dose-response study/D.C. Cheung, R.S. Gill, J.Q. Liu, N. Manouchehri et all// Intensive Care Medicine. – 2012. - Vol. 38, №3. - P. 491-498.
146. Chow, C.W. Oxidative Stress and Acute Lung Injury/Chung-Wai Chow, Maria Teresa Herrera Abreu, Tomoko Suzuki, and Gregory P. Downey// Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.-2003. - Vol. 29. – P. 427–43.
147. Civardi, E. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: what we do not know/E.Civardi, C.Tzialla, F.Baldanti, L.Strocchio, P.Manzoni, M.Stronati//American Journal Of Infection Control. – 2013. - Vol. 41, №10. - P. 854-856.
148. Colletti, J. E. Unsuspected neonatal killers in emergency medicine/ J. E. Colletti, J. L. Homme, D. P. Woodridge//Emerg Med Clin North Am. – 2004. –Vol. 22, № 4. – P.929-960.
149. Coplin, W. M. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standart weaning criteria/W. M. Coplin, D. J. Pierson, K. D. Cooley, D. W. Newell, G. D. Rubenfeld//Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol.161, №5. – P.1530-1536.
150. Cotovio, M. Fibrin deposits and organ failure in newborn foals with severe septicemia// M. Cotovio, L. Monreal, L. Armengou, J. Prada// J Vet Intern Med. - 2008. - Vol. 22, №6. - P. 1403-1410.
151. Czernik, C. Weaning of neonates from mechanical ventilation by use of nasopharyngeal high-frequency oscillatory ventilation: a preliminary study/ C. Czernik, G. Schmalisch, C. Bührer, H. Proquitté// J Matern Fetal Neonatal Med. – 2012. - Vol. 25, № 4. -P.374-378.

152. Davies, M.W. Tracheal gas insufflation for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants [Электронный ресурс]/M.W. Davies, P.G. Woodgate// Cochrane Database Of Systematic Reviews (Online). - 2002. - №2. - Режим доступа: <http://web.ebscohost.com/ehost>
153. De Waal, K. Hemodynamics in preterm infants with late-onset sepsis/ K. de Waal, N. Evans// J Pediatr. - 2010.-Vol.156, №6.-P.918-922.
154. Deguines, C. Factors related to extubation failure in premature infants less than 32 weeks of gestation/C. Deguines, V. Bach, P. Tourneux// Arch Pediatr. – 2009. – Vol.16, №9. – P.1219-1224.
155. Dittrich, S. Acute hemodynamic effects of post cardiotomy peritoneal dialysis in neonates and infants/S. Dittrich, M. Vogel, I. Dähnert, N.A. Haas// Intensive Care Medicine. – 2000. - Vol. 26, №1. - P. 101-104.
156. Dizdaroglu, M. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement/M. Dizdaroglu, P. Jaruga, M. Birincioglu, H. Rodriguez//Free Radical Biology & Medicine. – 2002. - Vol. 32, №11. – P.1102-1115.
157. Dong, X.Y. Diagnostic value of plasma brain natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in myocardial injury of neonatal septicemia/ X.Y. Dong, Y.C. Hui, Y. Shen// Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2009. - Vol.47, №6. – P.462-465.
158. D'Orsi, B Calpains are Downstream effectors of bax-dependent excitotoxic apoptosis/B. D'Orsi, H. Bonner, L. P. Tuffy, H. Düssmann, I. Woods, M. J. Courtney, M. W. Ward, J. H. Prehn// The Journal Of Neuroscience. – 2012. - Vol. 32, №5. - P. 1847-1858.
159. Eaton, S. Impaired energy metabolism during neonatal sepsis: the effects of glutamine/S. Eaton// The Proceedings Of The Nutrition Society. - 2003. - Vol. 62, №3. - P. 745-751.

160. Eichhorn, J.H. Standards for patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical School/J.H. Eichhorn, J.B. Cooper, D.J. Cullen, W.R. Maier, J.H. Philip, R.G. Seeman//JAMA. – 1986. – Vol. 256, №8. – P.1017-1020.
161. Einspieler, C. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system/C.Einspieler, H.F. Prechtl//Ment Retard Dev Disabil Res Rev. – 2008. –Vol.11, №1. – P.61-67.
162. Epstein, S. K. Decision to extubate/S. K. Epstein//Intensive Care Med. – 2002. – Vol.28, №5. – P.535 – 546.
163. Erbas, O. Comparison of melatonin and oxytocin in the prevention of critical illness polyneuropathy in rats with experimentally induced sepsis/O. Erbas, A. M. Ergenoglu, A. Akademir, A. O. Yeniel, D. Taskiran//The Jornal Of Surgical Research. – 2013. – Vol.183, №1. – P.313-320.
164. Erdem, G The use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin for the treatment of neonatal sepsis in preterm infants/G. Erdem, M. Yurdakok, G. Tekinalp, F. Ersoy//The Turkish Journal Of Pediatrics – 1993. – Vol.35, №4. – P.277-281.
165. Esteban A. Effect of spontaneous breathing trial duration of outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group /A. Esteban, I. Alia, M. J. Tobin et al./Am. J. Respir. Crit. Care Med - 1999. – Vol. 159. – P. 512–518.
166. Faa, G. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data/ G. Faa, D. Fanni, C. Gerosa, S. Nemolato et all// J Matern Fetal Neonatal Med. – 2012. – Vol. 25, №5 – P.68-71.
167. Fanaroff, A.A. Neonatal-perinatal medicine, 8th ed [Электронный ресурс]/ A.A. Fanaroff, R.J. Martin. – Mosby, 2006. – Режим доступа: <http://micro189.lib3.hawaii.edu:2127/das/book/body/0/1349/1.html/top>
168. Fernando, A. A. Acute dichloroacetate administration increases skeletal muscle free glutamin concentrations after burn injury/A. A. Fernando, D. L. Chinkes, S. E. Wolf, S. Matin, D. N. Herndon, R. R. Wolf//Annals Of Surgery. – 1998. – Vol.228, №2. – P.249-256.

169. Fiori, H.H. Stable microbubble test and click test to predict respiratory distress syndrome in preterm infants not requiring ventilation at birth/ H.H. Fiori, I. Varela, A.L. Justo, R.M. Fiori//Journal Of Perinatal Medicine. – 2003. – Vol. 31, №6. – P.509-514.
170. Fourie, P.A. Trans-cranial placement of an amplatzer device to control intractable cardiac failure in an infant with a vein of galen anomaly. A case report/ P.A. Fourie, F.P. Potze, N. Hay, E. Du Toit, et all./ Interv Neuroradiol. – 2010. – Vol. 16, № 2. -P.191-197.
171. Françoise, M. Hemodynamics and oxygenation changes induced by the discontinuation of low-dose inhalational nitric oxide in newborn infants/M. Françoise, J.B. Gouyon, J.C. Mercier// Intensive care medicine. – 1996.- Vol. 22, №5. - P. 477-481.
172. Françoise, M. Necrotizing tracheobronchitis in ventilated newborn infants/ M. Françoise, D. Sandre, J.B. Gouyon// Archives De Pédiatrie. - 1994. - Vol. 1, №12. - P. 1106-1110.
173. Garcia, P.C. External validation of the paediatric logistic organ dysfunction score/ P.C. Garcia, P. Eulmesekian, R.G. Branco, A. Perez // Intensive Care Med. – 2010.- Vol.36, №1. – P.116-122.
174. Gauvin, F. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients/ F. Gauvin, P.C. Spinella, J. Lacroix, G. Choker and other// Transfusion. – 2010. – Vol. 50, №9. P.1902-1913.
175. Girotti, A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems/ A. W. Girotti //Journal of Lipid Research – 1988. - Volume 39. – P. 1529 – 1542.
176. Gow, R.M. The Measurement of the QT and QTc on the Neonatal and Infant Electrocardiogram: A Comprehensive Reliability Assessment/ R. M. Gow, B. Ewald, L. Lai, L. Gardin et all// Ann Noninvasive Electrocardiol. - 2009.-Vol.14, №2.- P.165–175.

177. Greenough, A. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants [Электронный ресурс]/A. Greenough, G. Dimitriou, M. Prendergast, A.D. Milner// Review Group: Cochrane Neonatal Group; Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. – Режим доступа: <http://web.ebscohost.com/ehost>
178. Grosse-Wortmann, L. Prevalence of and risk factors for perioperative arrhythmias in neonates and children after cardiopulmonary bypass: continuous holter monitoring before and for three days after surgery/L. Grosse-Wortmann, S. Kreitz, R.G. Grabitz, J.F. Vazquez-Jimenez// Journal Of Cardiothoracic Surgery. – 2010. - Vol. 5. - P. 85.
179. Groves, A.M. Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants/A.M. Groves, C.A. Kuschel, D.B. Knight, J.R. Skinner// Arch Dis Child Fetal Neonatal. - 2008.-Vol. 93, №1.-P.29-32.
180. Gul, M. Cellular and clinical implications of glutathione/M. Gul, F. Z. Kutay, S. Temocin, O. Hanninen// Indian J Exp Biol. – 2000. – Vol. 38, №7. – P.625–634.
181. Gupta, P. A single-center experience of extubation failure in infants undergoing the Norwood operation/P. Gupta, R. McDonald, J.M. Gossett, W. Butt et all// The Annals Of Thoracic Surgery. – 2012.- Vol. 94, № 4. - P. 1262-1268.
182. Haber, F. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts/ F. Haber, J. Weiss//Proceeding of the Royal Society of London. – 1934. – Vol.147, № 861. – P.332 – 351.
183. Hall, N.J. Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis/ N.J. Hall, S. Eaton, M.J. Peters, M.P. Hiorns// Pediatrics. – 2010. - Vol. 125, №2. - P. 300-308.
184. Halliwell, B. Free Radicals in Biology and Medicine, third edition/B. Halliwell, J.M. Gutteridge - Oxford University Press,1999. – pp. 936.
185. Hatzakis, G.E. Fuzzy logic controller for weaning neonates from mechanical ventilation/G.E. Hatzakis, G.M. Davis// Proceedings / AMIA ... Annual Symposium. AMIA Symposium. - 2002. - P. 315-319.

186. Hayes, L.W. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy/ L.W. Hayes, R.A. Oster, N.M. Tofil, A.J. Tolwani// J Crit Care. – 2009. - Vol.24, №3. – P.394-400.
187. He, S.R. Measurement of systemic oxygen delivery and inotropy in healthy term neonates with the Ultrasonic Cardiac Output Monitor (USCOM)/ S.R. He, X. Sun, C. Zhang, Z. Jian, Y.X. Sunet all//Early Hum. Dev. – 2013 – Vol. 89, № 5. – P. 289 – 294.
188. Higgins, R.D. Hypothermia: novel approaches for premature infants [Electronic resource]/ R.D. Higgins, S. Shankaran//Early Hum Dev. – 2011.-Vol. 87, Applic. 1. - Режим доступа: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058821/
189. Hiremath, G.M. Clinical Risk Factors Associated With Extubation Failure in Ventilated Neonates/ G.M. Hiremath, K. Mukhopadhyay, A. Narang//Indian Pediatrics. – 2009. – Vol.46. – P.887-890.
190. Hiroyuki Nagasawa. Evaluation of left ventricular volumes in the early neonatal period using three-dimensional echocardiography/ Nagasawa Hiroyuki//Cardiology in the Young. – 2014. – Vol.24. – P.685-693.
191. Hoskote, A Transient abnormal myelopoesis (TAM) causing multiple organ failure/A. Hoskote, J. Chessells, C. Pierce// Intensive Care Med. – 2002.- Vol.28. – P.758–762.
192. Howley, L.W. Neonatal Long QT Syndrome Type 3 Predicted by Positive Lidocaine Challenge/ L.W. Howley, M. D. Maria, A. Bailey, M.S. Schaffer//PACE.-2010. – Vol.33. – P.377-379.
193. Hummler, H New and alternative modes of mechanical ventilation in neonates [Электронный ресурс]/H. Hummler, A. Schulze// Seminars In Fetal & Neonatal Medicine. – 2009. - Vol. 14, №1. - P. 42-48. – Режим доступа: <http://web.ebscohost.com/ehost>
194. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS/ Official Conference report approved by the

- American Thoracic Society// American journal of respiratory and critical care medicine. – 1999. - Vol. 160 –P. 21 18-2124
195. Ischiropoulos, H. Peroxynitrite formation from macrophage-derived nitric oxide/ H. Ischiropoulos, L. Zhu, J. S. Beckman//Arch. Biochem. Biophys. – 1992. - Vol. 298. – P. 446–451.
196. Johar, K Regulation of Na (+)/K (+)-ATPase by nuclear respiratory factor 1: implication in the tight coupling of neuronal activity, energy generation, and energy consumption/K. Johar, A. Priya, M. T. Wong-Riley//The Journal Of Biological Chemistry. – 2012. - Vol. 287, №48. - P. 40381-40390.
197. Johnston, J.A. Importance of organ dysfunction in determining hospital outcomes in children/ J.A. Johnston, M.S. Yi, M.T. Britto, J.M. Mrus// The Journal Of Pediatrics. – 2004. - Vol. 144, № 5. - P. 595-601.
198. Khilnani, P Epidemiology and Peculiarities of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome in New Delhi, India/P. Khilnani, D. Sarma, J. Zimmerman// Intensive Care Med. – 2006. – Vol.32. – P. 1856–1862.
199. Knudson, J.D. High-dose sotalol is safe and effective in neonates and infants with refractory supraventricular tachyarrhythmias/J.D. Knudson, B.C. Cannon, J.J. Kim, B.S. Moffett// Pediatric Cardiology. - 2011. - Vol. 32, № 7. - P. 896-903.
200. Kohen, R. Invited Review: Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification/ R. Kohen, A. Nyska //Toxicol Pathol. – 2002. – Vol. 30. – P. 620.
201. Leclerc, F. Multi-parameter indices of weaning from mechanical ventilation in children/F. Leclerc, T. Lecine, Y. Riou, B. Grandbastien// Revue Des Maladies Respiratoires. - 2002. - Vol. 19, №1. - P. 53-61.
202. Leclerc, F. Weaning from invasive mechanical ventilation in pediatric patients (excluding premature neonates)/F. Leclerc, O. Noizet, A. Botte, A. Binoche et all//Arch Pediatr. – 2010. - Vol. 17, № 4. - P. 399-406.
203. Liu, J.Y. Risk factors of post-asphyxial multiple organ dysfunction in neonates [Электронный ресурс]/ J.Y. Liu, T. Xiong, H. Feng, Y. Qu et all// Zhongguo

Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2011. – Vol.13, №12. – P.940-943. – Режим доступа:
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172254

204. Liu, Y. Heme oxygenase-1 plays an important protective role in experimental autoimmune encephalomyelitis/ Y. Liu, B. Zhu, L. Luo, P. Li et all//Neuroreport. - 2001 - №12. – P. 1841–1845.
205. Lopez, A Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock/A. Lopez, J.A. Lorente, J. Steingrub, J. Bakker et all // Crit Care Med. – 2004. – Vol.32, №1 - P282-286.
206. Lupoglazoff, J.M. Therapeutic strategy in newborn infants with multivisceral failure caused by interruption or hypoplasia of the aortic arch/J.M. Lupoglazoff, P. Hubert, M. Labenne, D. Sidi//Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux.- 1995.- Vol. 8, №5. - P. 725-730.
207. Lupoglazoff, J.M. Long QT syndrome under cisapride in neonates and infants /J.M. Lupoglazoff, A. Bedu, C. Faure, I. Denjoy et all// Archives De Pédiatrie. – 1997. - Vol. 4, № 6. - P. 509-514.
208. Luyt, K. Compared with specialist registrars, experienced staff nurses shorten the duration of weaning neonates from mechanical ventilation/K. Luyt, B. Boyle, D.E. Wright, A.J. Petros// Pediatr Crit Care Med. – 2002. - Vol. 3, № 4. - P. 351-354.
209. Mizuno, K. Efficacy of synchronized IMV on weaning neonates from the ventilator/K. Mizuno, T. Takeuchi, K. Itabashi, K. Okuyama// Acta Paediatrica Japonica. - 1994. - Vol. 36, №2. - P. 162- 166.
210. Modre-Osprian, R Dynamic simulations on the mitochondrial fatty acid beta-oxidation network/ R. Modre-Osprian, I. Osprian, B. Tilg, G. Schreier // BMC Syst Biol. – 2009. – Vol. 6. – P.3 – 2.
211. Moran, M. Cerebral tissue oxygenation index and superior vena cava blood flow in the very low birth weight infant/M. Moran, J. Miletin, K. Pichova, E.M. Dempsey// Acta Paediatr. - 2009.-Vol.98, №1.-P.43-46.

212. Nielsen, T. T. Metabolic fingerprint of ischaemic cardioprotection: importance of the malate-aspartate shuttle/T. T. Nielsen, N. B. Stotrup, B. Lofgren, H. E. Botker//Cardiovascular Research. – 2011. – Vol. 91, №3. – P.382-391.
213. Nelson, R. Perinatal asphyxia and multiple organ defects/ R. Nelson// The Nebraska Medical Journal. - 1982 Dec. - Vol. 67, №12, - pp. 344.
214. Neonatal and Perinatal Mortality / Country, Regional and Global Estimates - World Health Organization – 2006 [Electronic resource]. - Access mode: - http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/neonatal.pdf
215. Oliver, S. Weaning infants with respiratory syncytial virus from mechanical ventilation through a fuzzy-logic controller/S. Oliver, S.G. Davis, G.E. Hatzakis//AMIA Annu. Simp. Proc. – 2003. – P.499 – 503.
216. O'Mara, K. Successful use of dexmedetomidine for sedation in a 24-week gestational age neonate/ K. O'Mara, P. Gal, J.L. Ransommd, J.E. Wimmermd// The Annals Of Pharmacotherapy. - 2009. - Vol. 43, № 10. - P. 1707-1713.
217. Ortolani, O. The Effect of Glutathione and N-Acetylcysteine on Lipoperoxidative Damage in Patients with Early Septic Shock/O.Ortolani, A. Conti, A. Raffaele dt Gaudio, E. Moraldi et all //Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2000- Vol. 161, № 6. - P.1907-1911.
218. Osborn, D.A. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants/D.A. Osborn, N. Evans, M. Kluckow, J.R. Bowen et all// Pediatrics.- 2007.-Vol.120, №2. –P.372-380.
219. Parmet, S. Sudden infant death syndrome. / S. Parmet, A. E. Burke, R. M. Golub//JAMA: The Journal Of The American Medical Association. – 2012. – Vol. 307, № 16. – P. 1766.
220. Pedersen, O. Continuous renal replacement therapy for critically ill infants and children/ O. Pedersen, S.B. Jepsen, P. Toft// Dan Med J. – 2012. – Vol.59, №2 – P.43- 85.

221. Piotrowski, A. A randomised trial comparing two synchronised ventilation modes in neonates with respiratory distress syndrome/A. Piotrowski, S. Bernas, W. Fendler// Anestezjologia Intensywna Terapia. - 2007. – Vol. 39, №2. - P58 -63.
222. Poeze, M. Decreased organ failure in patients with severe SIRS and septic shock treated with the platelet-activating factor antagonist TCV-309: a prospective, multicenter, double-blind, randomized phase II trial. TCV-309 Septic Shock Study Group/ M. Poeze, A.H. Froon, G. Ramsay, W.A. Buurman et all // Shock. – 2000. – Vol.14, №4. –P.421-428.
223. Qiu, L.S. Evaluation on the early hemodynamic changes after cardiac surgery for congenital heart diseases in neonates/L.S. Qiu, J.F. Liu, L.M. Zhu, Z.M. Xu et all// Chinese Journal Of Pediatrics.- 2009.- Vol. 47, № 9. - P. 662-666.
224. Radi, R. Peroxynitrite oxidation of sulphhydryls: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide/R. Radi, J. S. Beckman, K. M. Bush, B. A. Freeman// J. Biol. Chem. - 1991. – Vol. 266. – P.4244–4250.
225. Rao, M.V. The physiology of ozone induced cell death/M.V. Rao, K.R. Davis// Planta. – 2001. – Vol. 213. –P. 682–690.
226. Richardson, D.K. SNAP II and SNAPPE II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores, for the Canadian NICU network, The Kaiser Permanente Neonatal minimum data set wide area network, and the SNAP II study group/D.K. Richardson, J.D. Corcoran, G.J. Escobar, S.K. Lee//J.Pediatr – 2001.- Vol.138. – P.92-100.
227. Richter, C. Oxidants in mitochondria: From physiology to diseases/ C. Richter, V. Gogvadze, R. Laffranchi, R. Schlapbach et all//Biochim Biophys Acta. - 1995. – Vol.1271. – P. 67–74.
228. Rivera, H. Marked mitochondrial DNA depletion associated with a novel SUCLG1 gene mutation resulting in lethal neonatal acidosis, multi-organ failure, and interrupted aortic arch/ H. Rivera, B. Merinero, M. Martinez-Pardo, I. Arroyo// Mitochondrion. – 2010. Vol. 10, №4. P.362-368.

229. Sandal, G. Evaluation of treatment with hydrocortisone on oxidant/antioxidant system in preterm infants with BPD/G. Sandal, B. Mutlu, N. Uras, O. Erdeve, S.S. Oguz, U. Dilmen//Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2013. - №17. – P.2594-2597
230. Sarkar, S. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling/ S. Sarkar, J.D. Barks, I. Bhagat, S.M. Donn // J Perinatol. – 2009. - Vol.29, №8. – P.558-563.
231. Schwartz, P.J. Repolarization abnormalities in the newborn/ P.J. Schwartz, M. Stramba-Badiale// J Cardiovasc Pharmacol.- 2010. Vol.55, №6. -P.539-543.
232. Scoring systems for ICU and surgical patients: NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.sfar.org/scores2/ntiss2.html>
233. Scoring systems for ICU and surgical patients: SNAP – PE (Score for Neoanatal Acute Physiology – Perinatal Extension) [Electronic resource]. - Access mode: http://www.sfar.org/scores2/snap_pe2.html
234. Selker, H. P. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patient with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial//H. P.Selker, J. R. Beshansky, P. R. Sheehan, J. M. Massaro, J. L. Griffith et all//JAMA: the journal of the American Medical Association. – 2012. – Vol.307, № 18. – P.1925-1933.
235. Shah, P. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy/ P. Shah, S. Riphagen, J. Beyene, M. Perlman// Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2004. - Vol. 89, №2. - P. 152-155.
236. Shah, P.S. Time courses of intrapartum asphyxia: neonatal characteristics and outcomes/ P.S. Shah, M. Perlman// Am J Perinatol. – 2009. - Vol. 26, №1. - P. 39-44.

237. Shalish, W. The use of mechanical ventilation protocols in Canadian neonatal intensive care units/W. Shalish, G.M. Anna//Peadiatr. Child Health. – 2015. – Vol.20, №4. – P.13-19.
238. Shima, Y. Intussusception in an extremely premature infant following bacterial sepsis/ Y. Shima, S. Kumasaka, K. Yashiro, M. Nakajima, M. Migita// Eur J Pediatr. -2012.-Vol.171, №4. – P.725-727.
239. Shoemaker, W.C. Multiple injuries and multiple organ failure/ W.C. Shoemaker//Critical Care Medicine. – 1973. – Vol.1, № 3. – P.157.
240. Sies, H. Oxidative Stress: Introductory Remarks/H. Sies// Oxidative Stress - London: Academic Press, 1985. – P. 1-8.
241. Sodium, R.S. Structural characterization of adducts formed in the reaction of 2,3-epoxy-4-hydroxynonana 1 with deoxyguanosine/ R.S. Sodium, F.L. Chung// Chem Res Toxicol. - 1989. - №2. –P. 23–28.
242. Sundaram, V. Score for Neonatal Acute Physiology II Predicts Mortality and Persistent Organ Dysfunction in Neonates with Severe Septicemia/V. Sundaram, S. Dutta, J. Ahluwalia, A. Narang// Indian Pediatr.- 2009.- Vol.46 №9. – P.775-780.
243. Suzuki, Y. J. Oxidants as stimulators of signal transduction/ Y. J. Suzuki, H. F. Forman, and A. Sevanian//J. Free Rad. Biol. Med. - 1997. – Vol. 22 –P.269–285.
244. Sweet, D.G. European consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2016 Update/D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen, M. Hallman, E. Ozek, R. Plavka, O.D. Saugstad, U. Simeoni, C.P. Speer, H. L. Halliday//Neonatology. – 2017. – Vol.111. – P.107 – 125.
245. Takahashi, S. The perfusion index derived from a pulse oximeter for predicting low superior vena cava flow in very low birth weight infants/S. Takahashi, S. Kakiuchi, Y. Nanba, K. Tsukamoto et all// J Perinatol.- 2010.- Vol.30, №4. – P.265-269.

246. Tarnow-Mordi, W. Outcomes of Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants [Electronic resource] /W. Tarnow-Mordi, B. Stenson, A. Kirby, E. Juszczak, et all//The New England Journal of Medicine.- 2016. – Vol. 374, № 8. – P.749 – 760. – Access mode: <http://www.nejm.org>
247. The Neonatal Intensive Care Unit (NICU) [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.lpch.org/DiseaseHealthInfo/HealthLibrary/hrnewborn/nicuintr.html>
248. Thompson, C.M. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome/C.M.Thompson, A.S. Puterman, L.L. Linley, F.M. Hann et all//Acta Paediatr. - 1997. – Vol. 86.- P.757-761.
249. Tremper, K.K. Continuous transcutaneous oxygen monitoring during respiratory failure, cardiac decompensation, cardiac arrest, and CPR. Transcutaneous oxygen monitoring during arrest and CPR / K.K. Tremper, K. Waxman, R. Bowman, W.C.Shoemaker// Crit Care Med. -1980. - Vol. 8, №7. - P. 377-381.
250. Vasconcelos, P. R. Effect of glutamin on the mRNA level of key enzymes of malate-aspartate shuttle in the rat intestine subjected to ischemia reperfusion/P. R. Vasconcelos, C. D. Costa Neto, R. C. Vasconcelos, P. P. Souza et all//Acta Cirurgica Brasileira. – 2011. – Vol.26, Suppl 1. – P.26 – 31.
251. Vento, M. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease/ M. Vento, M. Moro, R. Escrig, L. Arruza, et all//Pediatrics. - 2009 - Vol. 124, №3 - P.439-449.
252. Vermeulen, M.J. Hydrops fetalis and early neonatal multiple organ failure in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis/ M.J. Vermeulen, V. de Haas, M.F. Mulder, C. Flohil et all// Eur J Med Genet. -2009.-Vol.52, №6. – P.417-420.
253. Vidyasagar, D. Respirator weaning of the newborn: some practical considerations/D. Vidyasagar, W. Wai// Critical Care Medicine. – 1975. - Vol. 3, №1. - P. 16-22.

254. Villanueva, A.M. Acute renal failure in critically-ill children. A preliminary study/A. M. Villanueva, J. López-Herce Cid, Y. López Fernández et all// Anales De Pediatría. - 2004. - Vol. 61, №6. - P. 509-514.
255. Von Schnakenburg, C. Successful continuous renal replacement therapy in a neonate with early-onset group B streptococcal sepsis and multi-organ dysfunction syndrome/ C. von Schnakenburg, M. Hufnagel, A. Superti-Furga, E. Rieger-Fackeldey// Klin Padiatr. – 2009. - Vol.221, №4. – P.251-253.
256. Watson, D. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002)/D. Watson, R. Grover, A. Anzueto, J. Lorente et all // Crit Care Med. - 2004 –Vol.32, №1-P. 13-20.
257. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Электронный ресурс]//59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008. – Режим доступа: <https://twitter.com/medwma>
258. Wynn, J. L. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates/James L. Wynn, Hector R. Wong//Clin Perinatol. -2010 .- Vol.37, №2.- P.439–479.
259. Yaman, A. Efficacy of noninvasive mechanical ventilation in prevention of intubation and reintubation in pediatric intensive care unit/A. Yaman, T. Kendirli, C. Odek, C.Tasyapar et al./J. Crit. Care. – 2016. – Vol.32. –P.175-181.
260. Yao, W.X. Effect of position on oxygenation in neonates after weaning from mechanical ventilation/ W.X. Yao, X.D. Xue, J.H. Fu// Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. – 2008. – Vol. 10, №2. – P.121-124.
261. Yorgin, P. A. Technique for rapid exchange of continuous renal replacement therapy/P. Yorgin, M. Ludlow, A. Chua, S. Alexander// Pediatric Nephrology (Berlin, Germany) . - 2006. - Vol. 21, № 5. - P. 743-746.
262. Yu, W.K. The Sequence of Neonatal Multiple Organ Failure/ Wai-Kit Yu, Lon-Yen Tsao// Clinical Neonatology. – 1998. - Vol.5, №2. – P10-12.

263. Zhao, C.L. Fourteen cases of neonatal ultrahyperpyrexia syndrome induced by improper care/ C.L. Zhao, H.J. Mao, F. Xia, X.Y. Chen// Advances In Therapy. - 2007. - Vol. 24, №1. - P. 101-105.