

На правах рукописи

СЕРЕБРЯКОВА

Елена Николаевна

**СИСТЕМА ЭРИТРОНА В ПАТОГЕНЕЗЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Иркутск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор РАН
доктор медицинских наук,
профессор

Беляева Ирина Анатольевна

Волосников Дмитрий Кириллович

Официальные оппоненты:

Володин Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, отдел педиатрии, заведующий

Панченко Александра Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней, заведующая

Филиппов Евгений Семенович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней и детских инфекций, профессор

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

Защита состоится «___» _____ 2020 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д **001.038.02** при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте: www.health-family.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук

Гребенкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) является основной непосредственной причиной смерти пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (А.П. Зильбер, 2006; Кубышкин А.В. и др., 2018; А.И. Старикова, 2018; А.Е. Вауе, 2006; P.S. Varie et al, 2008). Самые высокие показатели смертности от СПОН отмечаются у новорожденных детей (Ю.С. Александрович и др., 2012; А.М. Соколовская и др., 2015; П.И. Миночкин, 2018; Bestati et al, 2010; Faa et al, 2012; M. Thyoka et al, 2012). Недоношенные дети предрасположены к развитию СПОН, в большей степени, чем доношенные (Александрович Ю.С. и др., 2009; П.И. Миночкин; 2018; J.L. Wynn, H.R. Wong H.R., 2010; J.Y. Liu et al, 2011). Большое количество проведенных исследований и значительные достижения в понимании СПОН на молекулярном и клеточном уровне, до настоящего времени не позволили в полной мере изучить патогенез СПОН (А.И. Старикова, 2018; N. Mongardon et al, 2009; D.E. Fry, 2012;). Основными звеньями патогенеза СПОН в настоящее время считают системный воспалительный ответ, оксидативный стресс и нарушение микроциркуляции (Кубышкин А.В. и др., 2018; Мороз В.В. и др., 2012; C.J. Kirkpatrick, S. Gando, 2010; V. Von Dessauer, 2011). Нарушение деформируемости эритроцитов является важным фактором, способствующим нарушению микроциркуляции (Л.В. Герасимов и др., 2010; А.М. Черныш и др., 2018; T. Gustot, 2011). Разрушение эритроцитов в просвете микроциркуляторного русла способствует интенсификации оксидативного стресса, так как свободный гемоглобин является сильным окислителем (Ю.П. Орлов, 2008; И.В. Мальцева и др., 2011; Ю.П. Орлов и др., 2012; Черныш и др., 2018; S. Tsuchihashi et al, 2004; K. Saukkonen et al, 2010). Обладая мощной системой антиоксидантных ферментов, эритроциты, в то же время, способны связывать активные формы кислорода, продуцируемые полиморфноядерными лейкоцитами, снижать интенсивность оксидативного стресса и системного воспалительного ответа (R.S Richards et al, 1998; R. Bracci et al, 2002). В неонатологии изучение клинической значимости показателей системы эритрона, получаемых с помощью современных методов исследования, позволяющих быстро извлекать необходимую информацию с использованием небольшого объема крови особенно актуально (Н.А. Маянский и др., 2012; Е.А. Матвеева и др., 2018; J. Tritipsombut et al, 2008; R.D. Christensen, E. Henry, 2010). Особенности эритроидного кроветворения у новорожденных в условиях патологии до настоящего времени изучены недостаточно (R.G. Strauss, 2010). Отдельные работы, в которых изучалось функциональное состояние эритроцитов у новорожденных с различной патологией (В.В. Эстрин и соавт., 1993; Е.Е. Дубинина и соавт. 1997; Г.Е. Стоцкая и соавт., 2010; J. Szemraj et al, 2005; V. Cholevas et al, 2008), не позволяют сформировать целостное представление о состоянии эритроидного кроветворения у новорожденных в условиях системного воспалительного ответа. Работ, касающихся изучения показателей эритроидного кроветворения у новорожденных с СПОН и использующих показатели системы эритрона в качестве маркеров, позволяющих уточнить прогноз и

индивидуализировать методы лечения СПОН у новорожденных, в отечественной и зарубежной литературе нами не обнаружено.

Неонатальный период является критическим для развития нервной системы, и воздействие повреждающих факторов в этот период (гипоксия, ишемия, инфекция) значительно увеличивают риск возникновения заболеваний нервной системы и психических расстройств у детей (Баранов А.А. Альбицкий В.Ю., 2018; А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева, 2019; Н.Н. Володин, И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова, 2020). Изучение гематологических показателей у новорожденных с СПОН имеет существенное значение для расширения современных представлений о механизмах развития и совершенствовании методов диагностики, лечения, прогнозирования исходов СПОН в педиатрии, что и послужило основанием для выполнения данной работы.

Цель исследования – разработка клинических и лабораторных (гематологических) маркеров прогнозирования степени тяжести, течения и исходов синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных для оптимизации ведения детей с данной патологией.

Задачи исследования

1. Провести анализ заболеваний матери, течения и осложнений беременности и родов, предрасполагающих к реализации синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей
2. Оценить особенности течения и исходы органических дисфункций у детей в зависимости от гестационного возраста, тяжести состояния и характера перинатальных заболеваний.
3. Определить клиническую значимость изменений показателей системы эритронов у новорожденных детей с формированием синдрома полиорганной недостаточности в зависимости от гестационного возраста, тяжести состояния и исхода синдрома полиорганной недостаточности, характера перинатальных заболеваний.
4. Изучить вклад этиологических факторов в тяжесть синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных, изучить показатели системы эритронов у новорожденных в зависимости от наиболее значимого этиологического фактора, обуславливающего тяжесть синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.
5. Определить прогностические критерии формирования, тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей на основании изучения клинико-лабораторных данных, шкал оценки тяжести состояния в неонатальном периоде.
6. Оценить состояние здоровья детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде с различной тяжестью синдрома полиорганной недостаточности.

Научная новизна

Впервые установлены особенности эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных с СПОН, в зависимости от срока гестации, этиологии, тяжести и исхода. Выявлены

нарушения морфофункционального состояния эритроцитов и активация эритроидного кроветворения у новорожденных при развитии СПОН в раннем неонатальном периоде вне зависимости от срока гестации. Показано, что тяжелые проявления СПОН у новорожденных сопровождаются более значительными нарушениями морфофункционального состояния эритроцитов и активацией эритропоэза, признаками функционирования стрессового эритропоэза, чем умеренные проявления СПОН, о чем свидетельствуют более выраженные макроцитоз, гиперхромия, анизоцитоз эритроцитов, увеличение индекса трансформации и коэффициента сферичности эритроцитов, изменение физико-химических свойств эритроцитарных мембран, высокая частота выявления нормобластов в периферической крови, увеличение фракции незрелых ретикулоцитов, активация и персистенция синтеза фетального гемоглобина. Выявлено увеличение индексов окисления диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов в плазме, свидетельствующее об увеличении интенсивности процессов перекисного окисления липидов, как при развитии СПОН, так и при нарастании тяжести СПОН у новорожденных, коррелирующее с изменениями физико-химических свойств эритроцитарных мембран.

Наиболее выраженные нарушения морфофункционального состояния эритроцитов и значительная активация стрессового эритропоэза, высокий уровень интенсивности перекисного окисления липидов в неонатальном периоде имеет место при развитии СПОН у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении – самая высокая частота выявления нормобластов в периферической крови, присутствие в периферической крови большого количества эритроцитов, обладающих высокой кислотной устойчивостью, увеличение количества эритроцитов с аномалиями формы, увеличенные значения индексов окисления диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов в плазме.

Установлено, что развитие сепсиса у новорожденных в раннем неонатальном периоде сопровождаются в большинстве случаев тяжелыми проявлениями СПОН, значительными нарушениями морфофункционального состояния эритроцитов, выраженной активацией эритроидного кроветворения. Показано, что нарушение морфофункционального состояния эритроцитов при развитии СПОН у новорожденных способствуют нарушению их газотранспортной функции, склонность к гемолизу эритроцитов с аномалиями формы способствует ухудшению оксигенации тканей, усилению интенсивности системного воспалительного ответа, оксидативного стресса, и формированию порочного круга, приводящего к прогрессированию СПОН у новорожденных.

Выявлено, что вне зависимости от срока гестации у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН активность эритроидного кроветворения в позднем неонатальном периоде снижается, а у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН высокая активность эритроидного кроветворения сохраняется в течение неонатального периода. Показано, что у новорожденных с летальным исходом в позднем неонатальном периоде имеет место значительное угнетение эритроидного кроветворения наряду с признаками функционирования

стрессового эритропоэза, о чем свидетельствует прогрессивное снижение уровня ретикулоцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, индекса продукции ретикулоцитов, высокая частота выявления нормобластов в периферической крови, высокие показатели анизоцитоза, персистенция синтеза фетального гемоглобина.

Предложено использовать оценку по шкале NEOMOD для выделения умеренных и тяжелых проявлений СПОН у новорожденных и прогнозирования риска неблагоприятного исхода. Определена прогностическая значимость оценки по шкале NEOMOD в совокупности с оценкой в неонатальном периоде уровня фетального гемоглобина, среднего объема эритроцитов, показателя разброса эритроцитов по объему, количества ретикулоцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, индекса продукции ретикулоцитов, количества нормобластов в периферической крови. Показано, что оценка показателей системы эритрона позволяет увеличить точность прогноза развития неблагоприятного исхода у новорожденных с СПОН.

Изучено состояние здоровья детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде с различной тяжестью СПОН, показано, что тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде ассоциируются с более высокой частотой психических расстройств и расстройств поведения, заболеваний нервной и эндокринной системы, органов пищеварения, низкими темпами физического и нервно-психического развития в дошкольном возрасте, высокой восприимчивостью к острым респираторным инфекциям.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении современных представлений о патогенезе СПОН у новорожденных. Оценка показателей системы эритрона в неонатальном периоде позволяет оценивать риск неблагоприятного исхода, индивидуализировать терапию, снижать вероятность развития неблагоприятного исхода при развитии СПОН у новорожденных. Выделение детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде в группу высокого риска формирования органического поражения центральной нервной системы позволит осуществлять лечебные и реабилитационные мероприятия в оптимальные сроки, обеспечивая максимально возможное восстановление нарушенных функций.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось применение общенаучных теоретико-эмпирических и специальных методов научного познания. Объект диссертационного исследования — новорожденные дети с СПОН, предмет диссертационного исследования — клинические и лабораторные (гематологические) маркеры синдрома полиорганной недостаточности в неонатальном периоде. В качестве специальных методов научного познания использованы методы клинического, лабораторного и инструментального обследования. В неонатальном периоде в зависимости от срока гестации, этиологии, тяжести, исхода СПОН у новорожденных определены показатели эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния

эритроцитов с использованием гематологических анализаторов, световой иммерсионной, люминесцентной и атомно-силовой микроскопии, определена кислотная устойчивость эритроцитов. Проведена оценка информативности и клинической значимости совокупности клинических данных, показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в качестве прогностических критериев. Изучено состояние здоровья детей дошкольного возраста, перенесших СПОН в неонатальном периоде.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Развитие синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных сопровождается нарушением морфофункционального состояния эритроцитов и активацией эритропоэза.
2. В позднем неонатальном периоде интенсивность эритроидного кроветворения у новорожденных с умеренными проявлениями синдрома полиорганной недостаточности снижается, а у новорожденных с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности активность эритроидного кроветворения сохраняется в течение всего неонатального периода. У новорожденных с летальным исходом в позднем неонатальном периоде имеет место выраженное снижение всех показателей эритроидного кроветворения, наряду с признаками функционирования стрессового эритропоэза.
3. Оценка показателей эритроидного кроветворения в совокупности с клиническими данными позволяет увеличить точность прогноза при развитии синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.
4. Выделение детей с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в раннем неонатальном периоде в группу высокого риска формирования органического поражения центральной нервной системы позволит осуществлять лечебные и реабилитационные мероприятия в оптимальные сроки, обеспечивая максимально возможное восстановление нарушенных функций.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений, использовании современных методов исследования и статистической обработки материала.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертации используются в работе отделений реанимации и интенсивной терапии Челябинской областной детской клинической больницы, отделении реанимации и патологии новорожденных клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, в учебном курсе для студентов, клинических ординаторов в разделе «Неонатология» на кафедре госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

XIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2010),

V Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество», (Москва, 2010),

VI Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2011),

VII Международной конференции «Фундаментальные проблемы оптики» (Санкт-Петербург, 2012),

IX Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2014),

Республиканской научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы» (Беларусь, Гродно, 2014; 2016),

II Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2016),

XVI Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2017),

XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018),

XIII Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество», (Москва, 2018),

XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 44 научных работы общим объемом 9,22 печатных листов, в том числе 24 публикации в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Личный вклад автора

Основной объем работ на всех этапах диссертации автором выполнен лично: анализ литературных источников и подготовка обзора литературы, постановка цели и формулирование задач исследования, построение программы исследования и выявление методов, позволяющих точно решить поставленные задачи, проведение клинического наблюдения и апробация разработанных систем, статистическая обработка полученных данных и их интерпретация.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 378 страницах, содержит 91 таблицу, 86 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 475 источников, из них 141 на русском и 334 на иностранном языке.

Этическая экспертиза

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Критические состояния у детей в различные возрастные периоды» (№ государственной регистрации 01201354258). Проведение исследования одобрено

локальным этическим комитетом ГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №12 от 15.12.2011 г.)

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Исследование проведено на базе Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ), отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИИТ) №1 и №2, педиатрического отделения для новорожденных детей.

В проспективное когортное исследование включено методом сплошной выборки 485 новорожденных детей, поступивших с января 2009 года по май 2011 года в отделения реанимации и интенсивной терапии ЧОДКБ. В исследование включены дети, родившиеся в учреждениях родовспоможения городов и районов Челябинской области, развитие критического состояния в неонатальном периоде у которых потребовало перевода в ОРИИТ ЧОДКБ. Учреждения родовспоможения, в которых родились дети, включенные в исследование, располагались в городских округах и муниципальных районах Челябинской области (всего 16 городских округов и 27 муниципальных районов). В исследовании выделено два основных этапа, I этап исследования содержит два раздела – IA и IB.

Схема этапов исследования представлена на рис. 1.

I этап исследования

Критерии соответствия на I этапе исследования:

Критерии включения новорожденных в исследование:

- 1) информированное согласие законных представителей новорожденного на использование в научных целях данных, полученных при клиническом, лабораторном, инструментальном обследовании новорожденного;
- 2) возраст новорожденного на момент поступления в отделения ОРИИТ ЧОДКБ от 0 до 7 суток жизни.

Критерии исключения новорожденных из исследования:

- 1) пребывание новорожденного в ЧОДКБ менее 48 часов;
- 2) фенотипические признаки у новорожденного хромосомных аномалий, подтвержденных кариотипированием.

Пребывание новорожденного в стационаре менее 48 часов послужило критерием исключения новорожденного из исследования в силу невозможности обеспечить полный объем обследования в срок менее 48 часов. Из исследования исключено 8 новорожденных с синдромом Дауна, 1 новорожденный с синдромом Эдвардса и 1 новорожденный с синдромом Патау, имевших на момент поступления в ЧОДКБ характерные фенотипические признаки хромосомных аномалий, которые были подтверждены кариотипированием, поскольку данные заболевания могли вносить вклад в исход. С целью анализа прогностической значимости шкал оценки тяжести состояния, используемых в неонатологии, включенные в исследование новорожденные оценивались по трем шкалам – SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD.

В первые 12 часов с момента поступления в ОРИИТ ЧОДКБ все включенные в исследование новорожденные (n=485) оценивались по шкале SNAPPE II (D.K. Richardson et al., 2001).

Включенные в исследование новорожденные со сроком гестации 32 недели и менее (n=190) в первые 12 часов с момента поступления в ОРИТ ЧОДКБ оценивались по шкале CRIB II, предназначенной для оценки тяжести состояний у новорожденных менее 32 недель (G. Parry et al, 2003).

Все включенные в исследование новорожденные (n=485) ежедневно с момента поступления оценивались по шкале NEOMOD (J. Janota et al., 2008), учитывались наихудшие показатели за прошедшие сутки. Шкала NEOMOD использовалась как инструмент оценки наличия и тяжести органических дисфункций, оценки тяжести СПОН в динамике у новорожденных. Наличие в раннем неонатальном периоде у включенных в исследование новорожденных дисфункции двух и более систем органов (наличие или отсутствие которых оценивалось по шкале NEOMOD (J. Janota et al., 2008), наличие двух и более клинических критериев синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), определялось как СПОН (n=429) (R.C. Vone et al., 1992; А.П. Зильбер, 2006). Наличие в раннем неонатальном периоде у включенных в исследование новорожденных дисфункции одной системы органов, наличие менее двух клинических критериев ССВО определялось как отсутствие СПОН (n=56). Умеренной дисфункцией системы органов считали оценку по шкале NEOMOD в 1 балл, тяжелой дисфункцией системы органов считали оценку по шкале NEOMOD в 2 балла (J. Janota et al., 2008). Умеренными проявлениями СПОН считали максимальную оценку по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 4 и менее баллов, тяжелыми проявлениями СПОН считали максимальную оценку по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 и более баллов (J. Janota et al., 2008).

В качестве клинических диагностических критериев ССВО у включенных в исследование новорожденных были использованы следующие критерии (B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph et al. 2005):

- частота сердечных сокращений менее 100 ударов в минуту или более 190 ударов в минуту;
- частота дыхания более 68 в минуту;
- температура тела менее 36°C или более 38,5°C
- общее количество лейкоцитов более $34 \times 10^9/\text{л}$.

Оценка клинических диагностических критериев ССВО у включенных в исследование новорожденных проводилась в состоянии покоя, в условиях термоадаптации, стабилизации витальных функций, в отсутствие гиповолемии, спустя не менее 30 минут после какого-либо вмешательства, связанного с диагностическими, лечебными мероприятиями, мероприятиями по уходу. Частота сердечных сокращений и частота дыхания в минуту оценивались повторно в течение не менее 30 минут, критериями ССВО считали стойкие, повторно зафиксированные в течение не менее 30 минут тахикардию, брадикардию, тахипноэ.

На всех включенных в исследование новорожденных заполнялась формализованная регистрационная карта анализа состояния новорожденного до, во время, и после транспортировки в ОРИТ ЧОДКБ, включающая данные антенатального анамнеза, объем мероприятий первичной неонатальной

реанимации, оценку по шкале Апгар, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, лечебные мероприятия, динамику состояния ребенка с рождения до момента поступления новорожденного в ОРИИТ ЧОДКБ, длительность транспортировки новорожденного от учреждения родовспоможения, где родился ребенок, до ОРИИТ ЧОДКБ, результаты оценки по шкалам SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD, результаты лабораторного и инструментального обследования, особенности проведенного лечения в ОРИИТ ЧОДКБ, исход.

На I этапе исследования дети находились под наблюдением с момента поступления в ОРИИТ ЧОДКБ до исчезновения органных дисфункций и выписки из стационара, либо до наступления летального исхода. Летальных исходов до выписки из стационара в группах новорожденных без СПОН (n=56) не было, в группе новорожденных с СПОН (n=429) летальность составила 18,9% (n=81).

II этап исследования

Критерии соответствия на II этапе исследования:

Критерии включения:

- 1) информированное согласие законных представителей ребенка на использование в научных целях данных, полученных при клиническом, лабораторном, инструментальном обследовании;
- 2) развитие СПОН в возрасте от 0 до 7 суток жизни;
- 3) возраст ребенка 6–7 лет на момент изучения состояния здоровья.

Критерии исключения:

- 1) пребывание ребенка в стационаре в неонатальном периоде менее 48 ч;
- 2) фенотипические признаки хромосомных аномалий, подтвержденных кариотипированием;
- 3) выявленные при обследовании врожденные пороки развития и наследственные заболевания;
- 4) начало посещения школы ребенком.

На II этапе исследования в 2017 году (в период с мая по июнь) изучено состояние здоровья у детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде – проведен анализ ежегодной заболеваемости, структуры и тяжести острых респираторных инфекций (ОРИ) с момента выписки детей из стационара до возраста на момент анализа, который составил 6-7 лет, изучено число случаев, структура, тяжесть хронических заболеваний, в том числе наличие инвалидности, проведена оценка физического и нервно-психического развития. Учреждения родовспоможения, в которых родились дети, включенные в исследование, располагались в 15 из 16 городских округов, и в 25 из 27 муниципальных районов Челябинской области. С сентября 2009 по май 2011 г. в ОРИИТ ЧОДКБ было госпитализировано 292 ребенка, которые соответствовали критериям включения и исключения на II этапе исследования. Летальный исход до выписки из стационара имел место в 48 (16,4%) случаях. Остальные дети (n=244) были выписаны под наблюдение педиатра по месту жительства. После выписки из стационара в 6 (2,5%) случаях из 244 было зафиксировано наступление летального исхода: 5 случаев в грудном и раннем возрасте (4 случая смерти по причине тяжелого перинатального поражения центральной нервной

системы, 1 случай – тяжелой бронхолегочной дисплазии) и 1 – в дошкольном возрасте (несчастный случай – отравление угарным газом). Кроме того, в исследование не включены 40 (16,8%) детей из 238: 13 (5,5%) по причине переезда за пределы Челябинской области, 27 (11,3%) – из-за отсутствия медицинской документации в медицинском учреждении по месту жительства детей. Таким образом, состояние здоровья изучено у 198 (83,2%) из 238 детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде. Из 198 детей тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде (оценка по шкале NEOMOD 5 и более баллов) имели место у 100 человек (основная группа), умеренные проявления СПОН (оценка по шкале NEOMOD 4 и менее баллов) – у 98 человек (группа сравнения).

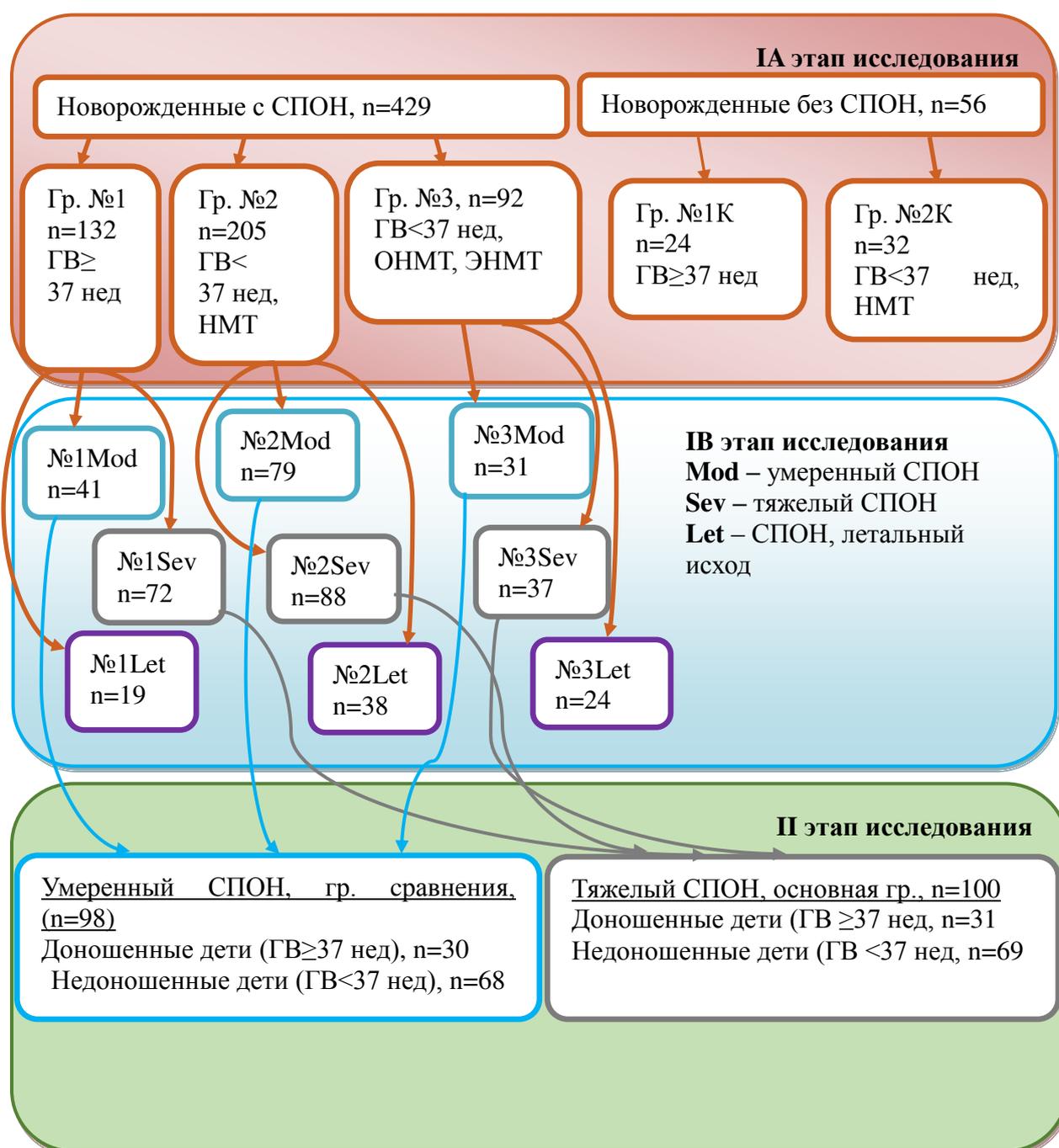


Рисунок 1 – Схема этапов исследования.

Методы исследования системы эритрона

Определение количества эритроцитов, Hb, Ht, MCV (mean cell volume), MCH (mean cell hemoglobin), MCHC (mean cell hemoglobin concentration), RDW, (red cell distribution width) проводилось на гематологическом анализаторе «Abacus DIATRON» (Австрия). Количество HbF определяли с использованием гемоксиметра «ABL 800 Flex» (Radiometer, Дания).

Исследование морфологии эритроцитов проводили с использованием световой иммерсионной микроскопии. Оценивали форму эритроцитов в окрашенных по Романовскому-Гимза мазках периферической крови. Количество эритроцитов дискоидной формы и эритроцитов с измененной формой выражали в процентах, расчет производился на основе анализа 200 эритроцитов (С. М. Льюис и др., 2009). Индекс трансформации (ИТ) эритроцитов рассчитывали как отношение количества эритроцитов с измененной формой к количеству дискоцитов (В.А. Лисовский и др., 1986). Выделяли количество эритроцитов с обратимо измененной формой и необратимо измененной формой (Г.И. Козинец, В.А. Макаров, 1997). Атомно-силовая микроскопия эритроцитов проведена на атомно-силовом микроскопе «SOLVER-PRO» (NT-MDT, Россия), получено трехмерное изображение эритроцитов, фиксированных на стекле, рассчитан коэффициент сферичности (K) как отношение толщины эритроцита в центре к толщине эритроцита на половине радиуса (Теория и практика микроскопии эритроцита. В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Е.А. Степовая и др., 2008). Получено среднее значение K для 30 эритроцитов в каждом образце.

Кислотная устойчивость эритроцитов (И.И. Гительзон, И.А. Терсков, 1959; Е.А. Кост, 1975) определена с использованием фотоэлектрокалориметра AP-101 (Япония). Для оценки аналитических характеристик метода определения кислотной устойчивости эритроцитов применяли правила внутрилабораторного контроля качества количественных исследований, содержащихся в Приказе МЗ РФ №45 от 07.02.2000 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». При анализе уровня HbF, эритроцитарных индексов, кислотной устойчивости эритроцитов новорожденные, получавшие трансфузию эритроцитарной массы, из анализа исключались.

Подсчет нормобластов осуществляли в мазке периферической крови, окрашенной по Романовскому-Гимза при анализе лейкоцитарной формулы, выражая количество нормобластов по отношению к 100 лейкоцитам.

Определение количества и степени зрелости ретикулоцитов проводилось на люминисцентном микроскопе «Nikon Eclipse E 200» (Япония). Определение количества и степени зрелости ретикулоцитов проводилось на люминисцентном микроскопе «Nikon Eclipse E 200» (Япония), рассчитана фракция незрелых ретикулоцитов и индекс продукции ретикулоцитов (Д.Ф. Шиффман, 2001; С. М. Льюис, Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009).

Для оценки интенсивности оксидативного стресса у новорожденных определяли показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме (И.А. Волчегорский, и соавт., 2000).

Методы оценки состояния здоровья детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде (II этап исследования)

Частоту ОРИ оценивали на основании данных, представленных в истории развития ребенка (форма №112/у). Учитывали случаи, структуру и тяжесть ОРИ, оценивали кратность ОРИ на каждый год жизни, соответствие критериям для включения в группу часто болеющих детей (ЧБД), рассчитывали инфекционный индекс (ИИ) как отношение кратности ОРИ за прошедший год к возрасту ребенка в годах (В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, 1986; М.Г. Романцов, И.Ю. Мельникова, И.В. Сарвилина, 2012).

Число случаев, структуру, тяжесть хронических заболеваний и наличие инвалидности оценивали на основании данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных данных, данных осмотра узкими специалистами, анализировали данные, представленные в истории развития ребенка (форма №112/у), карте профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего (форма №030-ПО/у-12). Выявленные хронические заболевания у детей группировали по классам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Измерение роста и веса проводилось по стандартной методике, для оценки уровня физического развития использована компьютерная программа, разработанная ВОЗ «AnthroPlus 2009». Анализировали рассчитанные программой ВОЗ «AnthroPlus 2009» показатели WAZ (Weight-for-Age Z-score, Z-оценка для массы тела и возраста), HAZ (Height-for-Age Z-score, Z-оценка для роста и возраста), BAZ (BMI-for-Age Z-score, Z-оценка для индекса массы тела и возраста).

Уровень нервно-психического развития оценивали на основании анализа данных, представленных в истории развития ребенка (форма №112/у), карте профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего (форма №030-ПО/у-12). Оценка наличия или отсутствия нарушений в психомоторной и эмоционально-вегетативной сферах, оценка интеллекта проводилась психоневрологом консультативной поликлиники ЧОДКБ. Когнитивные функции оценивались с использованием теста Векслера. Критерием легких когнитивных нарушений была суммарная оценка по тесту Векслера 80-89 единиц, критерием умеренных когнитивных нарушений – суммарная оценка по тесту Векслера 70-79 единиц. Основанием для заключения о задержке психомоторного развития было выявленное на основании анализа анамнеза, объективного осмотра, дополнительных методов исследования отставание в психомоторном развитии. Основанием для заключения о грубой задержке психомоторного развития были выявленные выраженные нарушения в формировании моторных навыков, выраженные нарушения в эмоционально-вегетативной сфере и в сфере интеллекта.

Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка материала проведена с использованием лицензионного пакета прикладных программ «STATISTICA – 8,0» (Stat Soft, США). В качестве

порогового уровня статистической значимости принято значение 0,05. Для анализа формы распределения группы признаков использован критерий Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в формате: Me (UQ-LQ) – медиана, верхний и нижний квартили (25-75 процентиля), медиана и 95% доверительный интервал (ДИ) для медианы. Для анализа количественных данных использованы непараметрические критерии Вилкоксона, Манна-Уитни, Фридмана, Краскелла-Уоллиса. Для анализа качественных данных использованы методы χ^2 , тест Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического метода Спирмена (О.Ю. Реброва, 2002). Для оценки прогностической значимости клинических и лабораторных данных проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic analysis) (В.В. Власов, 1988). Программное обеспечение «MedCalc» (MedCalc Software, Бельгия) было использовано для проведения ROC-анализа и логистической регрессии для определения вклада этиологических факторов в тяжесть СПОН.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика обследованных новорожденных (IА этап исследования)

В таблице 1 представлена характеристика основных группах новорожденных.

Таблица 1 – Характеристика основных групп новорожденных

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	132	205	92	
Девочки, абс/%	54/40,9	73/35,6	45/48,9	0,1
Мальчики, абс/%	78/59,1	132/64,4	47/51,1	
Масса при рождении, г	3205 [2890-3530]	2000 [1700-2250]	1215 [990-1380]	
Срок гестации, нед	38 [38-39]	32 [31-34]	29 [27-30]	
Возраст на момент поступления в ОриИТ, сут	2 [1-4]	2 [1-4]	3 [1-6]	0,03
Длительность транспортировки, часов	2 [1-3]	2 [1-3,5]	2 [1,5-3]	0,3
SNAPPE II, баллы	9 [0-19]	18 [18-23]	30 [18-53]	<0,001
NEOMOD, баллы	5 [4-6]	5 [4-6]	5 [4-6]	0,7
ЗВУР, абс/%	16/12,1	18/8,9	24/26,1	<0,001
Летальность, абс/%	19/14,4	38/18,5	24/26,1	0,1
n	-	106	84	
CRIB II, баллы		3 [1-4]	7 [4-9]	<0,001

Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – критерий χ^2 , анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, количественные данные представлены в формате Me [UQ-LQ]

Основные группы новорожденных (табл. 1) сопоставимы по тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде на основании оценки по шкале NEOMOD, продолжительности транспортировки из родильного дома до ОриИТ ЧОДКБ. Самая высокая летальность имеет место в группе новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении, статистически значимых различий по уровню летальности

в группах новорожденных нет. Статистически значимые различия по шкале SNAPPE II между группой №1 и №2 ($p=0,01$), между группой №1 и №3 ($p<0,001$), между группой №2 и №3 ($p=0,01$) связаны с увеличением количества баллов по шкале SNAPPE II по мере снижения массы тела при рождении. Различия в группах №2 и №3 по шкале CRIB II ($p<0,001$) также связаны с увеличением количества баллов по шкале по мере снижения срока гестации и массы тела при рождении. Парное сравнение групп новорожденных по возрасту на момент поступления в ОРИТ выявило различия между группами №1 и №3 ($p=0,01$), между группами №2 и №3 ($p=0,048$), различия между группами №1 и №2 статистически не значимы ($p=0,3$), тест Манна-Уитни. Новорожденные группы №3 поступали в ОРИТ в целом на 1-2 суток позднее, чем новорожденные групп №1 и №2. Различия по частоте ЗВУР в группах №1 и №2 ($p=0,4$) статистически не значимы, имеют место различия по частоте ЗВУР между группами №1 и №3 ($p=0,01$), между группами №2 и №3 ($p<0,001$), тест Фишера, что связано с критериями для отбора в группу №3, куда вошли новорожденные с ОНМТ и ЭНМТ вне зависимости от срока гестации.

В таблицах 2-3 представлена характеристика доношенных новорожденных в основной группе №1 и группе №1К, в основной группе №2 и группе №2К, скорректированных по сроку гестации (из основной группы исключены новорожденные со сроком гестации менее 34 недель, что позволило сопоставить группы по сроку гестации и массе тела при рождении).

Таблица 2 – Характеристика доношенных новорожденных в группах

Показатели	Группа №1, n=132	Группа №1К, n=24	p
Девочки, абс/%	54/40,9	10/42	0,9
Мальчики, абс/%	78/59,1	24/58	
Масса тела при рождении, г	3205 [2890-3530]	3110 [2905-3490]	0,8
Срок гестации, нед	38 [38-39]	38 [38-39]	0,2
Возраст на момент поступления в ОриИТ, сут	2 [1-4]	4 [2-5]	0,06
Длительность транспортировки, часов	2 [1-3]	2 [1-2,5]	0,3
SNAPPE II, баллы	9 [0-19]	0 [0-6]	<0,001
NEOMOD, баллы	5 [4-6]	2 [1-2]	<0,001
Примечание: анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, количественные данные представлены в формате Me [UQ-LQ]			

Таблица 3 – Характеристика недоношенных новорожденных в группах

Показатели	Группа №2	Группа №2К	p
n	72	32	
Девочки, абс/%	23/32	14/44	0,3
Мальчики, абс/%	49/68	18/56	
Масса тела при рождении, г	2300 [2150-2590]	2430 [2230-2655]	0,2

Срок гестации, нед	35 [34-35]	35 [34-35]	0,8
Возраст на момент поступления в ОРИТ, сут	3 [1-5]	2 [2-4]	0,5
Длительность транспортировки, часов	2 [1-3]	2 [1-2,5]	0,3
SNAPPE II, баллы	18 [0-19]	0 [0-6]	<0,001
NEOMOD, баллы	5 [4-6]	1 [1-2]	<0,001
Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, количественные данные в формате Me [UQ-LQ]			

Группы сопоставимы по полу, ГВ, МТ, возрасту на момент поступления в ОРИТ и длительности транспортировки (табл. 3, 4), имеют место различия по тяжести состояния в раннем неонатальном периоде.

Перинатальный анамнез новорожденных с СПОН был часто отягощен. Среди матерей новорожденных с СПОН имела место более высокая частота курения и чаще встречалось отсутствие наблюдения по беременности в женской консультации в сравнении с матерями новорожденных, СПОН у которых не развился. У матерей недоношенных новорожденных с СПОН беременность чаще осложнялась преэклампсией, нарушением маточно-плацентарного кровообращения, кольпитом. Недоношенные новорожденные с СПОН чаще рождались путем экстренных оперативных родов, наиболее частым показанием для оперативного родоразрешения была преждевременная отслойка плаценты, НМПК IIА-III степени, острая внутриутробная гипоксия плода. Самая низкая оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте после рождения, выраженный ацидоз в пуповинной крови, хориоамнионит по данным патоморфологического исследования плаценты имели место у новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

Дисфункция системы органов дыхания была единственной органной дисфункцией у новорожденных контрольных групп №1К и №2К и имела место в 100% случаев. В качестве основного клинического диагноза у всех новорожденных групп контроля (n=56) был установлен «респираторный дистресс синдром» (РДС), диагноз «церебральная ишемия I степени» имел место у 21(38%) новорожденных из 56, «церебральная ишемия II степени» у 35 (62%) новорожденных. У всех новорожденных групп контроля на фоне проводимого лечения клинические проявления РДС были купированы в раннем неонатальном периоде, в позднем неонатальном периоде новорожденные в удовлетворительном состоянии были выписаны под наблюдение участкового педиатра по месту жительства. Самыми частыми органными дисфункциями в основных группах новорожденных были дисфункции системы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Тяжелая дисфункция ЦНС и системы кислотно-основного баланса чаще имела место у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

Характеристика обследованных новорожденных (IIВ этап исследования)

В таблицах 4-6 представлены данные по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, оценке по шкале NEOMOD у новорожденных основных групп в

подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН. Новорожденные в подгруппах сопоставимы по полу, ГВ, МТ при рождении, частоте ЗВУР. Имеют место различия по тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде в зависимости от исхода. Попарное сравнение в подгруппах по данным параметрам выявило различия между подгруппами Mod и Sev, Mod и Let ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни), различий между подгруппами Sev и Let нет ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни), большинство новорожденных с летальным исходом имели тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде.

Таблица 4 – Характеристика доношенных новорожденных в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН

Показатели	Подгруппа №1 Mod, n=41	Подгруппа №1 Sev, n=72	Подгруппа №1 Let, n=19	p
Девочки, абс	27	17	10	0,5
Мальчики, абс	45	24	9	
МТ, г	3280 [3050-3570]	3190 [2890-3470]	2970 [2660-3550]	0,1
ГВ, нед	38 [38-39]	38 [38-39]	38 [38-39]	0,6
ЗВУР, абс	4	9	3	0,8
NEOMOD, баллы	4 [4-4]	5 [5-6]	5 [5-6]	<0,001
Примечание: МТ – масса тела при рождении, ГВ – гестационный возраст, анализ качественных данных – критерий χ^2 , анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, количественные данные представлены в формате Me [UQ-LQ]				

Таблица 5 – Характеристика недоношенных новорожденных с низкой МТ при рождении в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН

Показатели	Подгруппа №2 Mod, n=79	Подгруппа №2 Sev, n=88	Подгруппа №2 Let, n=38	p
Девочки, абс	31	30	12	0,7
Мальчики, абс	48	58	26	
МТ, г	2000 [1700-2368]	1905 [1700-2270]	1870 [1620-2180]	0,2
ГВ, нед	33 [32-35]	32 [31-34]	32 [31-34]	0,1
ЗВУР, абс	9	5	4	0,4
NEOMOD, баллы	4 [3-4]	6 [5-8]	6 [5-7]	<0,001
Примечание: МТ – масса тела при рождении, ГВ – гестационный возраст, анализ качественных данных – критерий χ^2 , анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, количественные данные представлены в формате Me [UQ-LQ]				

Таблица 6 – Характеристика недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН

Показатели	Подгруппа №3 Mod, n=31	Подгруппа №3 Sev, n=37	Подгруппа №3 Let, n=24	p
Девочки, абс	15	21	9	0,2
Мальчики, абс	16	16	15	
МТ, г	1300 [990-1380]	1250 [1100-1390]	1145 [980-1315]	0,3
ГВ, нед	31 [27-30]	30 [28-30]	28 [27-30]	0,2

ЗВУР, абс	7	11	6	0,8
NEOMOD, баллы	4 [4-4]	5 [5-7]	6 [5-7]	<0,001
Примечание: МТ – масса тела при рождении, ГВ – гестационный возраст, анализ качественных данных – критерий χ^2 , анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, количественные данные представлены в формате Me [UQ-LQ]				

У новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом вне зависимости от ГВ и МТ при рождении частота хориоамнионита при патоморфологическом исследовании плаценты была выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. Новорожденные в подгруппах вне зависимости от ГВ и МТ при рождении были сопоставимы по частоте оперативного вмешательства в раннем неонатальном периоде. Частота раннего неонатального сепсиса вне зависимости от ГВ и МТ при рождении была выше в подгруппах новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН.

Доношенные новорожденные с СПОН не имели различий в оценке по шкале Апгар, частоте ВУИ в зависимости от тяжести и исхода СПОН. Частота постнатальной пневмонии и позднего неонатального сепсиса была выше среди новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Длительность органических дисфункций и объем интенсивной терапии были значительно выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Неонатальный сепсис и врожденные пороки развития были наиболее частой первоначальной причиной летального исхода.

Среди недоношенных новорожденных с НМТ при рождении низкая оценка по шкале Апгар и выраженный ацидоз в пуповинной крови чаще имели место у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом, частота позднего неонатального сепсиса, врожденной и постнатальной пневмонии была выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом, частота ВУИ была выше у новорожденных с летальным исходом. Длительность органических дисфункций и объем интенсивной терапии были значительно выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Частота тяжелых ВЖК и ПВЛ была значительно выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Респираторный дистресс синдром и внутриутробная инфекция были наиболее часто указаны в структуре патологоанатомического диагноза в качестве первоначальной причины летального исхода.

Среди недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении оценка по шкале Апгар на 5 минуте после рождения была ниже у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом, различий по частоте ВУИ и позднего неонатального сепсиса в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН не получено, постнатальная пневмония чаще имела место у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом. Тяжелые ВЖК и ПВЛ чаще имели место у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом, длительность респираторной и инотропной поддержки были выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Респираторный дистресс синдром и бронхолегочная дисплазия были наиболее

часто указаны в структуре патологоанатомического диагноза в качестве первоначальной причины летального исхода.

Медиана срока наступления летального исхода в группе №1 составила 22 [UQ14-LQ39] суток, в группе №2 – 16 [UQ9-LQ28] суток, в группе №3 – 14 [UQ10-LQ31] суток, статистически значимых различий по времени наступления летального исхода в группах новорожденных не получено (тест Краскелла-Уоллиса, $p=0,2$).

Показатели системы эритрона у новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия синдрома полиорганной недостаточности

В таблицах 7-8 представлены показатели системы эритрона в группах №1 и №1К, №2 и №2К на 7-е сутки жизни.

Таблица 7 – Показатели системы эритрона у доношенных новорожденных

Показатели	Группа №1	Группа №1К	p
n	131	24	
Hb, г/л	148 [133-163]	159 [153-172]	<0,001
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,3 [3,8-4,8]	4,6 [4,5-5,1]	<0,001
Ht, %	45,6 [40,5-50,6]	49,1 [45,2-52,3]	0,03
n	120	24	
HbF, %	79 [74-87]	68 [63-73]	<0,001
MCV, фл	108 [106-114]	102 [106-100]	<0,001
MCH, пг	39 [35-40]	33 [32-34]	<0,001
MCHC, г/л	345 [335-347]	350 [328-350]	0,1
RDW, %	17,2 (14,1-19,2)	13,5 [12,4-14,2]	<0,001
Примечание: анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]			

Таблица 8 – Показатели системы эритрона у недоношенных новорожденных

Показатели	Группа №2	Группа №2К	p
n	70	32	
Hb, г/л	143 [130-161]	152 [146-163]	0,02
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,1 [3,5-4,8]	4,5 [4,2-4,7]	0,01
Ht, %	45,4 [37,5-51,8]	48,4 [44,2-51,5]	0,03
n	67	32	
HbF, %	91 [88-95]	84 [77-88]	<0,001
MCV, фл	110 [107-112]	104 [102-106]	<0,001
MCH, пг	40 [36-42]	34 [33-36]	<0,001
MCHC, г/л	351 [342-348]	348 [337-351]	0,1
RDW, %	16,8 [14,5-19,4]	14,9 [12,3-15,8]	0,006
Примечание: анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]			

На 7-е сутки жизни (табл. 7-8) в основных группах новорожденных уровень Hb, Ht, эритроцитов ниже, чем в группах контроля, имеют место различия в уровне HbF, эритроцитарных индексах. Повышение уровня HbF описано при снижении кислородного обеспечения тканей (N.R. Villela et al., 2008). В условиях гипоксемии HbF облегчает газообмен, так как способствует расширению сосудов микроциркуляторного русла увеличивая биодоступность оксида азота (T. Dasgupta et al., 2010). Активация эритроидного кроветворения характеризуется увеличением

количества эритроцитов, содержащих HbF (Amoyal, E. Fibach, 2007; D.H. Mailliet et al, 2008; R. Kar et al, 2008). Показатель MCV количественно характеризует наличие макроцитоза, а MCH – гиперхромии эритроцитов. Для новорожденных характерен макроцитоз и гиперхромия, являющиеся признаками ускоренного эритропоэза, так как при ускоренном эритропоэзе в периферический кровоток поступают незрелые эритроциты, имеющие более высокие показатели MCV и MCH (M. Ervasti et al, 2007; M. Buttarello, M. Plebani, 2008; E. Mäkelä et al, 2008; M. Masoni et al, 2010 Mar). В нашем исследовании получены данные о более значительном ускорении эритроидного кроветворения у новорожденных с СПОН. Ускорение эритропоэза описано при активации СВО (B. Erey, et al, 1999; A.T. Dulay et al, 2008; R. Romero et al, 2011), являющегося основным патогенетическим фактором СПОН. Показатель RDW количественно характеризует степень анизоцитоза (Льюис С. М., Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009). Увеличение показателя RDW свидетельствует об увеличении гетерогенности популяции эритроцитов, свидетельствующее о напряжении эритропоэза (K.V. Patel et al, 2010).

В таблицах 9-10 представлен анализ морфологии эритроцитов с использованием световой иммерсионной и атомно-силовой микроскопии у новорожденных основных групп и групп контроля на 7-е сутки жизни.

Таблица 9 – Анализ морфологии эритроцитов у доношенных новорожденных

Показатели	Группа №1	Группа №1К	p
n	37	24	
Дискоциты, %	58 [47-64]	94 [93-96]	<0,001
ИТ	0,7 [0,6-1,1]	0,1 [0,1-0,2]	<0,001
ОИФ Эр, %	28 [22-36]	3 [3-5]	<0,001
НИФ Эр, %	14 [10-15]	2 [2-3]	<0,001
n	10	10	
K	0,94 [0,90-0,96]	0,76 [0,75-0,77]	0,001
Примечание: ОИФ Эр – обратимо измененные формы эритроцитов, НИФ Эр – необратимо измененные формы эритроцитов, анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]			

Таблица 10 – Анализ морфологии эритроцитов у недоношенных новорожденных

Показатели	Группа №2	Группа №2К	p
n	33	32	
Дискоциты, %	64 [55-76]	88 [87-90]	<0,001
ИТ	0,6 [0,3-0,8]	0,2 [0,1-0,2]	<0,001
ОИФ Эр, %	27 [19-34]	8 [6-11]	<0,001
НИФ Эр, %	14 [10-16]	4 [2-5]	<0,001
n	10	10	
K	0,94 [0,92-0,95]	0,78 [0,75-0,78]	0,001
Примечание: ОИФ Эр – обратимо измененные формы эритроцитов, НИФ Эр – необратимо измененные формы эритроцитов, анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]			

Количество дискоцитов у новорожденных с СПОН (табл. 9-10) ниже, а количество эритроцитов с измененной формой, ИТ, K выше, чем у новорожденных группы контроля. ИТ и K являются интегральными показателями,

характеризующими газотранспортную функцию эритроцитов (Лисовский и др., 1986; В.В. Новицкий и др., 2008). Увеличение ИТ эритроцитов свидетельствует об увеличении в периферической крови эритроцитов с аномальной формой, увеличение K свидетельствует о приближении формы эритроцитов к сферической. Эритроциты с аномальной формой в меньшей степени способны к деформируемости и адекватному газообмену (Зинчук, В.В., 2001). Нарушение газотранспортной функции эритроцитов способствует развитию тканевой гипоксии и усилению активации СВО и оксидативного стресса. На наличие тканевой гипоксии у новорожденных основных групп указывает более высокий уровень лактата. Так, уровень лактата в плазме крови у новорожденных группы №1 ($n=131$) составил 2,4 [1,9-3,8] ммоль/л, а в группе №1К ($n=24$) – 1,3 [0,7-1,9] ммоль/л ($p<0,001$), в группе №2 ($n=70$) уровень лактата составил 2,3 [1,8-4], ммоль/л, а в группе №2К ($n=32$) – 21,4 [0,6-2,3] ммоль/л ($p<0,001$), тест Манна-Уитни. Изменения формы эритроцитов связывают с воздействием на мембрану эритроцита оксидативного стресса (Льюис С.М., и др. 2009), являющегося одним из звеньев патогенеза СПОН (Ware L.B., et al, 2011). Эритроциты с аномалиями формы, разрушаясь в сосудах микроциркуляторного русла, становятся источником свободного железа, которое является активным окислителем, что способствует дальнейшему усилению активности оксидативного стресса (Ю.П. Орлов и др., 2012; Signorini C., et al, 2008; K. Saukkonen et al, 2010). При развитии СПОН у новорожденных можно предполагать формирование порочного круга, связанного с вовлечением системы эритрона в патогенез СПОН с последующим нарушением газотранспортной функции эритроцитов, нарушением микроциркуляции, возникновением тканевой гипоксии, усилением активации оксидативного стресса, СВО, и нарастанием тяжести СПОН.

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), индексы окисления (и.о.) в плазме у новорожденных основных и контрольных групп на 7-е сутки жизни показаны в таблицах 11-12.

Таблица 11 – Показатели ПОЛ у доношенных новорожденных

Показатели, и.о.	Группа №1, $n=25$	Группа №1К, $n=20$	p
Диеновые конъюгаты (E232/220)			
гептановая фаза	0,62 [0,54-0,82]	0,38 [0,32-0,42]	<0,001
изопропанольная фаза	0,66 [0,63-0,85]	0,43 [0,36-0,55]	<0,001
Кетодиены, сопряженные триены (E278/220)			
гептановая фаза	0,25 [0,18-0,38]	0,14 [0,12-0,21]	<0,001
изопропанольная фаза	0,49 [0,37-0,69]	0,22 [0,16-0,36]	<0,001
Примечание: анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]			

Таблица 12 – Показатели ПОЛ у недоношенных новорожденных

Показатели, и.о.	Группа №2, $n=22$	Группа №2К, $n=20$	p
Диеновые конъюгаты (E232/220)			
гептановая фаза	0,65 [0,57-0,84]	0,40 [0,33-0,44]	<0,001
изопропанольная фаза	0,68 [0,62-0,88]	0,44 [0,37-0,58]	<0,001
Кетодиены, сопряженные			

триены (E278/220)			
гептановая фаза	0,26 [0,18-0,40]	0,16 [0,14-0,22]	<0,001
изопропанольная фаза	0,49 [0,38-0,70]	0,24 [0,15-0,38]	<0,001
Примечание: анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]			

Уровень показателей ПОЛ в основных группах новорожденных (табл. 11-12) выше, чем в группах контроля, что указывает на высокую интенсивность ПОЛ у новорожденных с СПОН.

Данные анализа показателей кислотной устойчивости эритроцитов (КУЭ) у новорожденных основных и контрольных групп на 7-е сутки жизни представлены в таблицах 13-14.

Таблица 13 – Показатели кислотной устойчивости эритроцитов у доношенных новорожденных

Показатели	Группа №1	Группа №1К	p
n	33	24	
ОВГ, мин	15 [12,5-17,0]	10,5 [10,0-12,0]	<0,001
СМСГ, мин	7,5 [6,5-9,0]	5,5 [5,5-6,0]	<0,001
УМГ, %	14,9 [14,4-17,5]	24,5 [17,7-28,5]	<0,001
ВСЭ, %	5,3 [1,0-7,8]	0,6 [0-1,9]	<0,001
Примечание: анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]			

Таблица 14 – Показатели кислотной устойчивости эритроцитов у недоношенных новорожденных

Показатели	Группа №2	Группа №2К	p
n	34	32	
ОВГ, мин	13,5 [12,0-16,0]	12,0 [10,0-14,0]	0,005
СМСГ, мин	7,5 [6,5-8,0]	5,5 [5,5-6,0]	<0,001
УМГ, %	16 [14,8-17,9]	23,9 [18,6-29,2]	0,001
ВСЭ, %	4,2 [1,5-8,3]	1,1 [0,0-2,3]	<0,001
Примечание: анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]			

Получены различия в показателях КУЭ у новорожденных основных групп и групп контроля (табл. 13-14). Увеличение ОВГ и количества ВСЭ свидетельствует о присутствии в периферической крови эритроцитов с высокой кислотной стойкостью, характерной для незрелых форм эритроцитов и свидетельствующих об ускорении эритропоэза (Воробьев И.А., 2002). Увеличение времени наступления СМСГ свидетельствует об аномальной кислотной стойкости основной массы эритроцитов, циркулирующей в периферической крови, что может быть связано с воздействием на мембрану эритроцита оксидативного стресса и ее уплотнением, изменением физико-химических свойств мембраны эритроцитов. В нашем исследовании получены статистически значимые положительные корреляционные связи средней силы (коэффициент Спирмена 0,52, $p=0,001$) показателя СМСГ и уровня диеновых конъюгатов в изопропанольной фазе и показателя СМСГ и индекса трансформации эритроцитов (коэффициент Спирмена 0,68, $p<0,001$). Низкие значения показателя УМГ у новорожденных основных групп указывает на более выраженную гетерогенность популяций эритроцитов. В таблицах 14-15 представлен анализ показателей

эритроидного кроветворения на 7-е сутки жизни у новорожденных основных и контрольных групп.

Таблица 14 – Показатели эритроидного кроветворения у доношенных новорожденных

Показатели	Группа №1	Группа №1К	p
n	131	24	
Количество НБ/100 Л	1 [0-2]	0 [0-0]	p<0,001
n	40	24	
Rt общ, %	5,4 [4,0-6,2]	1,8 [1,3-2,2]	p<0,001
Rt общ, ×10 ⁹ /л	205 [150-280]	113 [90-144]	p<0,001
IFR, %	22,2 [14,3-24,5]	11,4 [9,1-13,6]	p<0,001
RPI	4 [2,0-3,8]	2,2 [2,1-2,3]	0,02
Примечание: анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]			

Таблица 15 – Показатели эритроидного кроветворения у недоношенных новорожденных

Показатели	Группа №2	Группа №2К	p
n	70	32	
Количество НБ/100 Л	1 [0-2]	0 [0-0]	p<0,001
n	33	32	p<0,001
Rt общ, %	4,3 [3,1-5,9]	2,2 [0,9-3,8]	p<0,001
Rt общ, ×10 ⁹ /л	172 [115-277]	127 [77-172]	0,01
IFR, %	23,1 [17,3-30,8]	10,3 [8,5-11,5]	p<0,001
RPI	3,1 [1,8-4,7]	2,1 [1,3-2,7]	0,03
Примечание: анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]			

Полученные данные (табл. 14-15) указывают на активацию эритроидного кроветворения у новорожденных с СПОН, соотносятся с данными анализа эритроцитарных индексов и кислотной устойчивости эритроцитов, также свидетельствующими об ускорении эритроидного кроветворения.

Показатели системы эритрона у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности в зависимости от срока гестации

Анализ показателей системы эритрона у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации выявил увеличение уровня НбF со снижением срока гестации. Зависимости степени макроцитоза, гиперхромии, анизоцитоза эритроцитов у новорожденных с СПОН от срока гестации, имеющей место в физиологических условиях, не выявлено, что, вероятно, связано со значительными изменениями эритроидного кроветворения и морфологических характеристик эритроцитов. Количество эритроцитов с необратимо измененной формой, уровень оксидативного стресса, количество высокостойких эритроцитов, количество нормобластов, были самыми высокими в группе новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

Показатели системы эритрона у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН

На рисунках 2-3 представлена динамика показателей MCV и RDW в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении

(основная группа №2) в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН (Mod – умеренные проявления СПОН в раннем неонатальном периоде, Sev – тяжелые проявления СПОН, Let – новорожденные с летальным исходом).

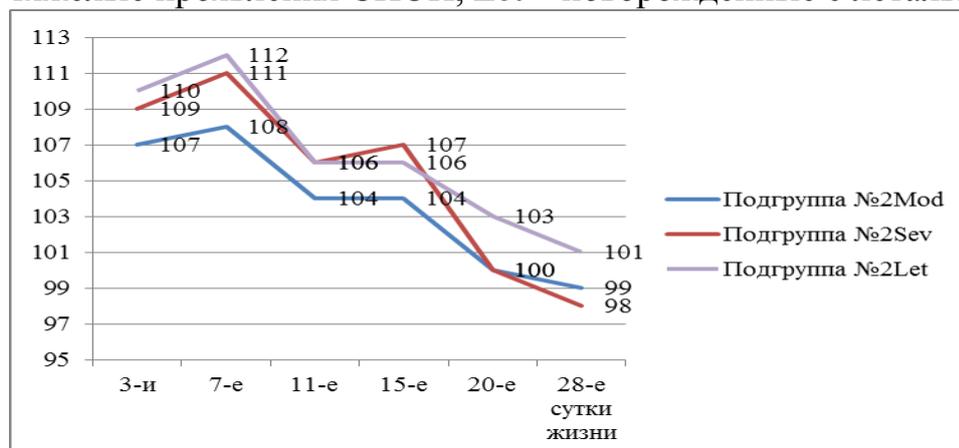


Рисунок 2 – Динамика показателя MCV (фл) у недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

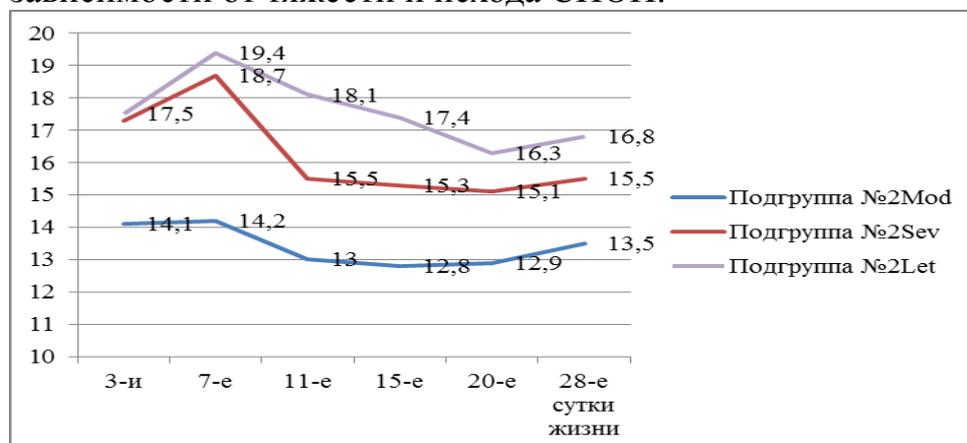


Рисунок 3 – Динамика показателя RDW (%) у недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Показатели MCV (рис. 2) ниже в подгруппе новорожденных №2Mod в сравнении с подгруппами №2Sev и №2Let ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни) на 3-и и 7-е сутки жизни. Различий в подгруппах по показателю MCV на 11-е, 15-е, 20-е, 28-е сутки жизни нет ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни). Показатель RDW (рис. 3) с 3-х по 28-е сутки выше у новорожденных подгрупп №2Sev и №2Let в сравнении с подгруппой №1Mod ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни), что свидетельствует о более высокой гетерогенности популяции эритроцитов в подгруппах №2Sev и №2Let и более значительной напряженности эритропоэза. У новорожденных с исчезновением органических дисфункций показатель RDW в динамике снижается на 11-е и 15-е сутки, а на 20-е и 28-е сутки имеет место некоторое повышение показателя RDW ($p < 0,05$, тест Вилкоксона) что связано с увеличением частоты анемии у недоношенных новорожденных к концу неонатального периода.

На рисунках 4-5 представлена динамика изменений в неонатальном периоде уровня HbF и частота выявления нормобластов (НБ) в периферической крови у недоношенных новорожденных в подгруппах.

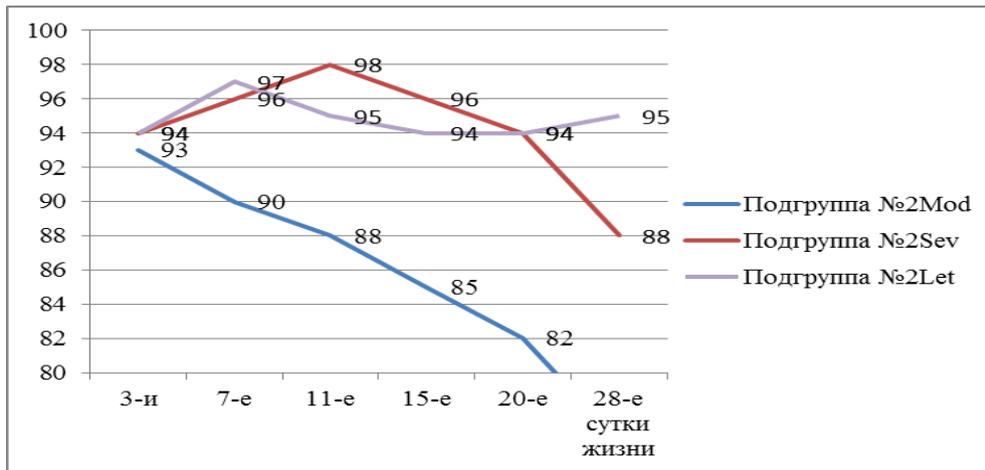


Рисунок 4 – Уровень HbF (%) в подгруппах недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

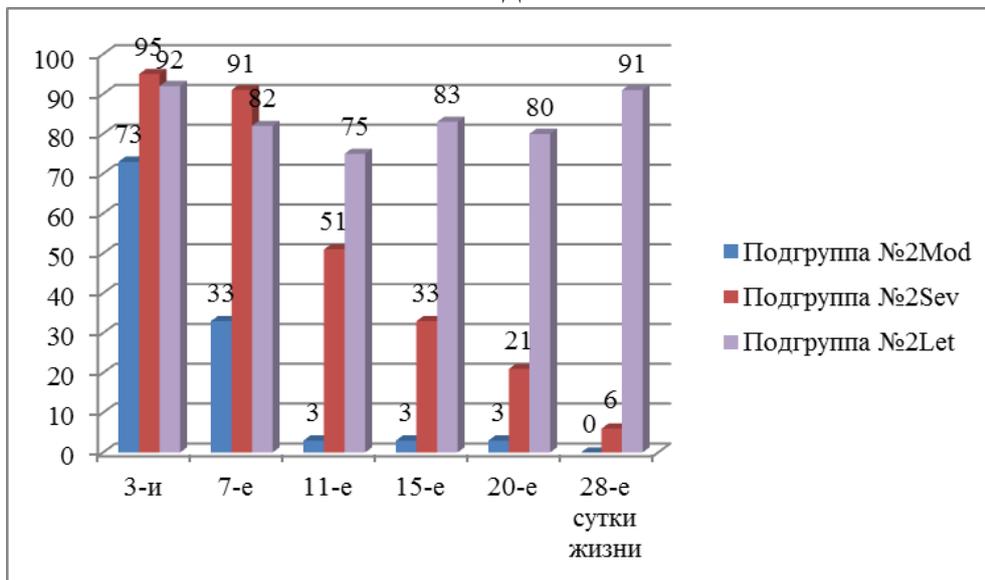


Рисунок 5 – Частота (%) выявления НБ в периферической крови у недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Уровень HbF (рис. 4) у новорожденных в подгруппе №2Mod в динамике снижается ($p < 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона), а в подгруппе №2Sev и №2Let с 3-х на 7-е сутки жизни имеет место повышение уровня HbF ($p < 0,05$, тест Вилкоксона), в подгруппе №2Mod уровень HbF с 7-х по 28-е сутки жизни ниже, чем у новорожденных в подгруппе №2Sev и №2Let ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни). В подгруппе №2Let уровень HbF в динамике не изменяется, в то время как у новорожденных подгруппы №2Sev и №2Mod снижается к концу неонатального периода ($p < 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона). У новорожденных с умеренными проявлениями СПОН частота выявления НБ (рис. 5) с 3-их по 20-е сутки жизни была ниже, чем у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом ($p < 0,05$ критерий χ^2 , двухсторонний тест Фишера). У новорожденных с исчезновением органических дисфункций (подгруппа №2Mod и №2Sev) различий по частоте выявления НБ на 28-е сутки нет ($p > 0,05$, двухсторонний тест Фишера). У новорожденных подгруппы №2Sev и №2Let с 3-х по 7-е сутки различий по частоте выявления НБ в периферической крови нет ($p > 0,05$, двухсторонний тест Фишера), с 11-х по 28-е сутки жизни частота

выявления НБ выше в подгруппе №2Let ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера).

Анализ показателей системы эритрона в подгруппах №1Mod, №1Sev, №1Let (основная группа №1, доношенные новорожденные с СПОН), и №3Mod, №3Sev, №3Let (основная группа №3, недоношенные новорожденные с ОНМТ, ЭНМТ при рождении) выявил схожие изменения в системе эритрона в неонатальном периоде.

Анализ показателей эритроидного кроветворения в динамике выявил некоторые особенности у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН вне зависимости от ГВ и МТ при рождении в позднем неонатальном периоде – у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН показатели эритроидного кроветворения снижались, в то время как у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН напряженность эритропоэза сохранялась в течение всего неонатального периода, у новорожденных с летальным исходом в позднем неонатальном периоде имело место выраженное снижение всех показателей эритроидного кроветворения, при высокой частоте выявления НБ в периферической крови. На рис. 6 представлена динамика изменений фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН. При анализе мазков периферической крови новорожденных с СПОН мы неоднократно выявляли гемофагоцитирующие макрофаги (рис. 7). Выявление гемофагоцитирующих макрофагов в периферической крови новорожденных ассоциировалось с тяжелыми проявлениями СПОН, наличием неонатального сепсиса и летальным исходом. Выявление гемофагоцитирующих макрофагов в периферической крови у пациентов с активацией системного воспалительного ответа описано другими авторами (К. Kuwata et al, 2006).

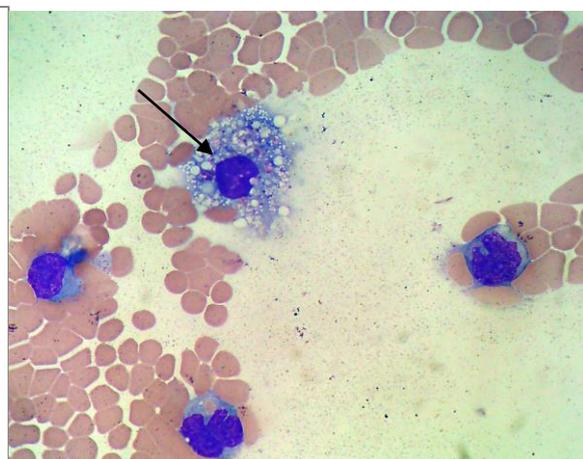
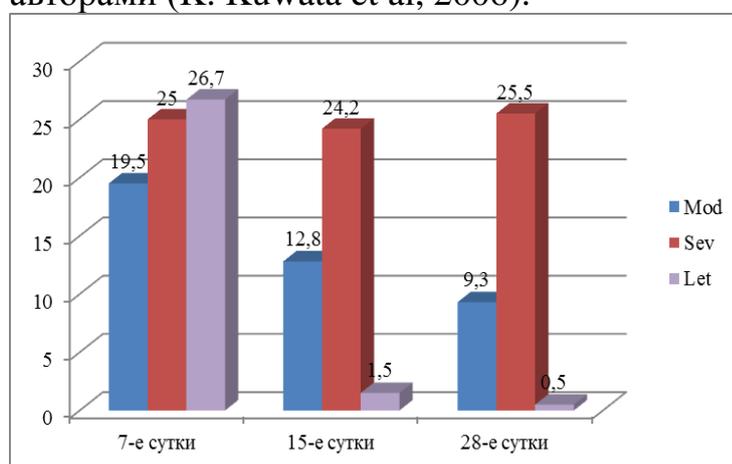


Рисунок 6 – Динамика изменения IRF в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Рисунок 7 – Микрофотография мазка периферической крови новорожденного Д., 8-е сутки жизни, ГВ 34 нед., подгруппа №2 Let, $\times 1000$ МИ, окраска по Романовскому-Гимза. Стрелкой показан макрофаг, фагоцитирующий тромбоциты.

Вклад этиологических факторов в тяжесть СПОН у новорожденных

В таблице 16 представлены значения коэффициентов 4-факторной логистической модели прогнозирования тяжелых проявлений СПОН у новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса, оперативного вмешательства, асфиксии при рождении, респираторного дистресс синдрома.

Таблица 16 – Значения коэффициентов 4-факторной логистической модели прогнозирования тяжелых проявлений СПОН у новорожденных (n=429)

Показатели	Коэффициент регрессии $b \pm m$	ОШ [95%ДИ]	Оценка значимости p
Сепсис	2,295 ± 0,5867	9,92 [3,14 - 31,33]	<0,001
Оперативное вмешательство	0,428 ± 0,3504	1,53 [0,77 - 3,05]	0,222
Респираторный дистресс синдром	-0,518 ± 0,3184	0,60 [0,32 - 1,11]	0,104
Асфиксия	0,467 ± 0,2372	1,60 [1,00 - 2,54]	0,049
Constant	0,299		
Модель полностью: $\chi^2 = 56,19$; $df=4$; $P<0,0001$			
Примечание: m – ошибка средней, ОШ – отношения шансов, ДИ – доверительный интервал			

Как показано в таблице 16, наиболее значимым этиологическим фактором, обуславливающим тяжелые проявления СПОН у новорожденных в раннем неонатальном периоде, был сепсис. Такие этиологические факторы СПОН у обследованных новорожденных, как оперативное вмешательство по поводу врожденных пороков развития в раннем неонатальном периоде и респираторный дистресс синдром не имели статистически значимых различий в зависимости от вероятности развития тяжелых или умеренных проявлений СПОН. Асфиксия при рождении с невысоким уровнем статистической значимости увеличивала вероятность развития тяжелых проявлений СПОН у новорожденных, однако, вклад асфиксии при рождении в тяжесть СПОН у новорожденных был менее значимым, чем развитие сепсиса в раннем неонатальном периоде.

Показатели системы эритрона у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении, с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде

В таблицах 17, 18, 19, 20 представлены данные об HbF, эритроцитарных индексах, результатах анализа морфологии эритроцитов, данные о кислотной устойчивости эритроцитов, показатели эритроидного кроветворения на 7-е сутки жизни у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении, с СПОН в зависимости от наличия (подгруппа №2S) или отсутствия диагностических критериев сепсиса (подгруппа №2S0) в раннем неонатальном периоде (новорожденные, включенные в анализ, сопоставимы по сроку ГВ, МТ при рождении, полу, $p>0,2$, тест Манна-Уитни, двухсторонний тест Фишера). Новорожденные, получившие трансфузию эритроцитарной массы в раннем неонатальном периоде, из анализа исключены. Уровень HbF, показатели MCV,

МСН, RDW (табл. 17) выше у новорожденных с сепсисом, различий по показателю МСНС нет. Увеличение уровня HbF, показателей, характеризующих макроцитоз, гиперхромиию и гетерогенность популяции эритроцитов, свидетельствуют более значительной напряженности эритропоэза у новорожденных с сепсисом.

Таблица 17 – Уровень фетального гемоглобина, эритроцитарные индексы у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении, с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№2S, n=27	№2S0, n=156	p
HbF, %	97 [94-98]	93 [90-96]	<0,001
MCV, фл	112 [109-114]	110 [106-112]	0,004
МСН, пг	40 [39-41]	39 [36-40]	0,02
МСНС, г/л	345 [339-351]	350 [345-352]	0,2
RDW, %	19,4 [17,7-19,8]	15,6 [13,0-18,7]	<0,001

Примечание: HbF – фетальный гемоглобин, MCV – средний объем эритроцитов, МСН – среднее содержание Hb в эритроцитах, МСНС – средняя концентрация Hb в эритроцитах, Фл — фемтолитр (1 фл=1 мкм³), пг — пикограмм (1 пг=1⁻¹²г), RDW – показатель разброса эритроцитов по объему, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]

Таблица 18 – Анализ морфологии эритроцитов у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении, с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№2S, n=24	№2S0, n=41	p
Дискоциты, %	59 [51-64)	68 [55-76]	0,005
ИТ	0,7 [0,6-0,9]	0,5 [0,3-0,8]	0,006
ОИФ Эр, %	26 [23-32]	21 [12-30]	0,01
НИФ Эр, %	14 [11-18]	12 [9-16]	0,2

Примечание: ИТ – индекс трансформации эритроцитов, Эр – эритроциты, ОИФ Эр – обратимо измененные формы эритроцитов, НИФ Эр – необратимо измененные формы эритроцитов, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[UQ-LQ]

Количество дискоцитов (эритроцитов с неизменной формой), а также количество эритроцитов с обратимо измененной формой, индекс трансформации эритроцитов (табл. 18) выше у новорожденных с сепсисом, различий по количеству эритроцитов с необратимо измененной формой в подгруппах новорожденных нет. Анализ полученных данных указывает на более выраженные изменения морфологических характеристик эритроцитов, и, следовательно, более значительное нарушение газотранспортной функции эритроцитов у новорожденных с сепсисом.

Таблица 19 – Показатели кислотной устойчивости эритроцитов у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении, с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№2S, n=23	№2S0, n=38	p
ОВГ, мин	15,0 [13,5-18,5]	13,0 [12,0-15,5]	0,01
СМСГ, мин	7,5 [7,5-8,0]	7,5 [6,5-8,0]	0,5
УМГ, %	15,7 [12,5-17,5]	16,4 [14,0-18,5]	0,3

ВСЭ, %	6,8 [5,2-11,8]	2,9 [1,2-7,4)	0,001
Примечание: ОВГ – общее время гемолиза, СМСГ – стадия с максимальной скоростью гемолиза, УМГ – уровень максимального гемолиза, ВСЭ – высокостойкие эритроциты, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me[(UQ-LQ]			

Статистически значимые различия (табл. 19) выявлены в подгруппах в показателях кислотной устойчивости эритроцитов – более высокие значения показателей ОВГ и ВСЭ у новорожденных с сепсисом свидетельствует о присутствии в периферической крови эритроцитов с высокой кислотной стойкостью, характерной для незрелых форм эритроцитов и свидетельствующих об ускорении эритропоэза (Воробьев И.А., 2002).

Таблица 20 – Показатели эритроидного кроветворения у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении, с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№2S	№2S0	p
n	31	169	
Количество НБ/100 Л	2 [1-4]	1 [0-2]	<0,001
n	23	42	
Rt общ, %	3,7 [2,0-7,1]	4,8 [2,7-5,9]	0,6
Rt общ, ×10 ⁹ /л	136 [88-296]	176 [108-274]	0,7
IFR, %	27,4 [22,4-43,2]	21,2 [16,2-29,0]	0,03
RPI	2,2 [1,5-5,1]	2,8 [1,5-4,7]	0,9
Примечание: НБ/100 Л – количество нормобластов в периферической крови на 100 лейкоцитов, Rt – ретикулоциты, IFR – фракция незрелых ретикулоцитов, RPI – индекс продукции ретикулоцитов, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me [UQ-LQ]			

У новорожденных в подгруппах (табл. 20) различий по общему количеству Rt и RPI не получено, однако имеют место различия по количеству нормобластов в периферической крови и IFR, что указывает на более напряженное состояние эритроидного кроветворения в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с сепсисом.

Таким образом, анализ показателей системы эритрона показал, что у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении при развитии СПОН в результате сепсиса, имеют место более значительное нарушение морфофункционального состояния эритроцитов и более выраженная активация эритроидного кроветворения, чем у новорожденных с развитием СПОН в отсутствие сепсиса. Анализ показателей системы эритрона в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде у доношенных новорожденных (основная группа №1) и у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении (основная группа №3) выявил схожие изменения в системе эритрона.

На рис 8. представлен разработанный нами на основании определенных критериев риска летального исхода у новорожденных с СПОН алгоритм ведения новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), позволяющий манипулировать терапевтическими стратегиями с целью снижения риска летального исхода у новорожденного.

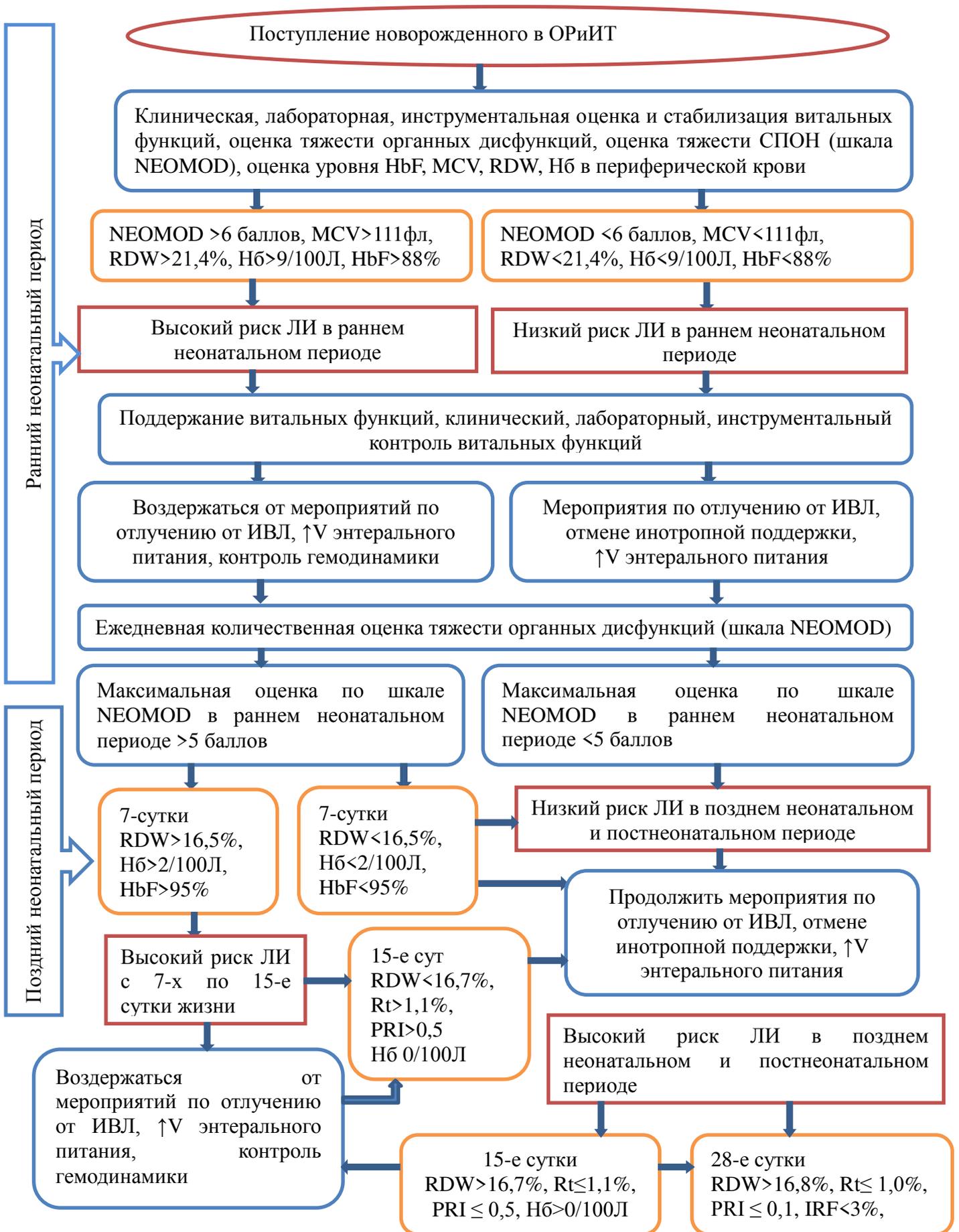


Рисунок 8 – Алгоритм по ведению новорожденных в ОРИТ.

II этап исследования

В таблице 21 представлена сравнительная характеристика детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Показатель	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
Девочки, абс. (%)	38 (38)	42 (43)	0,563
Доношенные, абс (%), • гестационный возраст, нед	31 (31) 38 [38–39]	30 (31) 38 [38–39]	1,000 0,672
Недоношенные, абс (%), • гестационный возраст, нед	69 (69) 32 [30–33]	68 (69) 32 [30–34]	1,000 0,645
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы • ≤3 балла, абс. (%)	4 [4–5] 27 (27)	5 [5–5] 19 (19)	0,368 0,136
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы • <7 баллов, абс (%)	6 [6–6] 41 (41)	6 [6–7] 34 (35)	0,045 0,161
Возраст при поступлении в ОРИТ, сут	3 [3–4]	3 [2–4]	0,456
Возраст на момент выписки из ЧОДКБ, сут	33 [29–41]	25 [22–32]	0,001
Масса тела при рождении, абс. (%) • НМТ (1500–2499 г) • ОНМТ (1000–1499 г) • ЭНМТ (<1000 г)	49 (49) 14 (14) 4 (4)	38 (39) 15 (15) 6 (6)	0,192 0,953 0,733
Примечание: анализ качественных данных – тест Фишера, количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me [95%ДИ]			

Дети в группах (табл. 22) сопоставимы по полу, МТ при рождении, сроку гестации, оценка по Апгар на 5 мин жизни выше у детей из группы сравнения, дети основной группы позднее выписывались из стационара в неонатальном периоде.

В таблицах 22-23 представлена структура перинатальной патологии у детей основной группы и группы сравнения в зависимости от срока гестации, сравниваемые группы детей имели различия по частоте РДС, неонатального сепсиса, ЦИ, у недоношенных детей — по частоте ВЖК и ПВЛ. У всех включенных в исследование детей имела место сочетанная патология перинатального периода. Сравнимые группы детей были сопоставимы по возрасту родителей, распространенности высшего образования среди родителей, месту проживания, проживанию с одним из родителей. Дошкольные

образовательные учреждения (ДОУ) в 6-7-летнем возрасте посещали 88 из 100 детей основной группы и 93 ребенка из 98 детей группы сравнения ($p=0,126$), в 3-летнем возрасте ДОУ начали посещать 48 (48%) и 52 (53%) ребенка соответственно ($p=0,882$).

Таблица 22 – Структура перинатальной патологии у доношенных детей

Показатель	Основная группа, n=31	Группа сравнения, n=30	p^*
РДС, абс. (%)	12 (39)	25 (83)	0,001
Врожденная пневмония, абс. (%)	2 (7)	1 (3)	1,000
Менингит, абс. (%)	2 (7)	2 (7)	1,000
Синдром аспирации меконием, абс. (%)	18 (58)	16 (53)	0,799
Неонатальный сепсис, абс. (%)	13 (42)	2 (7)	0,002
ЦИ, I/II/III ст., абс. (%)	7 (23)/17 (55)/7 (23)	12 (40)/17 (57)/1 (3)	0,033*
ЗВУР, абс. (%)	2 (7)	3 (10)	0,671

Примечание: анализ качественных данных – тест Фишера, количественных данных – тест Манна-Уитни, * — анализ частоты ЦИ проводился для $df=2$.

Таблица 23 – Структура перинатальной патологии у недоношенных детей

Показатель	Основная группа n=69	Группа сравнения n=68	p^*
РДС, абс. (%)	25 (36)	49 (72)	<0,001
Врожденная пневмония, абс. (%)	3 (4)	3 (4)	1,000
Менингит, абс. (%)	4 (6)	2 (3)	0,681
Неонатальный сепсис, абс. (%)	27 (39)	4 (6)	<0,001
ЦИ, I/II/III ст., абс. (%)	0 (0)/46 (67)/23 (33)	2 (3)/59 (87)/7 (10)	0,011*
ВЖК, абс. (%) I/II/III ст.	8 (12)/17 (25)/10 (15)	11 (16)/2 (3)/0 (0)	<0,001*
ПВЛ, абс. (%)	24 (35)	4 (6)	<0,001
ЗВУР, абс. (%)	2 (3)	5 (7)	0,274

Примечание: анализ качественных данных – тест Фишера, количественных данных – тест Манна-Уитни, * — анализ частоты ЦИ проводился для $df=2$.

В таблице 24 представлены данные о рассчитанном на каждый год жизни инфекционном индексе (ИИ), показатели ИИ в основной группе детей выше, чем в группе сравнения.

Таблица 24 – Показатели ИИ, рассчитанные на каждый год жизни

Годы жизни	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
0-1	2 [2-3]	1,5 [1-2]	0,006
1-2	1,5 [1-2]	1 [1-1,5]	0,008
2-3	1 [0,7-1,2]	0,7 [0,5-1]	0,006
3-4	1,1 [0,8-1,3]	0,8 [0,6-0,8]	0,003
4-5	0,6 [0,6-0,7]	0,4 [0,4-0,5]	0,001

5-6	0,5 [0,3-0,5]	0,3 [0,2-0,3]	0,001
6-7	0,3 [0,3-0,3]*	0,1 [0,1-0,3]*	0,025
Примечание:* рассчитано для 70 и 67 детей в основной и группе сравнения, количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me [95%ДИ].			

К категории ЧБД (В.Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, 1986) за весь период наблюдения (с момента выписки из стационара и до 7 летнего возраста) хотя бы однократно могли быть отнесены 60 (60%) детей в основной группе и 42 (43%) ребенка в группе сравнения ($p=0,011$).

В структуре ОРИ, отмеченных в истории развития ребенка на протяжении всего периода жизни, в обеих группах доминировали случаи острого ринофарингита (отмечались у всех детей). Различия основной и группы сравнения зафиксированы для случаев пневмонии ($p=0,022$), острого обструктивного бронхита ($p=0,006$), острого бронхита ($p=0,014$), острого ларинготрахеита ($p=0,008$), острого отита ($p=0,008$), острого тонзиллита ($p=0,001$).

В целом в 17 случаях диагностированной пневмонии у детей основной (13 случаев) и детей группы сравнения (4 случая) степень тяжести пневмонии была средней, проводилось стационарное лечение. Из 59 случаев ларинготрахеита у детей основной группы (38 случаев) и детей группы сравнения (21 случай) стеноз гортани имел место в 22 случаях, в 17 случаях в основной группе и в 5 случаях в группе сравнения ($p=0,006$). Во всех случаях стенозирующего ларинготрахеита проводилось стационарное лечение.

Более высокие уровни ИИ и количество ЧБД за анализируемый период, более высокая частота острых инфекций нижних дыхательных путей, стенозирующего ларинготрахеита, пневмонии, отита, тонзиллита у детей основной группы позволяет сделать вывод о низком уровне резистентности к инфекционным заболеваниям у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде. Взаимосвязь тяжести состояния в неонатальном периоде с вероятностью отнесения ребенка к категории ЧБД показана в исследовании Е.А. Курзиной (Е.А. Курзина и др., 2010; 2013).

Анализ частоты нозологических форм ОРИ в зависимости от срока гестации на момент рождения выявил различия по частоте острого обструктивного бронхита и острого отита. Острый обструктивный бронхит отмечен в 3 (5%) случаях из 61 среди детей, родившихся доношенными, и в 35 (26%) случаях из 137 среди детей, родившихся недоношенными ($p=0,001$); острый отит имел место в 4 (7%) случаях из 61 среди детей, родившихся доношенными, и в 30 (21,9%) случаях из 137 среди детей, родившихся недоношенными ($p=0,015$). Среди детей с эпизодами обструктивного бронхита в раннем и дошкольном возрасте БЛД в анамнезе имела место у 26 (70%) случаев из 38, в то время как у детей без эпизодов обструктивного бронхита бронхолегочная дисплазия в анамнезе имела место в 18 (11,3%) случаев из 160 ($p<0,001$). Полученные нами данные о более высокой частоте обструктивного бронхита у недоношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде в сравнении с доношенными детьми, соотносятся с данными других исследователей, указывающих на более высокую вероятность свистящих хрипов в раннем и

дошкольном возрасте у детей с БЛД в анамнезе (Kwinta P., Tomasik T., Klimek M. et al., 2009).

Хронические заболевания были выявлены у 56 (56%) детей основной группы и у 26 (26%) группы сравнения ($p < 0,001$). Различия в сравниваемых группах были получены по частоте психических расстройств и расстройств поведения, заболеваниям нервной, эндокринной системы, органов пищеварения. Выявлена высокая частота заболеваний глаза и придаточного аппарата в обеих группах детей.

В структуре психических расстройств и расстройств поведения грубая задержка психомоторного развития (ЗПМР) в группе детей с тяжелым СПОН имела место в 18 (18%) случаях, в группе с умеренным СПОН — в 1 (1%) ($p < 0,001$). Легкие и умеренные нарушения в психомоторной, эмоционально-вегетативной сфере, легкие и умеренные когнитивные нарушения имели место у 22 (22%) детей основной группы и у 15 (15%) группы сравнения ($p = 0,153$).

В структуре заболеваний нервной системы наиболее частой нозологической формой был детский церебральный паралич (ДЦП) — у 25 (25%) детей с тяжелым СПОН и у 8 (8%) с умеренным СПОН ($p = 0,001$). Следует отметить, что ДЦП был диагностирован у 18 из 19 детей с выявленной грубой ЗПМР. Инвалидность имела место у 19 (19%) детей с тяжелым СПОН и у 5 (5%) с умеренным СПОН ($p = 0,003$). Из всех 24 случаев инвалидности на долю ДЦП пришлось 19 (80%).

Частота грубой ЗПМР среди детей, родившихся доношенными ($n = 61$), составила 5 (8%) случаев, среди родившихся недоношенными — ($n = 137$) — 14 (10,2%) ($p = 0,853$); частота ДЦП — 6 (10%) и 27 (19,7%) ($p = 0,130$) соответственно. Отсутствие статистически значимых различий по частоте ДЦП у детей в зависимости от срока гестации, вероятно, связаны с небольшим объемом выборки доношенных детей в нашем исследовании.

Среди детей, перенесших неонатальный сепсис ($n = 46$), грубая ЗПМР имела место в 8 (17%) случаях, а среди детей без неонатального сепсиса в анамнезе ($n = 152$) — в 11 (7,2%) ($p = 0,078$), ДЦП, соответственно — в 14 (30%) и 19 (12,5%) ($p = 0,008$). Частота ВЖК II–III степени среди детей, перенесших неонатальный сепсис, составила 10 (22%) случаев, ПВЛ — 9 (19%), ЦИ III степени — 8 (17%); ОНМТ, ЭНМТ при рождении имели 4 (9%) детей. Среди недоношенных детей ($n = 137$) с перенесенными в неонатальном периоде ВЖК II–III степени ($n = 29$) грубая ЗПМР имела место в 9 (31%) случаях, среди детей без ВЖК (либо с ВЖК I степени ($n = 19$)) — в 5 (4,6%) ($p < 0,001$). Частота ДЦП среди недоношенных детей с перенесенными ВЖК II–III степени составила 13 (45%) случаев, у детей без ВЖК или с ВЖК I степени — 14 (13%) ($p < 0,001$). Среди недоношенных детей с ПВЛ ($n = 28$) частота грубой ЗПМР составила 13 (46%) случаев, среди детей без ПВЛ ($n = 109$) — 1 (0,9%) ($p < 0,001$), частота ДЦП, соответственно — 18 (64%) и 9 (8,3%) ($p < 0,001$). В работе Н.Б. Мерзловой показана взаимосвязь между тяжестью состояния новорожденного в раннем неонатальном периоде и отдаленными исходами, в структуре которых наиболее частым было органическое поражение центральной нервной системы с формированием ДЦП. Доля ДЦП в структуре патологии, которая потребовала оформления инвалидности у детей, перенесших

критические состояния в неонатальном периоде, по данным исследования Н.Б. Мерзловой составила 70% (Н.Б. Мерзлова и др., 2013). В нашем исследовании получены аналогичные данные: доля ДЦП в структуре инвалидности у детей, перенесших критические состояния, составила 80%. Следует отметить, что частота ДЦП среди детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, значительно выше, чем в популяции в целом. Так, заболеваемость ДЦП в Российской Федерации составляет 2,3 случая на 1000 детей (0,23%), схожий уровень заболеваемости ДЦП у детей имеет место и за рубежом (О.Ю. Белых, и др., 2013). По нашим данным, ДЦП имел место в 25% случаев у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде и в 8% у детей с умеренными проявлениями СПОН. Таким образом, наиболее тяжелые проявления СПОН у новорожденных в нашем исследовании были обусловлены двумя нозологическими формами перинатальной патологии — неонатальным сепсисом и тяжелыми перинатальными поражениями центральной нервной системы. В возрасте 6–7 лет именно у этих пациентов отмечена высокая частота ДЦП и грубой ЗПМР.

В структуре болезней глаза и его придаточного аппарата косоглазие имело место у 12 (12%) детей с тяжелым СПОН и у 11 (11%) с умеренным СПОН ($p=0,521$), гиперметропия — у 9 (9%) и 8 (8%) ($p=0,518$), астигматизм — у 4 (4%) и 8 (8%) ($p=0,177$), миопия — у 5 (5%) и 7 (7%) ($p=0,370$), амблиопия — у 8 (8%) и 3 (3%) детей ($p=0,113$) соответственно. По поводу рубцовой РП недоношенных наблюдались у офтальмолога 6 (6%) детей с тяжелым СПОН; случаев рубцовой РП недоношенных среди детей с умеренным СПОН не было ($p=0,029$). Частота патологии глаза среди детей, родившихся доношенными, составила 10 (16%) случаев, среди родившихся недоношенными — 41 (19,7%) ($p=0,031$). Средний срок гестации среди детей с выявленной патологией зрения ($n=51$) составил 32 (95% ДИ 31–33) нед, среди детей без патологии зрения ($n=147$) — 34 (95% ДИ 33–35) нед ($p=0,005$). Частота патологии глаза у недоношенных детей с выявленной РП ($n=77$) составила 34 (44%) случая, среди детей без РП ($n=60$) — 7 (12%) ($p<0,001$). Следует отметить, что частота рубцовой РП ($n=6$) из всех выявленных случаев РП недоношенных ($n=77$) составила 7,8% случаев. Рубцовая РП имела место у 6 из 11 детей с выявленной амблиопией. Таким образом, у обследованных детей часто имела место сочетанная патология глаза и его придаточного аппарата, частота выявленной патологии глаза в дошкольном возрасте не имела связи с тяжестью СПОН в неонатальном периоде, большинство детей с выявленной патологией глаза были рождены на сроке гестации ≤ 33 нед. Частота патологии глаза у детей дошкольного возраста была значительно выше среди детей с выявленной в первые месяцы жизни РП, рубцовая РП имела место у большинства детей с выявленной амблиопией. По данным исследования И.М. Бойчук и соавт., ретинопатия недоношенных может оказывать влияние на формирование глазного яблока и увеличивать вероятность патологии глаза и придаточного аппарата (И.М. Бойчук, С.В. Кацан, Е.С. Стоянова, 2013).

В структуре заболеваний эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ низкорослость выявлена у 18 (18%) детей с тяжелым

СПОН и 1 (1%) с умеренным СПОН ($p < 0,001$), ожирение — у 3 (3%) и 6 (6%) (0,329), соответственно. Низкорослость вне зависимости от срока гестации у детей дошкольного возраста встречалась чаще у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Полученные нами данные соотносятся с таковыми Е.А. Курзиной и соавт. (Е.А. Курзина и соавт., 2010; 2013) об увеличении частоты эндокринной патологии у детей с нарастанием тяжести состояния в неонатальном периоде. Развитие критического состояния в неонатальном периоде у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН сопровождается активацией системного воспалительного ответа и синтезом цитокинов, оказывающих негативное влияние на становление регуляции синтеза соматотропного гормона, что является одной из возможных причин последующей задержки роста (Л.А. Захарова, 2010; 2014).

В структуре болезней органов пищеварения наиболее частой нозологической формой были хронические запоры — у 5 (5%) детей с тяжелым СПОН и 1 (1%) с умеренным СПОН ($p = 0,111$). В 5 из 10 выявленных случаев заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с тяжелым СПОН хронический гастрит имел место в 3 (3%) случаях, желчнокаменная болезнь — в 1 (1%), синдром короткой кишки — в 1 (1%) случае. Полученная в нашем исследовании связь между тяжестью состояния в неонатальном периоде и состоянием здоровья детей в последующие возрастные периоды была показана ранее в ряде исследований. В частности, в исследовании Е.А. Курзиной и соавт. показана взаимосвязь между тяжестью состояния ребенка в неонатальном периоде и частотой хронических заболеваний в возрасте 8–11 лет, в том числе патологии центральной нервной системы, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта (Е.А. Курзина и соавт., 2010; 2013).

В таблице 25 представлены возраст детей (дни), значения роста, массы тела, показатели Z-score для массы тела, роста и индекса массы тела для возраста (Me, 95% ДИ) у детей основной группы и группы сравнения.

Таблица 25 – Показатели физического развития детей в группах

Показатель	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
Возраст, дни	2574 [2501-2627]	2535 [2483 -2633]	0,583
Рост, см	118 [115-119]	120 [119-122]	<0,001
Масса тела, кг	20,0 [19,2-21,1]	22,5 [21,3-22,9]	0,001
WAZ	-0,84 [-1,18 – -0,46]	-0,12 [-0,56 – 0,18]	<0,001
HAZ	-0,85 [-1,17 – -0,36]	-0,35 [-0,52 – -0,17]	<0,001
BAZ	-0,51 [-0,72 – -0,18]	-0,24 [-0,50 – 0,16]	0,129

Примечание: WAZ – Z-score масса тела/возраст, HAZ – Z-score рост/возраст, BAZ – Z-score индекс массы тела/возраст, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me [95%ДИ].

Получены различия (табл. 25) в сравниваемых группах по росту, массе тела, показателях WAZ и HAZ.

Анализ величины показателя WAZ выявил дефицит массы тела ($WAZ < -2$) у 18 (18%) детей основной группы и у 8 (8%) детей группы сравнения ($p = 0,057$), избыток массы тела ($WAZ > 2$) – у 1 ребенка (1%) в группе сравнения.

Анализ величины показателя HAZ выявил низкорослость ($HAZ < -2$) у 18

(18%) детей основной группы и у 1 ребенка (1%) из группы сравнения ($p < 0,001$), высокорослость ($HAZ > 2$) – у 2 (2%) детей основной группы и 2 (2%) детей группы сравнения ($p=1,000$).

Анализ величины показателя BAZ выявил дефицит массы тела ($BAZ < -2$) у 12 (12%) детей основной группы и у 8 (8%) детей группы сравнения ($p=0,481$), избыток массы тела ($BAZ \geq 1 \leq 2$) – у 9 (9%) детей основной группы и 7 (7%) детей группы сравнения ($p=0,795$), ожирение ($BAZ > 2$) – у 3 (3%) детей основной группы и 6 (6%) детей группы сравнения ($p=0,329$).

В таблице 26 представлена частота выявленных нарушений при оценке нервно-психического развития детей основной группы и группы сравнения.

Таблица 26 – Частота выявленных нарушений нервно-психического развития у детей в группах

Показатель	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
Нарушения психомоторного развития, абс, %	40 (40)	16 (16)	<0,001
Нарушения интеллекта, абс, %	22 (22)	5 (5)	<0,001
Эмоционально-вегетативные нарушения, абс, %	14 (14)	3 (3)	0,005
Примечание: анализ качественных данных – тест Фишера			

Нарушение речевого развития было наиболее часто выявляемым нарушением при оценке психомоторной сферы и имело место у 33 (33%) детей основной группы и 11 (11%) детей группы сравнения ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перинатальный период является критическим для развития и становления нервной, эндокринной и иммунной системы у человека (Л.А. Захарова, 2010; 2014). Развитие критического состояния у новорожденного с тяжелой сочетанной патологией перинатального периода, основными этиопатогенетическими факторами которой являются гипоксия, ишемия, инфекция, сопровождается активацией системного воспалительного ответа, что влечет за собой каскад патобиологических реакций, клинически проявляющихся синдромом полиорганной недостаточности, характеризующимся «срывом» компенсаторных механизмов на тканевом и клеточном уровнях, активацией оксидативного стресса, нарушением микроциркуляции, дисбалансом и нарушениями в системе эритронов и системе гемостаза, увеличением интенсивности системного воспалительного ответа, развитием митохондриальной дисфункции, активацией процессов нейронального апоптоза (Т. Gustot, 2011; L.V. Ware, J.P. Fessel, A.K. May, 2012; M. Sharron, С.Е. Нортая, А.А. Wiles, et al., 2012). Страдание целостного организма новорожденного реализуется преимущественно в глубоких расстройствах нейроэндокринной регуляции и отсроченном формировании грубой органической патологии ЦНС. На рис. 9 представлена схема, описывающая вклад системы эритронов в патогенез СПОН у новорожденных детей, включающая в себя современные представления о патогенезе СПОН по данным литературы и данные собственного исследования.

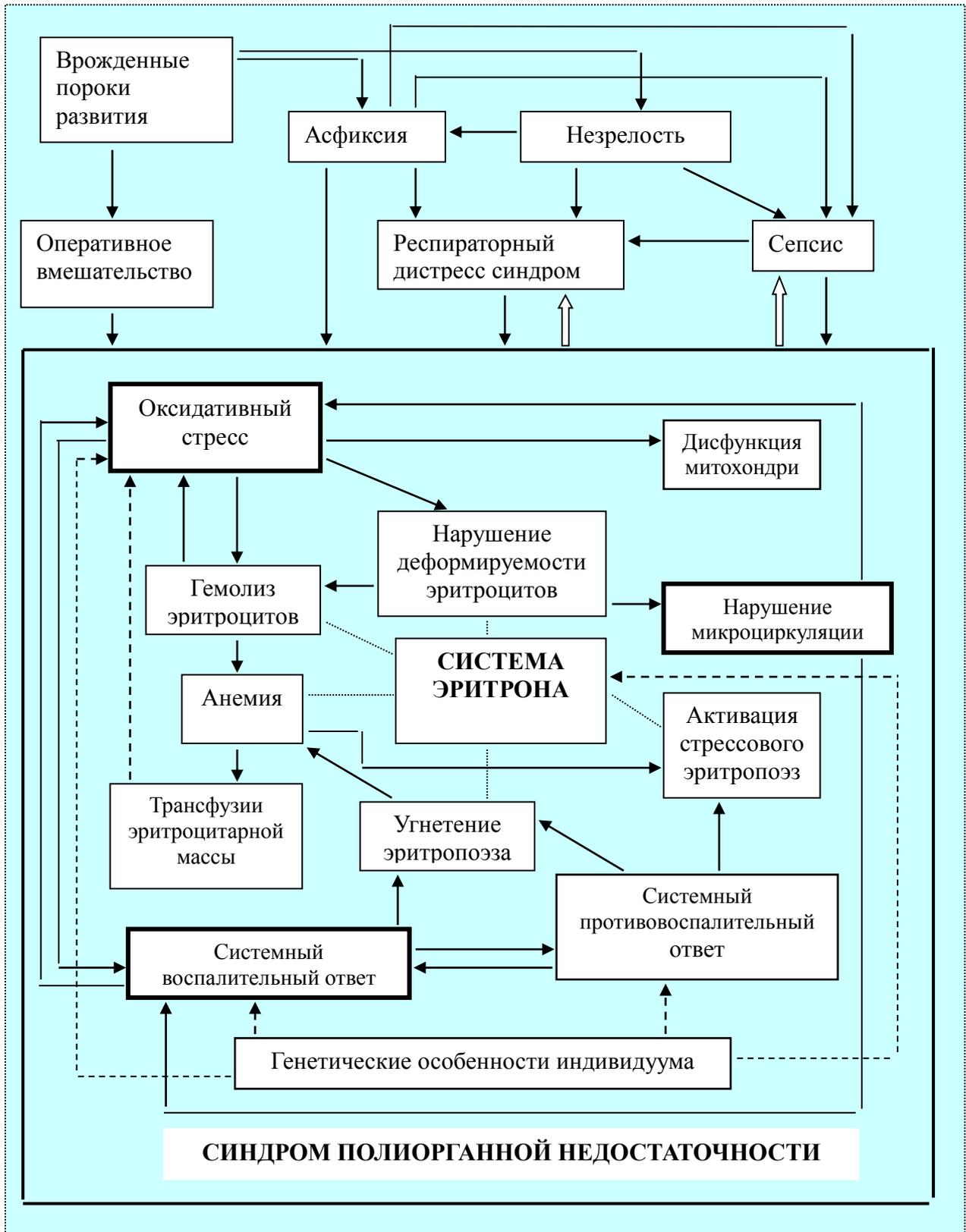


Рисунок 9 – Участие системы эритронов в патогенезе СПОН у новорожденных

Тяжесть и исход СПОН у новорожденных детей, таким образом, зависит от интенсивности воздействия внешних повреждающих факторов и генетически детерминированных особенностей регуляции эритропоэза в условиях системного

воспалительного ответа, устойчивости мембран эритроцитов к оксидативному стрессу. Параметры системы эритрона отражают интенсивность происходящих патофизиологических процессов при развитии СПОН у новорожденного, и могут быть использованы в качестве маркеров, позволяющих уточнить прогноз и индивидуализировать терапию СПОН у новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у матерей новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности часто выявляются факторы социального риска (курение – 44,1%, отсутствие наблюдения по беременности в женской консультации – 10,7%), у матерей новорожденных с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности – часто выявляются факторы инфекционного риска (хориоамнионит – 20,1%). Среди матерей недоношенных новорожденных детей с реализацией синдрома полиорганной недостаточности отмечена более высокая частота осложнений беременности – нарушений маточно-плацентарного кровообращения ($p=0,01$), преэклампсии ($p=0,01$), кольпита ($p=0,01$).
2. Тяжелые проявления синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных в раннем неонатальном периоде чаще обусловлены развитием сепсиса. У недоношенных новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности срок пребывания в отделении реанимации интенсивной терапии, длительность госпитализации (32 [22-42] сут) значительно выше, чем у доношенных (22 [17-27] сут), самые высокие сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительность госпитализации имеет место у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (52 [43-67] сут), $p<0,001$.
3. Частота тяжелого поражения центральной нервной системы, бронхолегочной дисплазии, ретинопатии у новорожденных с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении при рождении (27,9%; 60,3%; 85,3%, соответственно) выше, чем у доношенных новорожденных (4,4%; 7,9%; 0%, соответственно) и недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении (15%; 23,4%; 44,3%), $p<0,001$. У доношенных новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности самая частая причина летального исхода – врожденные пороки развития, а у недоношенных новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности – респираторный дистресс синдром.
4. Для новорожденных с реализацией синдрома полиорганной недостаточности вне зависимости от срока гестации в раннем неонатальном периоде характерно изменение физико-химических свойств эритроцитарных мембран, ускорение эритроидного кроветворения, активация стрессового эритропоэза, более выраженная у новорожденных с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности.
5. Для недоношенных новорожденных с реализацией синдрома полиорганной

недостаточности в неонатальном периоде в сравнении с доношенными детьми характерно достоверно значимое увеличение показателей частоты тяжелой анемии и уровня HbF. Развитие синдрома полиорганной недостаточности у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении при рождении характеризуется достоверно значимым увеличением количества нормобластов в периферической крови, эритроцитов с высокой кислотной устойчивостью и аномалиями формы, а также значимым повышением значения индексов окисления диеновых конъюгатов и сопряженных триенов в плазме, что указывает на более выраженное нарушение морфофункционального состояния эритроцитов, значительную активацию стрессового эритропоэза, высокий уровень интенсивности перекисного окисления липидов.

6. Развитие сепсиса в раннем неонатальном периоде у новорожденных вне зависимости от срока гестации сопровождается значительными нарушениями морфофункционального состояния эритроцитов и значительной активацией эритроидного кроветворения – увеличением показателей уровня HbF, MCV, MCH, RDW, увеличением индекса трансформации и коэффициента сферичности эритроцитов, изменением физико-химических свойств эритроцитарных мембран, увеличением IFR и частоты выявления нормобластов в периферической крови.
7. Применение интегрального показателя шкалы NEOMOD в совокупности с параметрами эритроидного кроветворения позволяет увеличить точность прогноза неблагоприятного исхода у новорожденного с синдромом полиорганной недостаточности.
8. Для детей с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в раннем неонатальном периоде характерна более высокая восприимчивость к острым респираторным инфекциям в первые 6-7 лет жизни, более высокая частота хронических заболеваний в дошкольном возрасте, наиболее распространенными из которых являются психические расстройства и расстройства поведения, заболевания нервной системы, и более низкие темпы физического развития.
9. Выделение детей с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в неонатальном периоде в группу высокого риска формирования органического поражения центральной нервной системы позволит осуществлять лечебные и реабилитационные мероприятия в оптимальные сроки, обеспечивая максимально возможное восстановление нарушенных функций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение программ прегравидарной подготовки и социального сопровождения женщин фертильного возраста из групп риска позволит своевременно прогнозировать осложнения беременности и улучшать перинатальные исходы.

2. Высокий риск развития синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных прогнозируется при массе тела при рождении ≤ 2130 г, оценке по шкале Апгар на 5 минуте после рождения ≤ 6 баллов, любой положительной оценке по шкале SNAPPE II. Тщательный мониторинг витальных функций у новорожденных с высоким риском развития синдрома полиорганной недостаточности позволит осуществлять как можно более раннюю диагностику и своевременную терапию синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.
3. Целесообразна ежедневная оценка новорожденного, поступившего в отделение реанимации и интенсивной терапии, по шкале NEOMOD, с выделением умеренных проявлений синдрома полиорганной недостаточности (максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде ≤ 4 баллов), и тяжелых проявлений синдрома полиорганной недостаточности (максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде ≥ 5 баллов). У новорожденных с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в раннем неонатальном периоде риск летального исхода значительно выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями синдрома полиорганной недостаточности.
4. Высокий риск летального исхода в раннем неонатальном периоде прогнозируется при оценке по шкале NEOMOD > 6 баллов, уровне HbF $> 88\%$, MCV > 111 фл, RDW $> 21,4\%$, количестве нормобластов в периферической крови > 9 на 100 лейкоцитов.
5. Высокий риск летального исхода в позднем неонатальном периоде с 8-х по 15-е сутки жизни у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности прогнозирует максимальная оценка по шкале NEOMOD ≥ 5 баллов, определение на 7-е сутки жизни уровня HbF $> 95\%$, RDW $> 16,5\%$, количество нормобластов в периферической крови > 2 на 100 лейкоцитов.
6. Высокий риск летального исхода в позднем неонатальном периоде с 16-х по 28-е сутки жизни у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности прогнозируется при максимальной оценке по шкале NEOMOD ≥ 5 баллов в раннем неонатальном периоде, уровне Hb ≤ 115 г/л, Ht $\leq 38,4\%$, RDW $> 16,7\%$, обнаружении нормобластов в периферической крови, Rt $\leq 1,1\%$, PRI $\leq 0,5$, IRF $< 1\%$.
7. Риск летального исхода в постнеонатальном периоде у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности прогнозируется при максимальной оценке по шкале NEOMOD ≥ 5 баллов, определении на 28-е сутки жизни показателя RDW $> 16,8\%$, выявлении нормобластов в периферической крови, Rt $\leq 1\%$, PRI $\leq 0,1$, IRF $< 3\%$.
8. Риск развития тяжелого поражения центральной нервной системы, бронхолегочной дисплазии средней и тяжелой степени, прогрессирования ретинопатии недоношенных до III степени у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности прогнозируется при массе тела при рождении ≤ 1910 г, срок гестации < 32 недель, оценке по шкале Апгар на 5

мин после рождения ≤ 6 баллов, максимальной оценке по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде > 5 баллов, выявлении нормобластов в периферической крови на 11-е и 15-е сутки жизни.

9. Для индивидуализации терапии синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных рекомендуется использовать разработанный алгоритм, позволяющий учитывать риск летального исхода и манипулировать терапевтическими стратегиями.
10. Новорожденных с оценкой по шкале NEOMOD ≥ 5 баллов в раннем неонатальном периоде целесообразно выделять в группу высокого риска формирования органического поражения центральной нервной системы для тщательного мониторинга за темпами физического и нервно-психического развития и проведения лечебных и реабилитационных мероприятий в оптимальные сроки.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в журналах из перечня рецензируемых научных изданий (ВАК Минобрнауки РФ):

1. Функциональное состояние эритроцитов у новорожденных с респираторным дистресс синдромом в зависимости от тяжести состояния / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2, № 5. – С. 37-38. - Материалы II Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Новые технологии в перинатологии».
2. Аномалии структуры и особенности синтеза гемоглобина в онтогенезе: современное состояние проблемы / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Гематология и трансфузиология. – 2010. – Т. 55, № 1. – С. 36-40.
3. Использование шкалы NEOMOD для оценки тяжести состояния новорожденных с полиорганной недостаточностью / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 5. – С. 37-40.
4. Клиническое значение онтогенетических аномалий структуры и синтеза гемоглобина / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Клиническая медицина. – 2010. - № 2 – С. 8-13.
5. Уровень фетального гемоглобина у новорожденных детей с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2010. - № 1. – С. 21-24.
6. Клиническое значение эритроцитарных индексов у недоношенных новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2011. - № 1. – С. 8-13.
7. Морфология эритроцитов и уровень диеновых конъюгатов в плазме у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н.**

- Серебрякова, А.В.** Клюквина., Н.В. Симакова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2011. - С. 276. - Спец. вып. № 1.
8. Морфология эритроцитов и показатели перекисного окисления липидов в плазме у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, Н.В. Симакова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2012. - Т. 91, № 1. - С. 25-31.
 9. Оценка эритропоеза у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников. А.И. Рыжкова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2012. - № 2. - С. 12-17.
 10. Особенности антибактериальной терапии у новорожденных с полиорганной недостаточностью / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, Г.А. Глазырина // Антибиотики и химиотерапия. - 2013. - № 7-8. - С. 12-16.
 11. Особенности перинатального анамнеза новорожденных с полиорганной недостаточностью / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 11. – С. 24-27.
 12. Показатели транспорта кислорода у новорожденных с полиорганной недостаточностью / **Е.Н. Серебрякова**, П.И. Миночкин, Д.К. Волосников, и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2013. - № 1. - С. 13-17.
 13. Синдром полиорганной недостаточности: современное состояние проблемы / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, Г.А. Глазырина // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. - 2013. - Т. 10, № 5. - С. 60-66.
 14. Роль оксидативного стресса в патогенезе полиорганной недостаточности у новорожденных / **Е.Н. Серебрякова**, П.И. Миночкин, Д.К. Волосников // Врач. - 2014. - № 2. - С. 64-66.
 15. Антибактериальная терапия при синдроме полиорганной недостаточности у новорожденных / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, Г.А. Глазырина // Врач. - 2015. № 1. - С. 14-16.
 16. Прогнозирование бронхолегочной дисплазии у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Врач. - 2015. № 9. - С. 32-34.
 17. Микроскопическая картина периферической крови в лабораторной диагностике гемофагоцитарного синдрома у детей первых месяцев жизни, получающих интенсивную терапию / **Е.Н. Серебрякова**, А.И. Рыжкова // Материалы II Российского конгресса лабораторной медицины. Клиническая лабораторная диагностика. –2016. – Т 61. – №9. – С. 598.
 18. Прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении летального исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Трудный пациент. - 2016. - Т. 14. - №8-9. - С. 19-22.
 19. Показатели эритроидного кроветворения у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, А.И. Рыжкова // Трудный пациент. - 2017. - Т. 15. - №1-2. - С. 39-42.

20. Особенности течения и исходов синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, И.А. Беляева // Врач. - 2017. № 8. - С. 54-56.
21. К вопросу о выявлении гемофагоцитирующих макрофагов в периферической крови новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, И.А. Беляева, и др. // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11(20). – №3. – С. 499-501.
22. Состояние здоровья детей дошкольного и раннего школьного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде / **Е.Н. Серебрякова**, И.А. Беляева, Д.К. Волосников, А.В. Чулкова, Е.С. Воробьева // Материалы XVI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – №4. – С. 156.
23. Острые респираторные инфекции у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния с разной тяжестью органных дисфункций – ретроспективное когортное исследование / **Е.Н. Серебрякова**, И.А. Беляева, Д.К. Волосников // Педиатрическая фармакология. -2017. – Т. 14. - №6. – С. 469-477.
24. Хронические заболевания у детей дошкольного возраста, перенесших в неонатальном периоде критические состояния: одноцентровое когортное исследование / **Е.Н. Серебрякова**, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева, и др. // Педиатрическая фармакология. -2018. – Т. 15. - №4. – С. 300-309.

Публикации в иных изданиях:

25. Особенности синтеза фетального гемоглобина у новорожденных с полиорганной недостаточностью / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, М.В. Захарова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4. – С. 61. – Прил. № 1. Материалы IV Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество».
26. Морфология эритроцитов у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5. – С. 74. – Прил. № 1. Материалы V Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество».
27. Средний объем эритроцитов и показатель распределения эритроцитов по объему у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Сборник материалов XIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2010. – С. 167.

28. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, А.Ф. Айткулова, А.В. Клюквина // Сборник тезисов 2-ой Уральской школы молодых ученых «Современные нанотехнологии, сканирующая зондовая микроскопия». – Екатеринбург, 2011. – С. 5.
29. Влияние трансфузий эритроцитов на эритропоэз у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, А.И. Рыжкова, и др. // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. — 2011. — С. 105. – Прил. 4. Тезисы VI Междисциплинарной конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный».
30. Распространенность гипорегенераторной анемии у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, А.И. Рыжкова, и др. // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» / под ред. Г.Т. Сухих. – Москва, 2011. – С. 480-481.
31. Исследование эритроцитов новорожденных с помощью атомно-силовой микроскопии / **Е.Н. Серебрякова**, А.Ф. Черепко, Н.Д. Кундикова // Сборник трудов VII Международной конференции «Фундаментальные проблемы оптики — 2012». - Санкт-Петербург, 2012. - С. 519-521.
32. Point Mutation That Reduce Erythrocytes Resistance to Oxidative Stress / **E.N. Serebryakova**, D.K. Volosnicov // Point Mutation / ed. by C. Logie. - InTech, Rijeka (Croatia), 2012. - P. 255-284.
33. Асфиксия и незрелость как этиологические факторы полиорганной недостаточности у новорожденных / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, Г.И. Бузуева // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» / под ред. Г.Т. Сухих. – Москва, 2013. – С. 459-460.
34. Распространенность внутриутробной инфекции и сепсиса у новорожденных с полиорганной недостаточностью / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, Д.Г. Бастракова // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. — 2013. — С. 77. — Прил. 6. Тезисы VIII Междисциплинарной конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный».
35. Риск летального исхода у новорожденных с полиорганной недостаточностью в зависимости от массы тела при рождении / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, О.Ф. Тарасова // Материалы VIII Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество». – Москва, 2013. – С. 34-35.
36. Морфология эритроцитов и уровень оксидативного стресса у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы»: / под ред. В.В. Зинчука. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 183-186.

37. Предикторы летального исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, П.И. Миночкин, Д.К. Волосников // Трудный пациент. - 2014. - Т. 12. - №8-9. С. 36-38.
38. Распространенность бронхолегочной дисплазии у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, Бузуева Г.И. // Материалы IX Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество». – Москва, 2014. – С. 22-23.
39. Нормобласты периферической крови как предиктор неблагоприятного исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, Е.П. Тагиева, Э.Г. Прокофьева, М.А. Атаманчук, В.П. Ворончихина // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя», под ред. Г.Т. Сухих. – Москва, 2014. – С. 384-385.
40. Использование шкалы NEOMOD для оценки тяжести и прогноза синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, О.В. Лапин, В.А. Просеков // Материалы VII Всероссийского образовательного Конгресса «Анестезия и реаниматология в акушерстве и неонатологии», под ред. Зубкова В.В., Пырегова А.В., Бурова А.А. Бурова. - Москва. - 2014. - С.96 - 98.
41. Частота, вероятность и возможность прогнозирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников, П.И. Миночкин // Тезисы общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина — от прегравидарной подготовки к материнству и детству». - Санкт-Петербург. - 2014. - С. 32.
42. Кислотная устойчивость эритроцитов у недоношенных новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы»: / под ред. В.В. Зинчука. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – С. 157-159.
43. Прогностическая значимость показателей эритроидного кроветворения в отношении неблагоприятного исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / **Е.Н. Серебрякова**, Д.К. Волосников // Сборник тезисов XVIII Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2017. – С. 271.
44. Распространенность хронических заболеваний у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде в зависимости от тяжести органических дисфункций / **Е.Н. Серебрякова**, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева, и др. // Сборник тезисов XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2018. – С. 299.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние
ВСЭ — высокостойкие эритроциты
ГВ — гестационный возраст
ЗВУР — задержка внутриутробного развития
ИТ — индекс трансформации (эритроцитов)
K — коэффициент сферичности (эритроцитов)
ЛИ — летальный исход
МТ — масса тела
НБ — нормобласты
ОВГ — общее время гемолиза
ОНМТ — очень низкая масса тела при рождении
ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция
РДС — респираторный дистресс синдром
РП — ретинопатия
САМ — синдром аспирации мекония
СМСГ — стадия с максимальной скоростью гемолиза
ССВО — синдром системного воспалительного ответа
УМГ — уровень максимального гемолиза
ЦИ — церебральная ишемия
ЭНМТ — экстремально низкая масса тела
HbF — фетальный гемоглобин
IFR — immature fraction reticulocyte, фракция незрелых ретикулоцитов
MCH — mean cell hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах
MCHC — mean cell hemoglobin concentration, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
MCV — mean cell volume, средний объем эритроцитов
RDW — red cell distribution width, ширина распределения эритроцитов по объему, RPI — reticulocyte production index, индекс продукции ретикулоцитов
Rt — ретикулоциты