

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

На правах рукописи

Серебрякова Елена Николаевна

**Система эритронов в патогенезе критических состояний у новорожденных
детей**

14.01.08 – педиатрия

**Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор РАН
Беляева Ирина Анатольевна,
доктор медицинских наук, профессор
Волосников Дмитрий Кириллович

Челябинск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
1.1 Синдром полиорганной недостаточности как общемедицинская проблема.....	20
1.1.1 Терминология и эпидемиология синдрома полиорганной недостаточности.....	20
1.1.2 Этиология и основные звенья патогенеза синдрома полиорганной недостаточности.....	24
1.1.3 Оценка тяжести и прогноза, клинические проявления при синдроме полиорганной недостаточности.....	36
1.1.4 Лечение и профилактика синдрома полиорганной недостаточности.....	43
1.2 Система эритрона: эритроидное кроветворение, морфология и функция эритроцитов в норме и в условиях патологии.....	46
1.2.1 Строение и функции эритроцитов, физиология эритроидного кроветворения.....	46
1.2.2 Система эритрона в периоде новорожденности.....	53
1.2.3 Реакция эритрона на системный воспалительный ответ.....	57
1.3 Оценка состояния системы эритрона	63
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	68
2.1 Дизайн исследования.....	68
2.2 Методы исследования системы эритрона.....	81
2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования, лечебные мероприятия, условия пребывания (I этап исследования).....	87

2.4 Методы оценки состояния здоровья детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде (II этап исследования).....	90
2.5 Методы статистической обработки.....	92
Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЯЖЕСТЬ ОРГАННЫХ ДИСФУНКЦИЙ, ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, АНАЛИЗ ИСХОДОВ.....	94
3.1 Характеристика обследованных новорожденных в группах в зависимости от наличия или отсутствия СПОН, срока гестации (IA этап исследования).....	94
3.2 Особенности перинатального анамнеза в группах обследованных новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия СПОН, срока гестации, (IA этап исследования).....	100
3.3 Особенности клинических проявлений системного воспалительного ответа и органых дисфункций в раннем неонатальном периоде у обследованных новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия СПОН, срока гестации (IA этап исследования).....	112
3.3.1 Клинические проявления системного воспалительного ответа у новорожденных основных групп.....	112
3.3.2 Дисфункция системы органов дыхания у новорожденных основных и контрольных групп.....	113
3.3.3 Этиология дыхательной недостаточности и особенности лечебных мероприятий у новорожденных групп контроля.....	117
3.3.4 Клинические проявления органых дисфункций в раннем неонатальном периоде у новорожденных основных групп.....	119
3.4 Характеристика новорожденных в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН, длительность органых дисфункций и особенности лечебных мероприятий (IIB этап исследования).....	122
3.4.1 Характеристика доношенных новорожденных в подгруппах в зависимости от	

тяжести и исхода СПОН, длительность органических дисфункций и особенности лечебных мероприятий.....	119
3.4.2 Характеристика недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности, длительность органических дисфункций, особенности лечебных мероприятий.....	129
3.4.3 Характеристика недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности, длительность органических дисфункций и особенности особенностей лечебных мероприятий.....	138
3.5 Особенности течения и исходов СПОН у новорожденных в зависимости от срока гестации.....	146
Глава 4. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, СРОКА ГЕСТАЦИИ.....	151
4.1 Показатели системы эритронов у новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия синдрома полиорганной недостаточности.....	151
4.2 Показатели системы эритронов у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности в зависимости от срока гестации.....	152
Глава 5. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ И ИСХОДА СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	175
5.1 Динамика показателей уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, эритроцитарных индексов, фетального гемоглобина, количества нормобластов в периферической крови у доношенных новорожденных в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности.....	175
5.2 Динамика показателей уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, эритроцитарных индексов, фетального гемоглобина, количества нормобластов в	

периферической крови у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности.....	181
5.3 Динамика показателей уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, эритроцитарных индексов, фетального гемоглобина, количества нормобластов в периферической крови у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности.....	187
5.4 Показатели системы эритрона у новорожденных с исчезновением органных дисфункций в зависимости от срока гестации на 28-е сутки жизни.....	194
5.5 Динамические изменения показателей эритроидного кроветворения у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.....	200
Глава 6. ВКЛАД ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ТЯЖЕСТЬ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМОГО ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАТОРА, ОБУСЛОВЛИВАЮЩЕГО ТЯЖЕСТЬ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	207
6.1 Вклад этиологических факторов в тяжесть синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.....	207
6.2 Показатели системы эритрона у доношенных новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде.....	211
6.3 Показатели системы эритрона у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении с синдромом полиорганной недостаточности в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде.....	214
6.4 Показатели системы эритрона у недоношенных новорожденных с очень	

низкой и экстремально низкой массой тела при рождении с синдромом полиорганной недостаточности в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде.....218

Глава 7. ИНФОРМАТИВНОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ КРИТЕРИЕВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....222

7.1 Прогностическая значимость срока гестации, массы тела при рождении, оценки по шкалам Апгар, SNAPPE II, в отношении риска развития СПОН у новорожденных.....222

7.2 Прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска летального исхода и выделения умеренных и тяжелых проявлений СПОН у новорожденных.....227

7.3 Прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска развития тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных.....236

7.4 Прогностическая значимость совокупности клинических и лабораторных критериев, показателей системы эритрона в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в раннем неонатальном периоде.....247

7.5 Прогностическая значимость совокупности клинических и лабораторных критериев, показателей системы эритрона в отношении в риска летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде.....250

7.6 Прогностическая значимость совокупности клинических и лабораторных критериев, показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в отношении в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в постнеонатальном периоде.....259

7.7 Прогностическая значимость совокупности клинических и лабораторных критериев, показателей системы эритрона в отношении риска неблагоприятного

исхода у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций.....	263
7.8 Разработка алгоритма по ведению новорожденных в ОРИТ с учетом прогностических критериев летального исхода.....	266
Глава 8. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.....	269
8.1 Характеристика включенных в исследование детей.....	269
8.2 Частота острых респираторных инфекций у детей дошкольного возраста с различной тяжестью СПОН в неонатальном периоде.....	272
8.3 Частота хронических заболеваний у детей дошкольного возраста с различной тяжестью СПОН в неонатальном периоде.....	279
8.4 Физическое и нервно-психическое развитие детей дошкольного возраста с различной тяжестью СПОН в неонатальном периоде.....	287
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	295
ВЫВОДЫ.....	322
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	325
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	328
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	330

ВВЕДЕНИЕ

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. Ваue, 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 органных 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.)

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Синдром полиорганной недостаточности как общемедицинская проблема

1.1.1 Терминология и эпидемиология синдрома полиорганной недостаточности

В 70-е годы XX века начала свое развитие концепция синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Новые технологии в интенсивной терапии позволили продлевать жизнь больным с тяжелыми, ранее смертельными заболеваниями. СПОН стал основной непосредственной причиной смерти пациентов в отделениях реанимации [И.Н. Лейдерман, 1999; А.П. Зильбер, 2006; M.J. Murray, D.B. Coursin, 1993; A.E. Baue, 1997; P.S. Barie et al, 2009]. N.L. Tilney et al в 1973 году впервые описал СПОН у пациентов с разрывом аневризмы аорты. В последующие годы изучение СПОН было продолжено, А.Е. Вауе в 1975 году описал синдром, характеризующийся прогрессирующей недостаточностью органов, В. Eiseman et al. в 1977 и D.E. Fry et al. в 1980 году ввели понятие «Multiple Organ Failure» («полиорганная недостаточность» – аналог термина в русском языке), авторами было показано, что полиорганная недостаточность как клинический синдром определяется не этиологией, а общими механизмами, ведущими к летальному исходу [N.L. Tilney et al, 1973; A.E. Baue, 1975; В. Eiseman et al., 1977; D.E. Fry et al., 1980]. Для дальнейшего изучения СПОН было необходимо принять единое определение данного синдрома [W.A. Knaus et al, 1989]. В 1992 году R.C. Bone et al. ввели термин «Multiple Organ Dysfunction Syndrome» («синдром полиорганной недостаточности» – аналог термина в

русском языке), и было дано определение СПОН как прогрессирующего нарушения функции двух и более систем органов, и неспособности организма поддерживать гомеостаз без дополнительного вмешательства [R.C. Bone et al., 1992]. Данное определение, однако, не содержало уточнений о степени дисфункции органов, что стало причиной широких дискуссий, появления множества новых определений СПОН и усложнило возможность сравнивать результаты клинических испытаний, в которых изучался СПОН, так как пациентов включали в клинические испытания на основании различных критериев [C.J. Kirkpatrick et al, 1996; M. Zhang et al, 1997; P.O. Nystrom, 1998; J.L. Vincent et al, 2003; A.E. Baue, 2006; N. Mongardon et al, 2009].

Впервые в отечественной печати термин «полиорганная недостаточность» как аналог термина «Multiple Organ Failure» был использован В.А. Гологорским и соавт. В 1985 году [В.А. Гологорский и соавт., 1985]. В последующем аналогом термина «Multiple Organ Dysfunction Syndrome» в русском языке стал термин «синдром полиорганной недостаточности», ряд русскоязычных авторов стали использовать термин «синдром полиорганной дисфункции», и предпринята попытка разделить понятия «синдром полиорганной недостаточности» («полиорганная недостаточность») и «синдром полиорганной дисфункции» [А.П. Зильбер, 2006]. В словаре медицинских предметных рубрик (Medical Subject Headings, MeSH) национальной медицинской библиотеки США (United States National Library of Medicine, NLM) термины «Multiple Organ Failure» и «Multiple Organ Dysfunction Syndrome» используются как синонимы, в то же время термин «Multiple Organ Dysfunction Syndrome» считается более точным, чем термин «Multiple Organ Failure» [А.Е. Вауе, 2006].

В последние годы многие исследователи признают, что СПОН — это скорее непрерывно продолжающийся процесс физиологических расстройств, чем феномен типа «все или ничего». Учитывая, что четкую грань между сохраненной функцией органа и его недостаточностью на основании физиологических

параметров определить невозможно, дихотомический принцип определения СПОН по наличию или отсутствию нарушения функции органа предложено заменить на количественную оценку тяжести СПОН [M. Singer, 1998; J.L. Vincent et al, 2003; P.S. Varie et al, 2009]. Количественная оценка тяжести СПОН позволяет оценивать эффективность проводимого лечения, лучше понимать биологические процессы, протекающие при развитии СПОН на основе известных характеристик [А.П. Зильбер, 2006; J.S. Marshall, 1999]. Использование количественной оценки тяжести СПОН позволило выделять группы пациентов с умеренными проявлениями СПОН [P.S. Varie et al, 1994]. Наличие умеренных проявлений СПОН у пациентов значительно увеличивало их пребывание в отделении реанимации, и в целом, в стационаре по сравнению с пациентами, у которых проявления СПОН отсутствовали [P.S. Varie et al, 1996].

Исходя из современных представлений о СПОН, разделение понятий «синдром полиорганной недостаточности» («полиорганная недостаточность») и «синдром полиорганной дисфункции», вероятно, не является целесообразным. В данной работе использован термин «синдром полиорганной недостаточности» как наиболее распространенный в отечественной литературе аналог термина «Multiple Organ Dysfunction Syndrome».

В Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) в рубрике R65 «Синдром системного воспалительного ответа» выделены такие состояния как «Синдром системного воспалительного ответа инфекционного генеза с органной недостаточностью» (R65.1) и «Синдром системного воспалительного ответа неинфекционного генеза с органной недостаточностью» (R65.3), имеющие, по сути, прямое отношение к термину «синдром полиорганной недостаточности», который был предложен уже после введения в действие МКБ-10.

СПОН является проблемой не только медицинской, экономической, но и этической – до настоящего времени основой лечения СПОН остается

поддержание функции органов до их восстановления, что влечет за собой большие экономические затраты в результате длительного пребывания больного в стационаре. Стоимость лечения пациентов, погибших от СПОН, в два раза выше, чем стоимость лечения выживших пациентов с СПОН. Этическая проблема состоит в снятии пациента с поддержки, когда вероятность, что пациент с СПОН погибнет, высока. Разработка эффективных методов, позволяющих увеличить выживаемость и снизить стоимость лечения пациентов с СПОН – актуальная проблема медицины критических состояний [С.М. Martin et al, 2005; L. Cabre et al, 2005; N. Mongardon et al, 2009].

За последние 10 лет смертность от СПОН у пациентов в развитых странах снизилась как в результате совершенствования методов лечения СПОН, так и использования определения СПОН в отношении пациентов с умеренными органными дисфункциями. Тем не менее, СПОН остается основной непосредственной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии и на сегодняшний день [R.M. Durham et al, 2003; D.J. Ciesla et al, 2005; P.S. Barie et al, 2008]. СПОН является основной причиной смерти больных от сепсиса, множественных травм, тяжелых ожогов [D. Nast-Kolb et al, 2001; M. Surbatovic et al, 2005; K.A. Brown et al, 2006; M.C. Kutko et al, 2003; L.N. Nguyen, T.G. Nguyen, 2009]. Смертность от СПОН в развивающихся странах выше, чем в развитых, что объясняется меньшим объемом диагностических и терапевтических вмешательств у пациентов с СПОН в развивающихся странах [M.W. Dunser et al, 2008].

Первые описания СПОН у детей появились в конце 80-х годов XX века, в 90-е годы появились работы по СПОН у новорожденных, исследователями было выявлено, что смертность детей и новорожденных от СПОН высока [J.D. Wilkinson et al, 1986; S.D. Smith et al, 1991; L.M. Philichi, 1994]. Интенсивное изучение СПОН в педиатрии началось уже в XXI веке. J.A. Johnston et al было показано, что чем меньше возраст ребенка, тем выше вероятность развития СПОН, СПОН чаще развивается у мальчиков, чем у девочек [J.A. Johnston et al,

2004]. При поступлении в отделение реанимации СПОН у детей первого года жизни встречается значительно чаще, чем в другие периоды детского возраста [K.V. Turro et al, 2009]. У детей с сепсисом СПОН развивается рано и значительно увеличивает риск смерти от сепсиса [J.A. Tantalean et al, 2003]. Исследователи из Колумбии показали, что ранний возраст, наличие сепсиса и низкий социально-экономический статус семьи является значимым фактором риска смерти детей от СПОН [J.C. Jaramillo-Bustamante et al, 2012]. СПОН среди новорожденных встречается чаще, чем среди детей других возрастных групп и является основной непосредственной причиной смерти среди новорожденных. При изучении СПОН новорожденных необходимо выделять в отдельную группу, учитывая значительный риск развития СПОН среди детей данной возрастной группы [E.V. Аронскинд, 2000; Ю.С. Александрович и соавт., 2012; S.M. Tibby, 2005; N. Bestati et al, 2010; Faa et al, 2012; M. Thyoka et al, 2012]. Недоношенные дети в большей степени предрасположены к развитию СПОН, чем доношенные [Александрович Ю.С. и соавт., 2009; J.L. Wynn, H.R. Wong H.R., 2010; J.Y. Liu et al, 2011]. Следует отметить, что эпидемиология СПОН в педиатрии и неонатологии изучена в значительно меньшей степени, чем у взрослых.

1.1.2 Этиология и основные звенья патогенеза синдрома полиорганной недостаточности

Снижение смертности от СПОН в последние десятилетия связано с лучшим пониманием патофизиологических процессов, приводящих к развитию СПОН, и совершенствованием методов лечения СПОН [P.S. Varie et al, 2009]. Отсутствие четкого определения и чувствительного инструмента для качественной и количественной оценки СПОН ранее создавали трудности в понимании

патогенеза СПОН. Достижения в изучении СПОН — четкое определение, шкала оценки тяжести СПОН позволили проводить исследования этиологии, патогенеза СПОН и проводить клинические испытания новых методов лечения СПОН [H.G. Cryer, 2000], что позволило уточнить патогенез СПОН на клеточном и молекулярном уровне. Несмотря на большое количество проведенных исследований и клинических испытаний, многие вопросы относительно патогенеза СПОН не решены, воспроизводимость клинических испытаний низкая, и проблема СПОН до настоящего времени остается нерешенной до конца [A.E. Baue, 2006; Y. Yamada, 2008].

Основными этиологическими факторами СПОН у взрослых являются тяжелые инфекции, крупные оперативные вмешательства, ожоги и травмы, тяжелый панкреатит, шок любой этиологии, перенесенное состояние клинической смерти. Риск развития и смертность от СПОН у взрослых увеличивается в пожилом возрасте [Л.С. Барбараш и соавт., 2010; Б.Н. Шах и соавт., 2011; S. Hu et al, 1998; S.W. Zhang et al, 2004; 2007; N. Mongardon et al, 2009].

Ответ организма на массивное повреждение тканей, который в большей степени оказывает влияние на исход, чем само повреждение, определенный как «синдром системного воспалительного ответа» (ССВО) является основным патогенетическим фактором СПОН. Нейтрофилы, макрофаги, фактор некроза опухоли, интерлейкины 1, 2, 6, 8 – основные участники запуска системного воспалительного ответа [И.М. Устьянцева и соавт., 2010; H. Ura, 1998; J.C. Marshall, 2001; T. Motoyama et al, 2003]. Причиной развития ССВО и СПОН в ранних исследованиях считался сепсис, однако исследования, проведенные в последующем, показали, что ССВО и СПОН развивались у пациентов и в отсутствие инфекции – к запуску ССВО приводило нарушение перфузии органов и тканей при шоке. Дальнейшие исследования показали, что СПОН развивается в результате чрезмерной неконтролируемой системной воспалительной реакции, активирующейся массивным повреждением тканей, при котором воспалительный

ответ невозможно локализовать, а в результате системной воспалительной реакции повреждение тканей усугубляется (так называемая гипотеза «одного удара»). Гипотеза «одного удара» обосновала развитие раннего СПОН в первые 72 часа после массивного повреждения тканей [G. Schlag et al, 1991; D.E. Fry, 2000; R.V. Maier, 2000; T. Tsukamoto et al, 2010]. Все больше данных получает в свое подтверждение гипотеза «двух ударов», объясняющая развитие позднего СПОН, когда в отсроченное время после начального повреждения, которое не было массивным, но изменило способность адекватного контроля за иммунным ответом, в результате последующих повреждений, будь то эпизоды гипоксемии, ишемии, повторные оперативные вмешательства, происходит запуск неконтролируемого системного воспалительного ответа [I. Butt, V.M. Shrestha, 2008]. Результатом изучения патогенеза СПОН на протяжении нескольких десятилетий стало понимание, что данный синдром развивается в результате цикла реакций воспаление — повреждение — воспаление. Воспаление является контролируемым, пока не достигнет переломного момента — положительной обратной связи, после чего оно становится неконтролируемым. В 90-е годы XX века имели место предположения, что при развитии СПОН чрезмерный системный воспалительный ответ способствует компенсаторной активации противовоспалительного ответа, обозначенного как синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARs). Активация компенсаторного противовоспалительного ответа способствует секреции и синтезу интерлейкинов 4, 10, трансформирующего фактора роста β и других, преобладание компенсаторного противовоспалительного ответа приводит в итоге к иммунодепрессии и распространению вторичной инфекции. Нарушение баланса системного воспалительного и компенсаторного противовоспалительного ответов является новой парадигмой в понимании патогенеза СПОН [D.E. Fry, 2000; T. Gustot, 2011; G. An et al, 2012].

Как было показано выше, дети предрасположены к развитию СПОН в большей степени, чем взрослые, что объясняется несбалансированностью механизмов, регулирующих воспалительный ответ, уязвимостью системы гемостаза и метаболических реакций, незрелостью иммунной и эндокринной систем, предрасполагающих к присоединению инфекции, которая вносит в дальнейшем свой вклад в прогрессирование СПОН [Е.И. Дорофеева и соавт., 2013; Prolux et al, 2009]. Смертность от СПОН у детей повышают хронические заболевания [К.В. Турро et al, 2010]. Самыми распространенными причинами СПОН среди новорожденных являются респираторный дистресс синдром, асфиксия, сепсис [О.В. Халецкая и соавт., 2007; М.В. Дегтярева и соавт., 2008; Г.А. Самсыгина, 2009; К.В. Пшениснов, 2009; К.В. Пшениснов и соавт., 2011; G.D. Hankins et al, 2002; P. Shah et al, 2004; J. Liu et al, 2010; J.X. Liu et al, 2011; J.L. Wynn, H.R. Wong, 2010; G. Voog, 2010; Faa et al, 2012]. У новорожденных СПОН может быть проявлением врожденных дефектов метаболизма, часто СПОН развивается у новорожденных с врожденными пороками развития [N. Bestati et al, 2010; H. Rivera et al, 2010]. Почки у детей в большей степени, чем у взрослых, предрасположены к развитию острой почечной недостаточности при сепсисе, внося свой вклад в тяжесть СПОН [К.А. Seely et al, 2011]. СПОН — наиболее частая причина почечной недостаточности у новорожденных [D. Csaicsich et al, 2008]. Факторами, увеличивающими риск развития СПОН у новорожденных, является ограниченная возможность сердечно-сосудистой системы компенсировать нарушения перфузии — относительно низкие показатели сердечного выброса и пульсового давления по сравнению с детьми из других возрастных групп [L.S. Oiu et al, 2009; K.J. Barrington, 2013], и большая подверженность оксидативному стрессу новорожденных, а особенно детей, родившихся недоношенными [N. Nassi et al, 2009]. Работы как отечественных, так и зарубежных ученых, касающихся изучения патогенеза СПОН у новорожденных, немногочисленны.

Окончательно не определены причины, которые определяют последовательность и количество вовлеченных в СПОН органов и их вклад в исход у отдельных пациентов. Увеличение количества вовлеченных в СПОН органов значительно увеличивает смертность от СПОН [N. Mongardon et al, 2009]. Увеличение вероятности смертельного исхода у новорожденных связано с нарушением функции печени, однако нарушение функции печени у новорожденных с СПОН встречается не часто [N. Bestati et al, 2010]. Предполагается, что генетически детерминированные особенности экспрессии и регуляции молекул адгезии, плотность и эффективность клеток воспаления в различных органах являются ключевыми факторами, определяющими последовательность вовлечения органов и тяжесть органной дисфункции [H. Wang, S. Ma, 2008].

Одной из первых в СПОН вовлекается система дыхания [А.П. Зильбер, 2006; M. Cuenca Solanas, 1999]. СПОН является основной причиной смерти больных с острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС) [J.L. Vincent, M. Zambon, 2006]. Современные исследователи рассматривают патофизиологию ОРДС с двух разных, но комплементарных точек зрения, в одной из них ОРДС рассматривается как причина СПОН, в другой как следствие. ОРДС может быть первым проявлением СПОН, когда повреждение легких имеет место в результате активации ССВО. Исследования, выполненные в последние годы, показали, что поврежденные легкие сами могут стать источником медиаторов воспаления и запуска ССВО [В.Л. Кассиль и соавт., 2006; F.V. Cerra, 1987; D.J. Ciesla et al, 2005; L. Del Sorbo, A.S. Slutsky, 2011]. Цитотоксические функции нейтрофилов стимулирует гипоксемия, внося свой вклад в поддержание системного воспаления [D.Y. Tamura et al, 2002]. Основным методом лечения ОРДС является искусственная вентиляция легких (ИВЛ), при проведении ИВЛ возможно повреждение легких давлением, синтез медиаторов воспаления и их попадание в системный кровоток [F.V. Plotz et al, 2004]. Даже при отсутствии выраженного

повреждения легких проведение ИВЛ при наличии эндотоксинемии способствует активации ССВР и развитию экстрапульмонарного повреждения органов [D.S. Omahoni et al, 2006].

Имеются исследования, свидетельствующие о вкладе вегетативной дисфункции в патогенез СПОН [H. Schmidt et al, 2008].

У детей с СПОН и сепсисом выявлено нарушение секреции соматотропного гормона (СТГ). Показано, что отсутствие восстановления секреции СТГ на 3-и сутки заболевания значительно увеличивает риск летального исхода [G.J. Marquart et al, 2010].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) считается важным звеном патогенеза СПОН, поскольку ЖКТ имеет значительную протяженность микроциркуляторного русла, нарушение перфузии кишечника становится причиной активации эндотелия, адгезии к эндотелию нейтрофилов, их миграции в ткани, секреции цитокинов и запуску ССВО. Высокая проницаемость кишечника при СПОН способствует транслокации бактерий и токсинов через кишечную стенку и сохранению и поддержанию ССВО [G. Schlag et al, 1991; C.J Doig et al, 1998; J.F. Bion 1999]. Даже без системного распространения бактерии из ЖКТ, оставаясь в мезентериальных лимфоузлах, способны запускать ССВО и способствовать поражению отдаленных органов [R. Fukushima et al, 1998; G.A. Nieuwenhuijzen, R.G. Goris, 1999]. Повышение проницаемости кишечника и активация системного воспалительного ответа первичны к повреждению миокарда и острой почечной недостаточности у новорожденных [A. Zani et al, 2010]. Высокая проницаемость ЖКТ для микроорганизмов у недоношенных новорожденных может привести к активации системного воспалительного ответа и развитию СПОН [А.И. Чубарова и соавт., 2010; R. Sharma et al, 2007; M. Mshvildadze, J. Neu, 2010; G. Faa et al, 2012]. Повреждение ЖКТ может быть усилено в результате реперфузии [H. Yasuhara, T. Muto T., 1998]. Реперфузия способствует усиленной продукции активных форм кислорода и приводит к

истощению антиоксидантной защиты организма и повреждению собственных тканей, что, в свою очередь способствует активации ССВО и развитию СПОН. Ключевую роль в запуске ССВО в результате ишемии-реперфузии играют толл-подобные рецепторы 4 типа (TLR-4), расположенные на макрофагах и эпителии кишечника [L.J. McGhan, D.E. Jaroszewski, 2012]. Роль интестинальной ишемии-реперфузии подчеркивается в качестве важного звена патогенеза СПОН как у детей, так и у взрослых [A. Pierro, S. Eaton, 2004]. Одним из факторов, способствующих развитию СПОН является интраабдоминальная гипертензия [А.П. Зильбер, 2006; G.R. Akhobadze et al, 2011; G. Steinau et al, 2011].

Многочисленные исследования разных лет показали, что интенсивность оксидативного стресса коррелирует с тяжестью СПОН, оксидативный стресс является одним из звеньев патогенеза СПОН у взрослых пациентов. Содержание продуктов перекисного окисления липидов и глубокого окисления белков значительно повышены при СПОН. Роль оксидативного стресса показана в патогенезе сепсиса и СПОН у детей. [Н.А. Осипова и соавт., 2008; Г.А. Рябов и соавт., 2000; T. Motoyama et al, 2003; Y. Xiong et al, 2008; B. Von Dessauer, 2011; L.V. Ware, J.P. Fessel, 2011]. J. Guschieri и R.V. Maier (2007) показали, что высвобождение макрофагами избыточного количества провоспалительных цитокинов связано с процессами репрограммирования макрофагов под воздействием оксидативного стресса [J. Guschieri, R.V. Maier, 2007].

Нарушение микроциркуляции вносит важный вклад в развитие СПОН. Активация ССВО сопровождается активацией эндотелия, тромбоцитов и развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВСК). Процессы ССВО и ДВСК взаимосвязаны и способствуют формированию порочного круга: активация ССВО — активация ДВСК — нарушение микроциркуляции — гипоксия-ишемия — активация ССВО [Е.С. Золотокрылина, 1996; В.А. Сергеева и соавт., 2010; Р.В. Бочаров и соавт., 2010; М.А. Кузьмин и соавт., 2011; Л.Л. Плоткин и соавт., 2012; Bittinger et al, 1996; M. Gawaz et al, 1997;

S. Gando et al, 1999; C.J. Kirkpatrick, S. Gando, 2010; P. Paulus et al, 2011]. Важным фактором, способствующим нарушению микроциркуляции, является нарушение деформируемости эритроцитов [Мороз В.В. и соавт., 2012; T. Gustot, 2011]. Ишемия-реперфузия в результате активации оксидативного стресса способствует гибели эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла и в местах экстравазации эритроцитов в ткани в результате повышения проницаемости сосудов. Разрушенные эритроциты являются источником свободного гемоглобина, и гема, который является мощным окислителем и инициирует образование активных форм кислорода, интенсифицируя оксидативный стресс и, таким образом, повреждение тканей. Исследования, выполненные в последние годы показали, что гиперэкспрессия гемоксигеназы-1, фермента, обеспечивающего деградацию гема, имеет место при активации ССВО. В результате активности гемоксигеназы-1 из свободного гемоглобина, образовавшегося при разрушении эритроцитов, образуются билирубин, ферритин, монооксид углерода, которые защищают ткани от последствий ишемии-реперфузии, обеспечивает антиоксидантную защиту, поддержание микроциркуляции, блокируют процессы апоптоза и воспаления [Ю.П. Орлов, 2008; И.В. Мальцева и соавт., 2011; Ю.П. Орлов и соавт., 2012; S. Tsuchihashi et al, 2004; Signorini C., et al, 2008 K. Saukkonen et al, 2010]. Морфология эритроцитов является показателем, по которому можно косвенно судить об интенсивности оксидативного стресса и этот показатель необходимо оценивать у пациентов в критических состояниях [R.E. Drews, 2003].

Исследования последних лет показали, что массивные трансфузии эритроцитов пациентам в критических состояниях ассоциируются с повышением заболеваемости и смертности, увеличивают риск развития СПОН [P.E. Marik, 2008]. Повышение риска заболеваемости и смертности от СПОН в результате массивных трансфузий эритроцитов связано, вероятно, с ухудшением качества эритроцитов в результате их хранения. В посттрансфузионном периоде

преждевременная гибель перелитых эритроцитов активирует оксидативный стресс и запуск ССВО [В.В. Мороз и соавт., 2013; Escobar et al, 2007; L. Van de Watering, 2011]. Однако, анемия у пациентов в критических состояниях является распространенным симптомом, может иметь отрицательные последствия на организм, связанные с ухудшением оксигенации тканей, и трансфузия эритроцитов часто является мерой, необходимой для поддержания кислородной емкости крови у данной категории пациентов. По данным ряда исследователей, ограничительные стратегии в отношении трансфузий эритроцитов могут обойти проблемы, связанные с трансфузиями [R.J. DeBellis, 2007]. Качество эритроцитов зависит от сроков хранения эритроцитарной массы. По данным F. Gauvin et al (2010), риск развития и прогрессирования СПОН не увеличивается при переливании критически больным детям эритроцитов со сроком хранения менее 2-3 недель [F. Gauvin et al, 2010]. Большая часть критически больных детей получает по меньшей мере одну трансфузию эритроцитов за время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии [R. Armano et al, 2005]. Исследования среди критически больных детей, получающих трансфузии в зависимости от уровня гемоглобина (менее 70 г/л и менее 95 г/л) не обнаружили различий по частоте смертности, риску развития и прогрессирования СПОН [J. Rouette et al, 2010; O. Karam et al, 2011]. Вероятно, риск и выгода от трансфузии эритроцитов должны быть оценены у каждого конкретного пациента и подход к трансфузии должен быть индивидуализирован [В.М. Городецкий 2012; P.E. Marik, 2008].

В 90-е годы XX века ученые много внимания уделяли изучению нарушения взаимосвязи между доставкой и потреблением кислорода при СПОН. В исследованиях было показано, что для СПОН характерно повышенное потребление кислорода, что объяснялось синдромом гиперметаболизма, связанного с избыточным синтезом медиаторов воспаления и катаболической направленностью обмена веществ [И.Н. Лейдерман, 1999; A.L. Beal, F.B. Cerra,

1994; Grootendorst, 1990; H.R. Michie, 1996]. Нарушение метаболизма кислорода при СПОН было показано и в более поздних исследованиях [В.В. Мороз и соавт., 2000; L.N. Thian et al, 2007]. Попытки увеличения доставки кислорода до субмаксимальных значений, не уменьшали признаки тканевой гипоксии при СПОН. Тканевая гипоксия, на наличие которой указывал высокий уровень лактата, у пациентов с развившимся СПОН сохранялась, несмотря на высокие уровни доставки кислорода. Учеными был сделан вывод, что нарушение утилизации кислорода митохондриями скорее, чем нарушенная доставка кислорода играет роль в развитии СПОН [E.D. Crouser, 2004; B. Von Dessauer, 2011]. Доставка и потребление кислорода организмом рассчитываются на основе показателей гемодинамики (ударный объем сердца, частота сердечных сокращений), уровня гемоглобина и насыщения гемоглобина артериальной и венозной крови кислородом [А. Камкин и соавт, 2004]. В 2009 году А. Lima et al. обнаружили, что при измерении насыщения кислородом тканей методом инфракрасной спектроскопии не было выявлено связи с глобальными показателями гемодинамики, однако содержание кислорода в тканях ассоциировалось с тяжестью клинических проявлений СПОН и клиническими проявлениями нарушения перфузии кожи, что не позволяет не учитывать факт нарушения доставки кислорода на микроциркуляторном уровне [А. Lima et al., 2009]. Структурные и функциональные изменения эритроцитов, вызванные воздействием медиаторов воспаления, могут снизить доставку кислорода к тканям на микроциркуляторном уровне, тем самым способствуя развитию СПОН [Л.В. Герасимов и соавт., 2010; M. Scharte, M.P. Fink, 2003].

Как известно, 90% кислорода, который потребляется организмом, расходуется на нужды митохондрий, в результате в клетках образуется запас энергии в форме АТФ. В ответ на прогрессивное снижение доступности энергии, как результата нарушенной доставки кислорода, метаболические процессы в клетке должны быть снижены, в противном случае в результате несоответствия

между потребностью клетки в субстрате и возможностью удовлетворять эти потребности, наступит клеточная смерть [M. Singer, 2007]. Блокирование дыхательной цепи в митохондриях может быть напрямую обусловлено воздействием на митохондрии активных форм кислорода, медиаторов воспаления [D. Brealey et al, 2002; 2004; M. Wendel et al, 2009]. Снижение метаболизма клетки повышает ее шансы на выживание в условиях повреждающего воздействия и проявляется на уровне организма в виде органных дисфункций. По сути, нарушение функции органов при СПОН до определенного момента — проявление адаптивного, защитного механизма, позволяющего выжить клеткам в условиях дефицита субстрата [M. Singer, 2004]. Об адаптивном снижении внутриклеточного метаболизма при СПОН свидетельствуют те факты, что, несмотря на клинические и биохимические данные о недостаточности функции органов, признаки массивной гибели клеток отсутствуют, а функции органов в случае выживания полностью восстанавливаются [D. Brealey et al, 2004; N. Mongardon et al, 2009; K.V. Turro et al, 2010]. По данным D.J. Ciesla et al (2004) у части пациентов с СПОН, развившимся после травмы, функции органов спустя несколько суток после травмы восстанавливаются, что, вероятно, свидетельствует о физиологическом ответе организма на повреждение тканей и реанимацию [D.J. Ciesla et al, 2004]. В зависимости от тяжести повреждения и механизмов, регулирующих ответ организма на повреждение, транзиторное адаптивное состояние внутриклеточного гипометаболизма трансформируется в процесс репарации и восстановления функции клеток, либо имеет место запуск процесса клеточной гибели путем некроза или апоптоза, и СПОН становится необратимым [T. Koch, R.H. Funk, 2001; E.D. Crouser, 2004; A.D. Kaye et al, 2005]. Изменения в метаболизме в раннюю фазу критического состояния, проявляющиеся как СПОН, могут быть целесообразными и адаптивными в ответ на клеточный стресс [А.Н. Шмаков и соавт., 2012; J.L. Vincent, 2007; N. Mongardon et al, 2009], а увеличение потребления кислорода в фазу восстановления функций органов при СПОН может

свидетельствовать о биогенезе митохондрий, которые обеспечивают энергией репаративные процессы и выживание пациента [M. Singer, 2007].

К. Eredriksson at al. (2008) показали, что при СПОН анаболические процессы в клетке сохранены, но они не могут компенсировать процессы протеолиза в результате блокирования транскрипционных программ [K. Eredriksson at al., 2008].

Индукция апоптоза является важным фактором, который обеспечивает прогрессирование СПОН [J.P. Cobb et al, 2000; J. Pachl et al, 2005]. Выраженность апоптоза зависит не только от клеток, стимулирующих и опосредующих процессы апоптоза, но и от способности клеток мишеней данного органа или ткани отвечать на эти сигналы [A. Ayala et al, 2008]. Исследования, проведенные в последние годы показали, что тромбоциты могут индуцировать апоптоз в органах контактным путем [M. Sharon et al, 2012].

Генетически детерминированные особенности индивидуума определяют тяжесть и исход СПОН, разнообразие клинических проявлений и ответ на терапию. Важными факторами, определяющими подверженность к СПОН, являются генетически предопределенные характер иммунного ответа, способность противостоять оксидативному стрессу и обеспечить доставку кислорода в экстремальной ситуации [В.В. Мороз и соавт., 2012; J.F. Bion 1999; J. Villar et al, 2004]. Так, гаплотип —413T/GT(L)/+99C гемоксигеназы-1 ассоциируется с низкой частотой развития СПОН [K. Saukkonen et al, 2010]. У пациентов с СПОН имеет место дефицит ИЛ-10 [P. Loisa et al, 2003]. Генетическая предрасположенность к высокому уровню синтеза ИЛ-10 и промежуточному уровню синтеза фактора некроза опухоли может быть протективной у пациентов с СПОН, сбалансированный иммунный ответ благоприятен для выживания [C.L. Reid 2002; M.W. Hall et al, 2007]. Присутствие аллели 4G в гене ингибитора активатора плазминогена-1 в гомозиготном и гетерозиготном состоянии предрасполагает к повышенному риску развития СПОН и летальному исходу, так

как увеличивает склонность к тромбообразованию [Н.А. Воробьева, С.И. Капустин, 2007; M.A. Huq et al, 2012]. Роль генетических факторов в развитии, тяжести и исхода СПОН показана у детей [O. Liangos, B.L. Jaber BL, 2008]. Заболеваемость и смертность новорожденных от СПОН, развившегося в результате перенесенной асфиксии, зависит от генетического полиморфизма интерлейкина 6 [S. Calkavur et al, 2011]. Исследования генома пациентов с СПОН позволяют более глубоко понять патологические процессы, происходящие при развитии СПОН [B.B. Мороз и соавт., 2012; D.S. Wheeler, H.R. Wong, 2001].

1.1.3 Оценка тяжести и прогноза, клинические проявления при синдроме полиорганной недостаточности

Клинические проявления СПОН складываются из симптомов нарушения функции двух и более систем органов [R.C. Bone et al, 1992]. Очень важно выявлять СПОН как можно раньше, чтобы по возможности предотвратить прогрессирование СПОН до тяжелых, необратимых форм [А.П. Зильбер, 2006; P.O. Nystrom, 1998; H.G. Cryer, 1999]. Подсчет количества пораженных органов на основании наличия или отсутствия недостаточности органа не позволяет выявлять СПОН на ранних стадиях, поэтому выражение в баллах степени дисфункции пораженной системы считается наиболее информативным [P.S. Varie et al, 1994; J.L. Vincent, 2006].

Шкалы оценки тяжести СПОН были созданы с использованием тех или иных признаков органных дисфункций, на основе которых были предприняты попытки определить вероятность исхода при СПОН. Существует около 20 шкал, с помощью которых можно оценить тяжесть и прогноз при СПОН. Трудности, с которыми сталкиваются как создатели шкал, так и практические врачи,

использующие данный инструмент оценки тяжести СПОН, заключаются в том, что переменные, используемые в шкалах, не всегда точно описывают дисфункцию отдельного органа, а большое количество параметров, которые необходимо использовать при оценке тяжести органных дисфункций у конкретного пациента, могут ограничить использование некоторых шкал [M.J. Bertleff, H.A. Druining 1997; J.L. Vincent et al, 2003; R.M. Durham et al, 2003; R.G. Khadaroo, J.C. Marshall 2008]. Следующей проблемой, связанной с использованием шкал, является невозможность с помощью существующих в настоящее время шкал оценки тяжести СПОН точно рассчитать вероятность исхода у конкретного пациента, несмотря на высокую чувствительность и специфичность тех же шкал в отношении больших групп пациентов. Шкалы часто переоценивают вероятность летального у конкретного пациента, и реальная смертность от СПОН ниже, чем предсказанная на основании шкал. Тем не менее, учитывая факт, что СПОН является одной из основных причин смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а смертность от СПОН тесно связана с тяжестью пораженного органа и количеством вовлеченных органов, количественная оценка тяжести СПОН с использованием шкал необходима для эпидемиологических исследований, лучшего понимания патофизиологии СПОН, изучения эффективности ответа на терапию, проведения клинических испытаний [А.П. Зильбер, 2006; Б.В. Федичева и соавт., 2008; Е.Б. Гельфанд и соавт., 2000; J.S. Marshall, 1999; P.S. Varie, L.J. Nydo, 2000; N. Mongardon et al, 2009; H. Pu et al, 2009].

Шкала APACHE была одной из первых интегральных шкал оценки тяжести СПОН у взрослых пациентов (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), она включала в себя 34 физиологических параметра, каждый из которых оценивался в пределах от 0 до 4 баллов, учитывалось наличие хронических заболеваний у пациента на момент поступления в отделение реанимации. В дальнейшем шкала была модифицирована с учетом оценки ее чувствительности и специфичности на

больших группах пациентов, и новые версии шкалы — APACHE II и APACHE III учитывали возраст пациента, причину и время поступления в отделение реанимации, в то же время было сокращено количество оцениваемых параметров, что сделало шкалу более компактной [В.В. Говоров и соавт., 2011; W.A Knaus, 2002].

В 1995 году J.C. Marshall at al. была предложена шкала MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), в которую на основании изученных литературных данных были включены признаки, наилучшим способом описывающие органые дисфункции. Шкала включала признаки нарушения функции шести основных систем — центральной нервной системы, системы дыхания и кровообращения, почек, печени, гемостаза, каждая система оценивалась значениями от 0 до 4 баллов. Функцию центральной нервной системы оценивали по шкале ком Глазго, функцию сердечно-сосудистой системы — на основании показателя PAR (Pressure Adjusted Heart Rate), выведенного из произведения частоты сердечных сокращений на отношение центрального венозного давления к среднему артериальному давлению, функция дыхательной системы оценивалась на основании респираторного индекса (PaO_2/FiO_2), также оценивали уровень креатинина, билирубина, число тромбоцитов [J.C Marshall, at al, 1995].

В 1996 году Европейским обществом критических состояний была опубликована шкала SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), органые дисфункции 6 тех же систем органов, как и в MODS, оценивались по 4-х балльной системе, учитывалось наличие инфекции, для оценки использовались наихудшие показатели за прошедшие сутки, дисфункция сердечно-сосудистой системы выражалась в зависимости от потребности в инотропной поддержке [J.L. Vincent et al, 1996].

Шкалы SAPS (Simplified Acute Physiology Score) и ее модификация SAPSII, LODS (Logistic Organ Dysfunction system), предложенные J.R. Le Gall at al 1993 и 1996 году соответственно, построены по принципам, аналогичным

использованным при создании вышеперечисленных шкал и также применяются в клинической практике при оценке тяжести СПОН у взрослых пациентов [J.R. Le Gall et al, 1993; 1996].

Чувствительность и специфичность различных шкал оценки тяжести СПОН сравнивались на различных категориях пациентов, оценивались преимущества той или иной шкалы в зависимости от той или иной категории пациентов [D. Peres Bota et al, 2002; D. Zygun et al, 2006; D.M. Stein et al, 2010].

В результате многочисленных исследований эффективности оценки тяжести СПОН с использованием шкал, было показано, что серийная оценка состояния пациента с СПОН в динамике увеличивает информативность шкальной оценки, ухудшение показателей по шкалам в динамике имеет большее влияние на прогноз, чем однократная оценка при поступлении в отделение реанимации [J.C. Marshall et al, 1995; S. Oda et al, 2000; R. Cook et al, 2001; B. Khwannimit, 2008]. Использование производных от шкал оценки тяжести СПОН также может увеличить чувствительность шкалы в отношении неблагоприятного исхода, для оценки и расчета предложены такие производные, как максимальная оценка и средняя оценка за период наблюдения или наиболее значимый период, расчет дельты — максимальная оценка по шкале минус оценка в первый день поступления (U. Janssens et al, 2000; A. Badreldin et al, 2012).

Оценка тяжести СПОН в педиатрии сопряжена с особенностями физиологических параметров, которые находятся в зависимости от периодов детского возраста, что необходимо учитывать при создании инструмента оценки тяжести СПОН у детей. Шкала PELOD (Paediatric Logistic Organ Dysfunction) — одна из нескольких наиболее часто используемых шкал для оценки тяжести СПОН у детей. В шкалу входят переменные, оценивающие органые дисфункции центральной нервной системы с помощью шкалы ком Глазго, система кровообращения оценивается с учетом частоты сердечных сокращений и уровня систолического артериального давления, учет параметров производится в

зависимости от возраста, система дыхания оценивается на основании респираторного индекса ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) и парциального давления углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2), функция почек оценивается на основании уровня креатинина, функция печени — на основании уровня аспартаттрансаминазы (АСТ) и протромбинового индекса, система крови — на основании уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Шкала PELOD переоценивает риск неблагоприятного исхода, как и шкалы, используемые у взрослых. Оценка тяжести СПОН по шкале PELOD в динамике увеличивает прогностическую ценность шкалы [П.И. Миронов и соавт., 2009; S. Leteurte et al, 1999; 2010; P.C. Garcia et al, 2010].

Шкала PRISM (The Pediatric Risk of Mortality) использует для оценки уровень систолического и диастолического артериального давления, частоту сердечных сокращений и частоту дыхания с учетом возраста ребенка, респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2), уровень глюкозы, калия, кальция, бикарбоната, общего билирубина, отношение протромбинового времени к активированному частичному тромбиновому времени, зрачковые реакции и шкалу ком Глазго. Модификации шкалы PRISM II и PRISM III являются ее упрощенными версиями. Шкала PRISM в большей степени пригодна для оценки прогноза, чем для оценки тяжести СПОН [J. Lacroix, J. Cotting, 2005; G.A. Costa et al, 2010; S. Rodl et al, 2012].

Необходимость шкальной оценки тяжести состояния у новорожденных и ее внедрение в рутинную неонатологическую практику подчеркивается многими исследователями [Ю.С. Александрович и соавт. 2008; 2011; 2012; О.Б. Жидкова и соавт., 2009; K. Lee et al, 2000; M.F. Almedia et al, 2008]. При создании инструмента оценки тяжести состояния у новорожденных должны учитываться физиологические особенности данной возрастной группы. В частности, у новорожденных шкала PELOD имеет более низкую чувствительность, чем у детей других возрастных групп [N. Bestati et al, 2010]. Шкала CRIB (Clinical Risk Index

for Babies) была создана для оценки тяжести состояния новорожденного в первые 12 часов после рождения и не может быть использована для серийной оценки тяжести состояния новорожденных [C. Buhrer et al, 2000].

Модификация шкалы CRIB II используется для оценки тяжести состояния и риска неблагоприятного исхода у новорожденного на момент поступления в отделение реанимации. Шкала CRIB II предназначена для оценки тяжести состояния новорожденных со сроком гестации 32 и менее недели. Суммарное количество баллов по шкале CRIB II колеблется в пределах от 0 до 27, с увеличением количества баллов по шкале CRIB II увеличивается вероятность летального исхода [G. Parry et al, 2003].

Шкала SNAP (Score for Neonatal Acute Physiology) была создана D.K. Richardson et al. для оценки тяжести состояния новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, шкала использует 28 параметров для оценки, в том числе максимальные и минимальные зарегистрированные в течение суток уровни изучаемых показателей. Модификация шкалы SNAP-PE (Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension) учитывает оценку по шкале Апгар, срок гестации и соответствие гестационного возраста сроку гестации [D.K. Richardson, 1993; R.C. Silveira et al, 2001]. Учитывая необходимость оценки множества параметров, шкалу затруднительно было использовать для оценки тяжести состояния новорожденных и новые модификации шкалы SNAP II и SNAPPE II были значительно упрощены, что облегчило использование данной шкалы (таблица 2) [D.K. Richardson et al., 2001; M.F. Almedia et al, 2008; V. Sundaram et al, 2009].

Шкала SNAPPE II может быть использована у новорожденных с любой массой тела при рождении и с любым сроком гестации, данные для оценки по шкале SNAPPE II собираются в течение 12 часов с момента поступления новорожденного в отделение реанимации и интенсивной терапии. Суммарное количество баллов по шкале колеблется в пределах от 0 до 162, чем выше

количество баллов по шкале SNAPPE II, тем выше вероятность летального исхода [D.K. Richardson et al., 2001; M.F. Almedia et al, 2008; V. Sundaram et al, 2009].

Шкала NEOMOD (The Neonatal Multiple Organ Dysfunction) была предложена J. Janota et al. для оценки тяжести СПОН у новорожденных. Преимуществом шкалы является возможность ее использования у новорожденных различного гестационного возраста в течение всего неонатального периода независимо от объема терапевтического вмешательства. Шкала оценивает состояние 7 систем: центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, системы гемостаза, мочевыделительной системы, кислотно-основного баланса. При отсутствии нарушений со стороны одной системы органов присваивается оценка 0 баллов, при умеренной дисфункции системы присваивается оценка 1 балл, при выраженной дисфункции – 2 балла. Шкала NEOMOD показала оптимальную чувствительность и специфичность в предсказании летального исхода. Сумма максимального количества баллов, которые можно набрать по шкале NEOMOD – 14. Наступление летального исхода с вероятностью 100% прогнозирует наличие 9 баллов и более [J. Janota et al, 2001; 2004; 2008; M. Cetinkaya et al, 2012].

Так как предсказать точный прогноз у конкретного пациента с СПОН только с использованием шкальной оценки невозможно, многими учеными предпринимаются попытки использовать ряд физиологических и биохимических параметров в качестве маркеров, которые наряду с оценкой по шкалам могли бы уточнить прогноз и выбрать оптимальные в каждом конкретном случае методы лечения СПОН. В качестве таких маркеров изучаются уровни прокальцитонина, рецепторов молекул клеточной адгезии, фенотип иммунных клеток, концентрация нитратов и нитритов, вариабельность сердечного ритма, уровень лактата, кислородный статус, цитокинов, уровень циркулирующих в сыворотке нуклеосом, образующихся при апоптозе клеток [L. Douthy et al, 1998; Y.J. Lee et al, 2003; J. Pachl et al, 2005; S.W. Huang et al, 2006; L.H. Thian et al, 2007; J.L. Vincent, 2007; M.

Krueger et al, 2007; T. Visser et al, 2008; H. Schmidt et al, 2008; H.A. Borthwick et al, 2012; Q. Chen et al, 2012]. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP, single nucleotide polymorphisms) генов, вовлеченных в воспалительный каскад J. Villar et al (2004) предложен в качестве молекулярно-генетических маркеров [J. Villar et al, 2004]. A. Stachon et al в 2008 году показали, что количество нормобластов в периферической крови у взрослых пациентов с СПОН может быть использовано в качестве важной переменной, имеющей значительное влияние на прогноз при развитии СПОН [A. Stachon et al, 2008].

1.1.4 Лечение и профилактика синдрома полиорганной недостаточности

Множество клинических испытаний, проведенных для решения проблем лечения больных с СПОН имели ограниченный успех или негативные результаты. Такие стратегии, как связывание активных форм кислорода, выведение эндотоксинов, блокирование синтеза цитокинов, получивших доказательства клинической эффективности в моделях критических состояний на животных, не позволили в значительной степени снизить летальность от СПОН у людей. Очень сложное взаимодействие нескольких параллельно идущих процессов, участвующих в инициации и развитии СПОН в организме человека, не позволяют терапевтическим стратегиям действовать эффективно в каждом конкретном случае, что свидетельствует о наличии пробелов в знаниях о патогенезе СПОН [A.E. Baue, 1997; R.V. Maier, 2000; H.M. Andresen et al, 2006; D.E. Fry, 2000; 2012].

До настоящего времени лечение СПОН заключается в поддержке функции нарушенных органов и профилактике ятрогенных осложнений, до наступления выздоровления. Внимание уделяется оптимальной оксигенации тканей и

поддержанию гемодинамики, оптимальному питанию, мониторингу инфекции. В последнее десятилетие методы замещения функций нарушенных органов стали значительно более сложными, в более ранние сроки назначаются заместительная почечная терапия, парентеральное и энтеральное питание. Помимо замещения функции нарушенных органов важно устранить по возможности этиологические факторы СПОН, что повышает выживаемость пациента. Оптимальные уровни показателей оксигенации и гемодинамики у конкретного пациента с СПОН до настоящего времени не определены [И.А. Данилов, А.М. Овечкин, 2011; Л.С. Барбараш и соавт., 2011; Vincent, 1996; M. Singer 1998; S.W. Zhang, 2007]. Краеугольный камень терапии СПОН — избегать небезопасных и неэффективных методов лечения [N. Mongardon et al, 2009]. На риск возникновения, прогрессирования СПОН значительно влияет качество медицинской помощи, оказываемой в отделениях реанимации, [Н.В. Nguyen et al, 2000]. Терапевтические вмешательства при СПОН, направленные на иммунную систему, эндокринную систему, систему гемостаза изучаются до настоящего времени. Эффективность противошоковой терапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в качестве методов, позволяющих предотвратить развитие СПОН, подтверждена в многочисленных испытаниях. Постоянно совершенствуются вентиляционные стратегии в лечении ОРДС, СПОН [А.П. Зильбер, 2006; Е.Н. Байбарина и соавт., 2007; J. Lorenz, 2009; I. Cortes, 2012;].

Системный подход к терапии, экстракорпоральная поддержка функций нарушенных органов — респираторная поддержка, стабилизация гемодинамики, парентеральное питание, раннее энтеральное питание, лечение и мониторинг инфекции используются и при лечении СПОН у детей и новорожденных [Л. А. Бокерия и соавт., 2005; А.В. Любимова, и соавт., 2010; К.В. Пшениснов и соавт., 2011; И.В. Турищев и соавт., 2012; D. Adan et al, 1995; A.J. Piazza, 1999; J.A. Carcillo, 2008]. Значительные достижения в последние 10 лет в области совершенствования методов заместительной почечной терапии, не позволили

значительно снизить смертность от СПОН у детей и новорожденных [C. Ronco et al, 2012].

Смертность от СПОН как у взрослых, так и у детей снижает контроль за уровнем внутрибрюшного давления и своевременное лечение интраабдоминальной гипертензии [А.П. Зильбер, 2006; G. Steinau et al, 2011].

В последние годы в лечении и профилактике СПОН у новорожденных изучается эффективность гипотермии [A. Pierro, S. Eaton, 2004; S. Sarkar et al, 2009; N.J. Hall et al, 2010]. В качестве метода, предотвращающего развитие СПОН у новорожденных с сепсисом показана эффективность пентоксифиллина [M. Adel et al, 2010].

Трансфузия эритроцитарной массы является основным методом лечения анемии, часто развивающейся у пациентов с СПОН [J.L. Vincent et al, 2002]. T.L. Berezina et al (2002) показали, что оптимальной средой для трансфузии у пациентов с СПОН является эритроцитарная масса со сроком хранения менее 7 суток [T.L. Berezina et al, 2002]. В настоящее время получены данные, что препараты эритропоэтина повышают количество гемоглобина и снижают потребность в трансфузиях у пациентов с СПОН [H.L. Corwin, 2004]. Препараты эритропоэтина могут оказывать протективное действие на органы в случае ишемии-реперфузии, воспаления, обладая способностью блокировать апоптоз [T. Xanthos et al, 2011; C.E. Rodrigues et al, 2012; M. Brines et al, 2012]. Необходимым мероприятием в настоящее время является создание протоколов лечения анемии у пациентов с СПОН [R.J. DeBellis, 2007].

Разработка эффективных методов оценки и мониторинга метаболических изменений при критических состояниях, конститутивных особенностей пациента должны способствовать индивидуализации терапии СПОН [J.L. Vincent, 2007]. В настоящее время продолжается поиск и изучение эффективности при СПОН витаминов [J.X. Wilson, F. Wu, 2012], средств, модулирующих иммунный ответ [M.W. Hall et al, 2011; D. Vlahakos et al, 2012], антиоксидантов [B. Von Dessauer et

al, 2011; M. Andrades et al, 2011]. В ряде исследований в качестве профилактики и лечения СПОН была показана эффективность глутамина. Глутамин уменьшает воспаление, восстанавливает метаболические функции клеток, повышает устойчивость клеток к повреждению, может быть использован у новорожденных [Д.С. Цветков, 2009; Д.В. Петров и соавт., 2011; Weitzel, P.E. Wischmeyer PE. 2010; M. Kim, P.E. Wischmeyer 2013].

Учитывая значительный вклад митохондриальной дисфункции в патогенез СПОН, активно изучается эффективность препаратов, предотвращающих повреждение митохондрий, защищающих митохондрии от оксидативного стресса, стимулирующих биогенез митохондрий [A. Plotti, M. Singer, 2006; M.W. Anders, 2006; A.J. Dare et al, 2009]. Манипулирование программами транскрипции, повреждение которых имеет место при СПОН может быть терапевтической целью СПОН в будущем [J.P. Cobb, 2010].

1.2 Система эритрона: эритроидное кроветворение, морфология и функция эритроцитов в норме и в условиях патологии

1.2.1 Строение и функции эритроцитов, физиология эритроидного кроветворения

Термин «эритрон» описывает совокупность всех зрелых и незрелых клеток эритроидного ряда, циркулирующих в периферической крови и находящихся в костном мозге. Данный термин был введен британским физиологом W.B. Castle et al. в 1935 году, в последующем понятие «эритрон» получило широкое распространение. Определение эритрона как системы способствовало более

фундаментальному пониманию механизмов функционирования эритрона в норме и в условиях патологии [В.А. Козлов, 2001; Т.Г. Сарычева, Г.И. Козинец, 2001; В.Т. Морозова, и соавт., 2007].

Эритроидное кроветворение в физиологических условиях осуществляется в костном мозге. Процессы образования эритроцитов (эритропоэз) и разрушения эритроцитов (эритродиерез) взаимосвязаны между собой, обеспечивая авторегуляцию эритропоэза. В физиологических условиях процессам эритродиереза подвергаются функционально неполноценные, стареющие эритроциты [В.А. Козлов, 2001; Т.Г. Сарычева, Г.И. Козинец, 2001; Ю.М. Захаров, 2006; В.Т. Морозова, и соавт., 2007; Е.К. Голубева, 2011]. Неэффективным эритропоэзом считают разрушение эритроидных предшественников в костном мозге. В физиологических условиях неэффективный эритропоэз является механизмом регуляции эритроидного кроветворения в условиях постоянно меняющихся потребностей организма в продукции эритроцитов. Среди клеток эритроидного ряда выделяют родоначальные пролиферирующие, созревающие и зрелые. Родоначальные плюрипотентные клетки проходят через несколько стадий, в начальную фазу пролиферация и дифференцировка эритроидных предшественников не зависит от эритропоэтина (ЭПО), являющегося основным регулятором эритропоэза. Выбор стволовой клеткой направления дифференцировки, вероятно, процесс стохастический. Чувствительность стволовых клеток к внешним факторам возрастает по мере дифференцировки. Интерлейкинами 3, 4, 7, 11, 12 обеспечивается пролиферация ранних эритроидных предшественников. Клетки-предшественницы эритропоэза — бурстообразующая единица эритроцитов (БОЕ-Э) и колониобразующая единица эритроцитов (КОЕ-Э) не могут быть определены на основании морфологических характеристик, БОЕ-Э и КОЕ-Э распознают по способности создавать колонии эритроидных клеток. Важной характеристикой эритропоэза является пролиферативная активность эритроидных клеток Чувствительность эритроидных клеток к ЭПО

регулируется уровнем кислородного обеспечения костного мозга и увеличивается по мере их созревания. Эритробласт, пронормобласт, базофильный нормобласт, полихроматофильный нормобласт, оксифильный нормобласт, ретикулоцит, эритроцит являются морфологически распознаваемыми клетками эритроидного ряда. В регуляции эритропоэза принимает участие большое число факторов, которые оказывают на эритропоэз как стимулирующее, так и ингибирующее влияние. Нервная, эндокринная, иммунная система которые реализуют свои эффекты на эритропоэз через регуляцию синтеза ЭПО, оказывая влияние на гемодинамику почек и костного мозга и способствуя усилению чувствительности к ЭПО эритроидных предшественников [А.И. Воробьев, 2002; Т.Г. Сарычева, Г.И. Козинец, 2001; К.В. Судаков, Ю.М. Захаров, 2002; Морозова В.Т.и соавт., 2007; Н.П. Александров, 2010; V. Agosti et al, 2009].

Как известно, эритроциты является частью функциональной системы, обеспечивающей транспорт кислорода от легких к тканям. Снижение кислородного обеспечения тканей на короткий срок приводит к компенсаторным изменениям минутного объема вентиляции, минутного объема крови, перераспределению кровотока, изменению сродства гемоглобина к кислороду. При длительно сохраняющемся снижении кислородного обеспечения тканей имеет место активация синтеза ЭПО в ЭПО-синтезирующих клетках почек, макрофагах печени и костного мозга. Эритроидные клетки-предшественницы в способны к синтезу эндогенного ЭПО. ЭПО стимулирует синтез гемоглобина, усиливает пролиферацию и дифференцировку ЭПО-чувствительных эритроидных клеток. Секреция ЭПО прямо пропорциональна кислородному запросу тканей, способствуя сохранению кислородной емкости крови, увеличению и сохранению определенного количества эритроцитов в единице объема крови [К.В. Судаков, Ю.М. Захаров, 2002; Ю.М. Захаров, 2006].

Транспорт кислорода эритроцитами обеспечивается не только с количеством эритроцитов в единице объема крови, но и способностью эритроцитов

осуществлять транспорт кислорода в микроциркуляторном русле. Диаметр капилляров микроциркуляторного русла в несколько раз меньше диаметра зрелого эритроцита, и способностью эритроцитов к деформации определяется их способность осуществлять транспорт кислорода. При ухудшении деформации эритроцитов содержание кислорода в тканях снижается, так как эритроциты, неспособные к деформации, минуют капиллярную сеть, и попадают в вены через систему шунтов, что ухудшает и процесс оксигенации крови в легких. Нарушение деформируемости эритроцитов способствует укорочению срока жизни эритроцитов, так как жесткие эритроциты остаются в сосудах селезенки и подвергаются лизису. Стареющие эритроциты обладают сниженной способностью к деформации. Предполагается, что деформируемость эритроцитов является фактором, участвующим в регуляции сопротивления легочных сосудов. [В.В. Зинчук, 2001; Д.В. Садчиков, А.О. Хоженко, 2012]. Активно изучается в настоящее время роль эритроцитов в обеспечении гипоксической вазоконстрикции и гипоксической вазодилатации сосудов микроциркуляторного русла посредством высвобождения и связывания оксида азота [S. Deem, 2006; M.T. Gladwin, 2006; B.W. Allen, 2009]. Физико-химические свойства эритроцитарной мембраны определяют способность эритроцитов к деформации. Процесс транспорта ионов через мембрану, активность ряда эритроцитарных ферментов, поддержание формы эритроцита в виде двояковогнутого диска зависит от физико-химического состояния мембраны эритроцитов. Поддержание оптимального состояния физико-химических свойств эритроцитарной мембраны процесс АТФ-зависимый [В.В. Зинчук, 2001; Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, 2004].

Как известно, мембрана эритроцита это липидный бислой с асимметрично встроенными белками, находящимися в постоянном взаимодействии между собой. Основными компонентами внешней поверхности мембраны являются фосфатидилхолин и сфингомиелин, а фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин

локализуются преимущественно на внутренней стороне мембраны. Селективную проницаемость для ионов эритроциту обеспечивают молекулы липидов, регулируя подвижность и активность мембранных белков. Мембранные белки обеспечивают транспорт молекул, являются ферментами и рецепторами, преобразующими сигналы из окружающей среды, определяют механические и морфологические свойства эритроцитов, в том числе способность к деформации. Основными белками цитоскелета эритроцитов являются анкирин, спектрин, актин, белок 3 полосы, белки полос 4.1, 4.2, 4.9, [С.А. Сторожок, С.В. Соловьев, 1992; Д.М. Фаллер, Д. Шилдс, 2003; Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, 2004; В.М. Погорелов и соавт., 2004].

Около 98% массы белков цитоплазмы эритроцита составляет гемоглобин, молекула которого связывает и транспортирует кислород. Гемоглобин представляет это гетеродимерный тетрамер, состоящий из четырех цепей глобина, двух цепей глобина типа α , и двух цепей другого типа (β , γ или δ), соединенных с четырьмя молекулами гема. Каждый тетрамер гемоглобина обратимо связывает и транспортирует не более четырех молекул кислорода. Главным регулятором сродства гемоглобина к кислороду является 2,3-дифосфоглицериновая кислота – промежуточный продукт гликолиза. Различия гемоглобина в сродстве к кислороду, взаимодействию с соединениями азота, растворимости, обусловлены различиями в аминокислотной последовательности цепей глобина, а гемовый компонент одинаков у всех видов гемоглобина. Гемом обозначается молекула протопорфирина IX, связанная с атомом железа. Синтез гема это многостадийный линейный процесс. Синтез гема и глобина протекает в эритроидных клетках независимо друг от друга, асинхронно. Гемоглобин типа А (HbA , $\alpha_2\beta_2$) относят к нормальным типам гемоглобина, это основной тип гемоглобина взрослого человека. Выделяют фетальный гемоглобин (HbF , $\alpha_2\gamma_2$), который синтезируется у плода, и гемоглобин типа A2 (HbA_2 , $\alpha_2\delta_2$), синтезирующийся в небольшом количестве у взрослых. Существует несколько эмбриональных типов гемоглобина,

это тип Гауэр 1 ($\zeta 2 \epsilon 2$), тип Гауэр 2 ($\alpha 2 \epsilon 2$), тип Портленд ($\zeta 2 \gamma 2$). У эмбриона, плода и взрослого человека экспрессируются разные гены глобиновых цепей. В конце внутриутробного периода начинается смена HbF на HbA. Снижается экспрессия генов, кодирующих HbF. Предполагается, что предшественники эритроцитов являются неоднородными по наличию способности синтезировать HbF и к концу внутриутробного периода дифференцировка предшественников эритроцитов, преимущественно синтезирующего HbF, замедляется, либо гомогенные предшественники эритроцитов подвергаются влиянию факторов, под действием которых изменяется транскрипция генов глобиновых цепей. Стрессовый эритропоэз характеризуется увеличением количества эритроцитов, содержащих HbF [Д.Ф. Шиффман, 2001; В.М. Погорелов и соавт., 2004; Д.К. Волосников, Е.Н. Серебрякова, 2010; Ю.А. Кривенцев, 2012; I. Amoyal, E. Fibach, 2007; D.H. Maillett et al, 2008; R. Kar et al, 2008].

Зрелый эритроцит не способен к синтезу белков и липидов, окислительному фосфорилированию и поддержанию реакций цикла трикарбоновых кислот, большую часть энергии эритроциты получают с помощью анаэробного гликолиза (путь Эмбдена-Мейергофа). Глюкоза поступает в эритроциты путём облегчённой диффузии с помощью GLUT1 – переносчика глюкозы. Первым ферментом пути Эмбдена-Мейергофа является гексокиназа, она обеспечивает фосфорилирование глюкозы. В последующем в ходе последовательных реакций с участием фосфоглюкоизомеразы, фосфофруктокиназы, альдолазы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, фосфоглицераткиназы, фосфоглицеромутаза, енолазы, пируваткиназы из одной молекулы глюкозы образуется 4 молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) и 2 молекулы восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH), 2 молекулы АТФ расходуются на начальном этапе анаэробного гликолиза. Через пентозофосфатный путь отводится некоторое количество глюкозы с образованием восстановленных соединений — глутатиона (GSH) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH). Глюкозо-

6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) и 6-фосфоглюконат-дегидрогеназа обеспечивают этапы пентозофосфатного пути [С.А. Сторожок, С.В. Соловьев, 1992; Ясько М.В., 1996; Н.Н. Великий и соавт., 1999; Д.Ф. Шиффман, 2001; Погорелов и соавт., 2004]. Большое содержание кислорода в эритроцитах способствует высокой скорости образования активных форм кислорода — супероксидного аниона (O_2^-), гидроксильного радикала ($\cdot OH$), пероксида водорода (H_2O_2). Важным источником активных форм кислорода в эритроцитах является неферментативное окисление гемоглобина в метгемоглобин с образованием супероксидного аниона (O_2^-). Эритроциты обладают мощной системой антиоксидантных ферментов, позволяющих предотвращать токсическое действие активных форм кислорода на гемоглобин и эритроцитарную мембрану. Глутатионом нейтрализуется гидроксильный радикал, метгемоглобин в гемоглобин восстанавливает метгемоглобинредуктаза, донором водорода для которой служит NADH, образующийся в реакции анаэробного гликолиза и NADPH, образующийся в ходе пентозофосфатного пути. Супероксидный анион превращается в пероксид водорода с участием фермента супероксиддисмутазы 1 типа (SOD1). Пероксид водорода разрушается пероксиредоксином 2 типа, каталазой и глутатионпероксидазой (ГПО), донором водорода для ГПО является глутатион (GSH). За счет энергии NADPH глутатионредуктаза восстанавливает окисленный глутатион. Глутатионсинтетаза обеспечивает образование глутатиона [М.У. Cimen, 2008; D.K. Volosnikov, E.N. Serebryakova, 2012]. Мощная система антиоксидантных ферментов, позволяет эритроцитам связывать активные формы кислорода, продуцируемые полиморфноядерными лейкоцитами, и снижать интенсивность оксидативного стресса [R.S Richards et al, 1998; R. Bracci et al, 2002].

1.2.2 Система эритронов в периоде новорожденности

В сравнении со взрослыми людьми эритроциты новорожденных детей имеют ряд отличий. Количественные и качественные характеристики эритроцитов изменяются в течение неонатального периода и зависят от гестационного возраста новорожденного [Г.И. Козинец, В.А. Макарова, 1997; Ю.А. Кривенцев и соавт., 2012; А.Л. Заплатников, 2013; R.D. Christensen et al, 2012]. Концентрация гемоглобина повышается в среднем на 2,1 г/л в неделю в период с 22 по 40 неделю гестации, вне зависимости от пола, и у здоровых доношенных новорожденных составляет в среднем 180 г/л, а уровень гематокрита колеблется в пределах 42-65 %. Гематокрит у новорожденных 35-42 недели гестации повышается в среднем на 3,6 % в первые несколько часов после рождения, у новорожденных со сроком гестации 29-34 недели уровень гематокрита не изменяется, гематокрит снижается у новорожденных со сроком гестации менее 29 недель. В неонатальном периоде имеет место постепенное линейное снижение уровней гематокрита и гемоглобина, у недоношенных новорожденных уровень гематокрита и гемоглобина на 28 сутки жизни ниже, чем у доношенных новорожденных [Н.М. Пясецкая, 1999; J. Jopling et al, 2009].

Уровень HbF при рождении может достигать 98% и составляет в среднем 70%. В период новорожденности и в последующие месяцы жизни уровень HbF снижается, к 4-6 месяцам количество HbF у большинства детей составляет менее 1% [D. Edoh et al, 2006]. Обнаружена связь уровня HbF при рождении с гестационным возрастом: чем ниже гестационный возраст, тем выше уровень HbF [S.Y. Shiao, C.N. Ou, 2006].

У новорожденных детей в раннем неонатальном периоде эритропоэз ускорен, о чем свидетельствует увеличение количества ретикулоцитов. Чем ниже срок гестации, тем выше количество ретикулоцитов, уровень ретикулоцитов у

новорожденных не зависит от пола, распределение ретикулоцитов по степени зрелости не изменяется в зависимости от срока гестации [M. Ervasti et al, 2007; M. Buttarello, M. Plebani, 2008; E. Mäkelä et al, 2008; M. Maconi et al, 2010 Mar]. По данным V. Schiza et al (2007) самые высокие показатели фракции незрелых ретикулоцитов у недоношенных новорожденных имеют место при рождении, в последующем показатели фракции незрелых эритроцитов постепенно снижаются [V. Schiza et al, 2007].

По данным ряда ученых у новорожденных с экстремально низкой массой тела количество ретикулоцитов и фракция незрелых ретикулоцитов прогрессивно снижается к концу первой недели жизни и остается на низком уровне в течение периода новорожденности. В периферической крови здоровых новорожденных встречаются единичные нормобласты, количество нормобластов у недоношенных новорожденных выше, чем у доношенных новорожденных. Увеличение количества нормобластов в периферической крови новорожденных считается неблагоприятным прогностическим признаком [Г.Е. Стоцкая и соавт., 2010; N. Haiden et al, 2006; R.D. Christensen et al, 2011].

Факт укороченного срока жизни эритроцитов новорожденных отмечен многими исследователями. Данный факт обусловлен различиями в физико-химических свойствах мембран эритроцитов новорожденных и их метаболической активности по сравнению с эритроцитами взрослых, при этом у недоношенных детей данные различия являются более выраженными и срок жизни эритроцитов недоношенных новорожденных короче, чем у доношенных. Срок жизни эритроцитов у взрослых составляет 110-130 дней, у доношенных новорожденных – 60-90 дней, то у недоношенных новорожденных – 35-50 дней. В первые часы после рождения для эритроцитарных мембран новорожденных характерна низкая текучесть, низкая проницаемость и сниженное количество липидов. В последующие несколько суток текучесть мембран увеличивается, повышается их проницаемость, увеличивается количество липидов в мембране,

параллельно имеет место активация уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах. В позднем неонатальном периоде отмечается процесс стабилизации физиологических характеристик эритроцитарных мембран, увеличение стабильности и повышение устойчивости к повреждающим факторам [Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, 2002; В.Т. Манчук и др., 2003; L. Steiner, P.G. Gallagher, 2007; R.G. Strauss, 2010; P. Ruef et al, 2011].

У недоношенных новорожденных детей по сравнению с доношенными новорожденными выявлены различия в активности эритроцитарных ферментов — сниженная активность СОД1, более высокая активность Г-6-ФДГ и ГПО. Эритроциты недоношенных новорожденных более подвержены оксидативному стрессу, чем эритроциты доношенных новорожденных [J.J. Ochoa et al, 2007; С.Н. Ko et al, 2009; N. Nassi et al, 2009].

В мазке периферической крови новорожденных детей при световой микроскопии выявляется отчетливый анизоцитоз, макроцитоз, гиперхромия и полихроматофилия эритроцитов [Г.И. Козинец, В.А. Макарова, 1997; L. Steiner, P.G. Gallagher, 2007].

Параметры системы эритрона, получаемые с использованием гематологического анализатора – MCV (mean cell volume, средний объем эритроцитов), MCH (mean cell hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах), RDW (red cell distribution width, ширина распределения эритроцитов по объему) имеют связь со сроком гестации и подвергаются изменениям в течение неонатального периода. Со снижением срока гестации показатели MCV, MCH, RDW увеличиваются. В течение неонатального периода показатели MCV, MCH, RDW у здоровых доношенных детей новорожденных снижаются [Р.А. Жетишев и соавт., 2008; R.D. Christensen et al, 2008; A. Tonbul et al, 2011].

Самые низкие значения уровня гемоглобина у здоровых доношенных детей отмечаются в возрасте 10-12 недель, редко достигают значений ниже 100 г/л,

данное состояние трактуется как физиологическая анемия и не требует лечения, так как не сказывается отрицательно на темпах роста. У недоношенных детей снижение уровня гемоглобина достигает значений 70-80 г/л и возникает раньше, в возрасте 4-6 недель жизни. Основной причиной физиологической анемии детей первых месяцев жизни является сниженная чувствительность ЭПО-синтезирующих клеток к анемии и тканевой гипоксии. Выраженная и часто имеющая патологический характер анемия у недоношенных детей объясняется фактом, что синтез ЭПО у недоношенных происходит преимущественно в печени, а чувствительность ЭПО-синтезирующих клеток печени к анемии и тканевой гипоксии ниже, чем ЭПО-синтезирующих клеток почек. Во внутриутробном периоде в условиях относительной гипоксемии более низкая чувствительность ЭПО-синтезирующих клеток печени препятствует развитию эритроцитоза и повышению вязкости крови. Переключение синтеза ЭПО в печени на синтез ЭПО в почках для недоношенных детей не ускоряется. Другими этиологическими факторами более выраженной анемии у недоношенных детей по сравнению с доношенными являются большая подверженность эритроцитов новорожденных к повреждающим факторам и укороченный срок жизни эритроцитов, интенсивные процессы роста в первые месяцы жизни, характерные для недоношенных детей, отсутствие запаса железа в организме недоношенных новорожденных, забор крови для рутинных лабораторных тестов, поскольку недоношенные новорожденные часто требуют пребывания в палатах интенсивной терапии [D.C. Kasper et al, 2009; R.G. Strauss 2010]. В отличие от взрослых людей, для гематологических показателей которых получены референсные значения, основанные на исследовании крови здоровых волонтеров, кровь здоровых новорожденных в течение неонатального периода мало доступна для исследования, поэтому у данной возрастной группы используют референсные значения (колебания гематологических показателей с 5 по 95 центили), созданные на основании исследования крови новорожденных различного срока гестации с

минимальной патологией, предполагая, что данные референсные значения будут характерны и для здоровых новорожденных в соответствии с их сроком гестации [R.D. Christensen et al, 2009; J Jopling et al, 2009]. В возрасте 20 недель у доношенных и недоношенных новорожденных возможно использовать одни и те же референсные значения [T.I. Takala et al, 2010].

1.2.3 Реакция эритрона на системный воспалительный ответ

Генез любого заболевания всегда имеет связь с нарушением функций тех или иных клеток организма. В условиях патологического процесса повреждающее воздействие, превосходящее по степени возможность компенсаторных реакций, может привести к формированию порочного круга и усугублению имеющихся место нарушений. Интерес ученых к эритроцитам при заболеваниях разного генеза связан с участием данных клеток в процессах, обеспечивающих гомеостаз на уровне всего организма. Воспаление – это типовой патологический процесс, лежащий в основе многих заболеваний человека. Система эритрона наряду с другими эффекторными системами, вовлекающимися в процесс воспаления, оказывает влияние на исход воспалительного процесса. Активация оксидативного стресса играет значимую роль в развитии воспаления. Процессы перекисного окисления липидов, окислительная модификация белков эритроцитарной мембраны приводит к разрушению липидного бислоя, увеличению его микровязкости, уменьшению площади белоклипидных контактов, перекрестному сшиванию гемоглобина и спектрина, снижению способности эритроцитов к деформации, изменению проницаемости и поверхностного заряда мембраны эритроцитов, нарушению активности эритроцитарных ферментов и дефициту энергопродукции. Ухудшение способности эритроцитов к деформации

способствует снижению содержания кислорода в тканях, так как эритроциты, не способные к деформации, шунтируются, минуя микроциркуляторное русло, что затрудняет и процесс оксигенации крови в легких, отдача кислорода тканям ухудшается в результате конформационных изменений мембранных протеинов. Изменения морфологии эритроцитов свидетельствуют о нарушении деформируемости эритроцитов и коррелирует с уровнем оксидативного стресса. Снижение антиоксидантного потенциала эритроцитов в результате дефицита энергопродукции способствует активации оксидативного стресса и преждевременному гемолизу эритроцитов, и, как следствие, прогрессированию нарушения кислородтранспортной функции эритроцитов и выраженному снижению кислородного обеспечения тканей, что в свою очередь, активировать системный воспалительный ответ [Зинчук, 2001; Е.А. Степовая и соавт., 2004; Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, 2004; Л.В. Герасимов и соавт., 2010; В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина, 2011; Мороз В.В. и соавт., 2012; M. Scharte, M.P. Fink, 2003; R.E. Drews, 2003; T. Gustot, 2011].

Как известно, HbF слабо связывается с 2,3-дифосфоглицератом и характеризуется более высокой кислородсвязывающей способностью по сравнению с HbA. Изучение факторов, влияющих на сродство Hb к кислороду, а также влияние Hb с различным сродством к кислороду на газообмен актуальны в медицине критических состояний. N.R. Villela et al. в 2008 году показали, что восполнение объема циркулирующей крови с целью лечения геморрагического шока в условиях низкого $p50$ (высокое сродство гемоглобина к кислороду) позволяет получить лучшие результаты, чем в условиях высокого $p50$ (низкое сродство гемоглобина к кислороду) [N.R. Villela et al., 2008]. Увеличение концентрации Hb с низким сродством к кислороду ограничивает доставку кислорода тканям в связи с вазоконстрикцией сосудов микроциркуляторного русла [P. Cabrales et al, 2008]. HbF способствует расширению сосудов микроциркуляторного русла и облегчает газообмен в условиях сниженного

кислородного обеспечения тканей увеличивая биодоступность оксида азота, тем самым снижая активность оксидативного стресса [T. Dasgupta et al, 2010].

Стрессовым считают эритропоэз, имеющий место в условиях резкого нарушения кислородного обеспечения тканей. Стрессовый эритропоэз, в отличие от имеющего место в физиологических условиях, регулируется не только ЭПО, но также имеет и другие механизмы регуляции, о чем свидетельствуют исследования, проведенные в последние годы. Максимальный уровень ЭПО индуцирует пролиферацию КОЕ-Э и обеспечивает 3-5 делений, такого количества делений в условиях резкого сокращения кислородной емкости крови может быть недостаточно. В регуляции стрессового эритропоэза принимает участие кортизол, усиливающий пролиферацию ВОЕ-Э, способных к значительно большему числу делений, чем КОЕ-Э, а также SCF (stem cell factor, фактор стволовых клеток), BMP4 (bone morphogenetic protein, протеин принадлежащий к суперсемейству протеинов трансформирующего фактора роста β), под влиянием которых формируются так называемые стрессовые ВОЭ-Е, в результате пролиферации и дифференцировки которых формируются эритроидные предшественники, отличающиеся по морфологическим признакам. Ретикулоцитоз, возникающий в результате активации стрессового эритропоэза, может частично корректировать анемию, развивающуюся в результате гемолиза эритроцитов вследствие активации оксидативного стресса на фоне системного воспалительного ответа. Гиперактивированный эндотелий способен стимулировать пролиферацию эритроидных предшественников независимо от ЭПО, SCF, BMP4. Стрессовый эритропоэз характеризуется экстрамедуллярными очагами эритропоэза, увеличением экспрессии γ -глобиновых цепей и количества эритроцитов, содержащих HbF, то есть носит черты фетального эритропоэза. Регуляция стрессового эритропоэза в условиях системного воспалительного ответа до конца не изучена. Известно, что стрессовый эритропоэз не ингибируется провоспалительными цитокинами. [S. Millot et al, 2010; R. Kar et al, 2008; S.M.

Hattangadi et al, 2011; R.K. O'Donnell et al, 2013].

В то же время эритропоэз, имеющий место в физиологических условиях, подвержен ингибирующему влиянию провоспалительных цитокинов. В экспериментальных моделях на животных было показано, что в первые несколько суток после инициации ССВО отмечается ускорение эритропоэза, проявляющееся ретикулоцитозом и появлением очагов кроветворения в селезенке, в то время как в костном мозге апоптоз эритроидных предшественников ускорен [M. Petakov M, et al, 1998; Y. Robinson et al, 2008; F. Morceau t al, 2009; R.K. O'Donnell et al, 2013]. Активация апоптоза эритроидных предшественников в костном мозге была выявлена у пациентов с септическим шоком [Y.E. Classens et al, 2006]. Уровень ЭПО у детей с анемией, развившейся после кардиохирургического вмешательства, был значительно увеличен, при этом уровень ретикулоцитоза не соответствовал степени повышения уровня ЭПО, что указывает на недостаточный ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО в связи с ингибированием эритропоэза провоспалительными цитокинами, активация которых имела место связи с оперативным вмешательством [C. Aufricht et al, 1995].

Особенностью функционирования эритроидного кроветворения в экстремальных условиях является появление в периферической крови нормобластов. Появление нормобластов в периферической крови взрослых пациентов является неблагоприятным прогностическим признаком и коррелирует вероятностью летального исхода. Причины появления нормобластов в периферической крови не изучены до конца. Предполагается, что появление нормобластов в периферической крови связано с повреждением костно-мозгового барьера в результате резкого нарушения оксигенации тканей и с активацией эритропоэза [D. Mosler et al, 2011; S. Desai et al, 2012]. Низкое парциальное давление кислорода предшествует появлению нормобластов в периферической крови [S. Kuert et al, 2011]. Единичные нормобласты встречаются в периферической крови здоровых новорожденных детей, количество нормобластов

увеличивается со снижением срока гестации. Самое высокое количество нормобластов выявляется у новорожденных с гестационным возрастом менее 30 недель, когда физиологически имеет место высокая интенсивность экстрамедуллярного эритропоэза [Т.Н. Kil et al, 2011]. Количество нормобластов в периферической крови новорожденных детей коррелирует с оценкой по шкале Апгар, тяжестью асфиксии, риском внутрижелудочковых кровоизлияний, ретинопатии, перинатальным исходом [R. Lubetzsky 2005; R.D. Christensen et al, 2011; V.E. Casparovic, 2012].

Системный воспалительный ответ сопровождается появлением в периферической крови нормобластов у взрослых пациентов, количество нормобластов в периферической крови у новорожденных с высоким риском неблагоприятного исхода увеличивается [B. Erey, et al, 1999; A.T. Dulay et al, 2008; R. Romero et al, 2011]. Обнаружение в периферической крови нормобластов считают неблагоприятным прогностическим признаком у пациентов с СПОН. Пациенты с нормобластами в периферической крови не должны переводиться из ОРИТ, так как имеют высокий риск летального исхода [J.F. Lessesve et al 2006; A. Stachon et al, 2007; 2008], а исчезновение из периферической крови нормобластов у пациентов отделений интенсивной терапии улучшает прогноз [R. Shah et al, 2012].

Большинство ученых полагают, что анемия, имеющая место у больных в критическом состоянии в отсутствие кровопотери, развивается в результате укорочения срока жизни эритроцитов вследствие активации оксидативного стресса, вызванного гипоксемией, ишемией-реперфузией, системным воспалительным ответом, и ингибирования эритропоэза провоспалительными цитокинами [K.U. Eckardt, 2001; M. Scharte, M.P. Fink, 2003; M.P. Fink, 2004; Y Robinson, et al, 2006; K.C. Sihler, L.M. Napolitano, 2008; K. Asare 2008; S.J. Hayden et al, 2012].

Активация системного воспалительного ответа имеет место у

новорожденных детей при сепсисе, тяжелой асфиксии, респираторном дистресс синдроме [Н.П. Шабалов, 2004; P. Shah et al, 2004; J. Liu et al, 2010; J.X. Liu et al, 2011; J.L. Wynn, H.R. Wong, 2010]. Исследования функционального состояния и морфологической структуры эритроцитов у новорожденных детей с сепсисом, асфиксией, респираторным дистресс синдромом показали, что степень нарушений, выявленных в эритроцитах у новорожденных с указанной патологией находится в зависимости от тяжести патологического процесса [Г.Н. Кузьменко, Т.В. Чаша, 1985; В.В. Эстрин и соавт., 1993; Е.Е. Дубинина и соавт. 1997; V.A. Olah et al, 1991; V. Cholevas et al, 2008]. Активность эритроцитарных ферментов у новорожденных детей с асфиксией и респираторным дистресс синдромом ниже, чем у новорожденных детей без признаков асфиксии и респираторного дистресс синдрома [N. Narli et al 2005; J. Szemraj et al, 2005; T. Ahola et al, 2004]. Низкая активность эритроцитарных ферментов в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей является фактором риска развития бронхолегочной дисплазии и ретинопатии [R.H. Fu et al, 2007; 2008].

Особенности функционирования эритроидного кроветворения и морфофункциональное состояние эритроцитов в условиях системного воспалительного ответа у новорожденных детей как отечественными, так и зарубежными авторами изучены не в полной мере. Отдельные работы, в которых исследовалось функциональное состояние эритроцитов у новорожденных с различной патологией не позволяет сформировать целостное представление о данной проблеме. Работ, посвященных изучению показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности в отечественной и зарубежной литературе нами не обнаружено.

1.3 Оценка состояния системы эритрона

Определение концентрации Hb и количества эритроцитов, определение Ht, расчет эритроцитарных индексов являются рутинными лабораторными тестами, позволяющими оценить состояние эритроцитов и провести дифференциальную диагностику анемии. В последние годы для подсчета и оценки ряда параметров клеток крови стали широко использоваться автоматизированные устройства. Автоматизированные методы в сравнении с ручным способом подсчета являются более дорогостоящими, но менее трудоемкими, а в отношении некоторых параметров, таких как средний объем эритроцитов (MCV, mean cell volume), среднее содержание Hb в эритроцитах (MCH, mean cell hemoglobin) — более точными, что увеличивает значимость данных параметров в клинической практике. С использованием гематологического анализатора возможен расчет параметров, недоступных подсчету вручную, в частности расчет ширины распределения эритроцитов по объему (RDW, red cell distribution width), позволяющий количественно охарактеризовать степень анизоцитоза. RDW является более чувствительным показателем анизоцитоза, чем определение анизоцитоза при визуальном просмотре мазка крови [С.А. Луговская и соавт., 2007; С.М. Льюис и соавт., 2009; В.В. Ботвиньева и соавт., 2012; Н.А. Маянский и соавт., 2012; А.Л. Заплатников, 2013; С. Briggs et al, 2000; M. Buttarello, M. Plebani, 2008; D.N. Subramanian, et al, 2009]. Увеличение значений RDW при микроцитарной анемии позволяет дифференцировать железодефицитную анемию и талассемию у взрослых. Исследования по изучению чувствительности и специфичности RDW в качестве диагностического критерия дефицита железа у детей с микроцитарной гипохромной анемией показали высокую чувствительность и низкую специфичность данного показателя [R. Aulakh et al, 2009; M. Ferrara et al, 2010]. L.A. Allen et al в 2010 году показали, что RDW

является чувствительным предиктором неблагоприятного исхода при недостаточности кровообращения у взрослых [L.A. Allen et al, 2010]. С ростом RDW даже в пределах референсных значений у пожилых людей с различными заболеваниями риск смерти увеличивается [K.V. Patel et al, 2010]. Современные модификации гематологических анализаторов позволяют оценить количество фрагментированных эритроцитов, выделить субпопуляции ретикулоцитов по степени зрелости, рассчитать содержание гемоглобина в ретикулоцитах, получить данные о количестве нормобластов. Некоторые параметры клеток крови, получаемые с помощью гематологических анализаторов пока не стандартизованы, и зависят от модификации гематологического анализатора, что, собственно, и затрудняет их использование в рутинной практике [И.Б. Барановская, С.А. Онищук С.А., 2008; M. Buttarello, M. Plebani, 2008; C. Briggs, 2009]. Изучение клинической значимости эритроцитарных параметров, получаемых с помощью современных методов исследования, позволяющих быстро получать необходимую информацию с использованием небольшого объема крови, очень актуально в неонатологии. Показатели MCV и MCH у новорожденных детей могут быть использованы в качестве диагностических критериев гемоглобинопатий. Значение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC, mean cell hemoglobin concentration) ≥ 360 г/л у новорожденных детей с гипербилирубинемией предложено использовать в качестве диагностического критерия наследственного сфероцитоза [J. Tritipsombut et al, 2008; R.D. Christensen, E. Henry, 2010].

Несмотря на возможность получить ценную информацию о функциональном состоянии эритроцитов у различных категорий пациентов, в том числе у пациентов отделений интенсивной терапии и у новорожденных с использованием гематологического анализатора, микроскопия мазков периферической крови с оценкой морфологии эритроцитов остается незаменимым методом диагностики, позволяет уточнить данные гематологического анализатора, особенно в случаях, когда полученные данные имеют выраженные отклонения от

средних величин. Изучение мазка периферической крови под микроскопом является необходимой процедурой у новорожденных и пациентов отделений интенсивной терапии [С.М. Льюис и соавт., 2009; М. Buttarello, М. Plebani, 2008; А. Weimann et al, 2009]. У здоровых людей эритроциты незначительно отличаются друг от друга по размеру и форме, и количество пикноцитов (эритроцитов неправильной формы) не превышает у взрослых 0,1 %. У доношенных новорожденных количество пикноцитов составляет 0,3 — 1,9%, а у недоношенных достигает 5,6% [С.М. Льюис и соавт., 2009]. Долю эритроцитов с аномалиями формы по отношению к дискоцитам (эритроцитам нормальной формы) оценивают с использованием индекса трансформации эритроцитов [В.А. Лисовский и соавт., 1986; Т.П. Бондарь и соавт., 2010].

С использованием методов сканирующей электронной микроскопии, интерференционной и атомно-силовой микроскопии возможно изучение ультраструктуры эритроцитов и получение трехмерного изображения эритроцита с расчетом коэффициента сферичности эритроцитов, количественно характеризующего способность эритроцитов к выполнению ими кислородтранспортной функции [В.В. Новицкий и соавт., 2008; С.М. Льюис и соавт., 2009; В.В. Мороз и соавт., 2009; 2010; Т.П. Бондарь и соавт., 2010].

Подсчет ретикулоцитов с определением степени их созревания на основании количества РНК, содержащегося в ретикулоцитах широко используется в клинической практике для оценки активности костномозгового эритропоэза [В.Т. Морозова и соавт., 2007; С.М. Льюис и соавт., 2009]. Чувствительным параметром, позволяющим оценить эффективность эритропоэза у новорожденных детей является расчет фракции незрелых ретикулоцитов [А. Böck, К.Р. Herkner, 1994]. По данным А.Ф. Ali et al и М. Simionatto et al (2010), визуальный подсчет ретикулоцитов как у взрослых, так и у новорожденных детей с учетом степени зрелости ретикулоцитов сопоставим по точности с подсчетом на гематологическом анализаторе [А.Ф. Ali et al, 2010; М. Simionatto et al, 2010].

Подсчет количества нормобластов в периферической крови, как прогностически неблагоприятного предиктора у пациентов в критических состояниях осуществляется при оценке мазка периферической крови. Результаты визуального подсчета нормобластов в периферической крови сопоставимы по точности с подсчетом на гематологическом анализаторе [С.М. Льюис и соавт., 2009; A. Stachon et al, 2008; H. Boskabadi et al, 2010; R.D. Christensen et al, 2011].

Реактивация синтеза HbF в постнатальный период имеет место в результате стрессового эритропоэза, определение уровня Hb в динамике позволяет судить о состоянии эритроидного кроветворения [В.Г. Шамратова В.Г. и соавт., 2010; Ю.А. Кривенцев и соавт., 2011; M. Gabbianelli, U. Testa, 2009].

Анализ популяций эритроцитов с использованием спектрофотометрии был предложен отечественными учеными И.И. Гительзоном и И.А. Терсковым более 50 лет назад. Кислотная устойчивость эритроцитов имеет тесную связь с функциональным состоянием и возрастом эритроцитов. В физиологических условиях соотношение эритроцитов, различных по кислотной устойчивости, строго стабильно и отражает динамическое равновесие в системе эритрона, обеспечивающее соответствие между процессами эритропоэза и эритродиереза. При воздействии на эритроцитраную мембрану различных повреждающих факторов, ускоренном эритропоэзе соотношение между эритроцитами разной кислотной устойчивости, существующее в нормальных условиях, изменяется. До настоящего времени изучение кислотной устойчивости эритроцитов не потеряло своей актуальности [И.И. Гительзон, И.А. Терсков, 1959; И.Г. Длусская и соавт., 1991; И.И. Сахарчук и соавт., 1991; Н.Р. Сахау и соавт., 2005; А.А. Михайлис, 2009; Л.В. Алачева и соавт., 2010; Н.К. Кочарли и соавт., 2012].

Следует отметить, что оценке параметров эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных в целом, и в частности, у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности отечественными учеными уделяется недостаточно внимания. В отечественных

публикациях имеются лишь единичные работы, описывающие у доношенных и недоношенных новорожденных те или иные эритроцитарные показатели в динамике, полученные с помощью гематологического анализатора [Пясецкая, 1999; Р.А. Жетишев и соавт., 2008; Г.Е. Стоцкая и соавт., 2010; Н.А. Маянский и соавт., 2012]. Работ, использующих показатели эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в качестве маркеров, позволяющих уточнить прогноз и оптимизировать методы лечения СПОН у новорожденных в отечественной и зарубежной литературе, нами не обнаружено, что и послужило основанием для выполнения данного исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн 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). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 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.

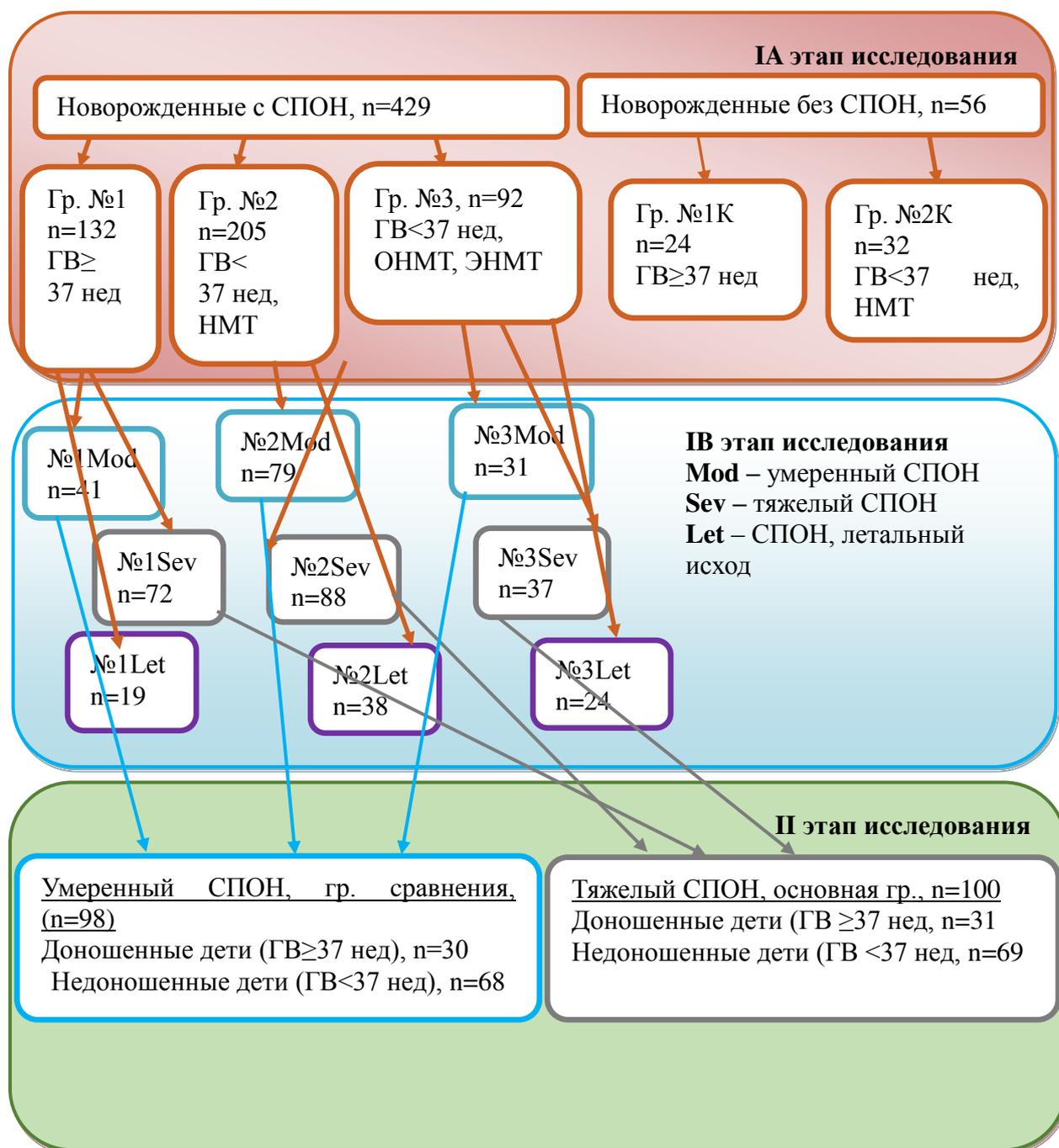


Рисунок 1 – Схема этапов исследования.

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 ОРИТ ЧОДКБ все включенные в исследование новорожденные (n=485) оценивались по шкале SNAPPE II (таблица 1) [D.K. Richardson et al., 2001].

Таблица 1 – Шкала SNAPPE II (D.K. Richardson et al., 2001)

Параметр	Значения	Баллы
Среднее артериальное давление	≥ 30 мм рт ст	0
	20-29 мм рт ст	9
	< 20 мм рт ст	19
Наименьшая температура тела	$> 35,6^{\circ}\text{C}$	0
	35-35,6 $^{\circ}\text{C}$	8
	$< 35,6^{\circ}\text{C}$	15
PaO ₂ /FiO ₂ (%)	$> 2,49$	0
	1,0-2,49	5
	0,3-0,99	16
	$< 0,3$	28
Наименьшее значение pH	$\geq 7,2$	0
	7,10-7,19	7
	$< 7,10$	16
Мультифокальные судороги	Нет	0
	Да	19
Почасовой диурез	≥ 1	0
	0,1-0,9	5
	$< 0,1$	18
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	≥ 7	0
	< 7	18
Масса при рождении	≥ 1000	0
	750-999	10
	< 750	17
Задержка внутриутробного развития	> 3 перцентиля	0
	< 3 перцентиля	12

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 (таблица 2) [G. Parry et al, 2003].

Таблица 2 – Шкала CRIB II (G. Parry et al, 2003)

Новорожденные мальчики											
Вес при рождении	Оценка в баллах										
2751-3000											0
2501-2750										1	0
2251-2750									3	0	0
2001-2250									2	0	0
1751-2000								3	1	0	0
1501-1750						6	5	3	2	1	0
1251-1500					8	6	5	3	3	2	1
1001-1250		12	10	9	8	7	6	5	4	3	3
751-1000		12	11	10	8	7	7	6	6	6	6
501-750	14	13	12	11	10	9	8	8	8	8	
251-500	15	14	13	12	11	10	10				
Срок гестации, нед	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Новорожденные девочки											
Вес при рождении	Оценка в баллах										
2751-3000											0
2501-2750										1	0
2251-2750									2	0	0
2001-2250									1	0	0
1751-2000								3	1	0	0
1501-1750						6	4	3	1	0	0
1251-1500					7	5	4	3	3	1	1
1001-1250		11	10	8	7	6	5	4	3	3	3
751-1000		11	10	9	8	7	6	5	5	5	5
501-750	13	12	11	10	9	8	8	7	7	7	
251-500	14	13	12	11	11	10	10				
Срок гестации, нед	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Фактор							Баллы				
Температура тела при поступлении											

≤29,6	5
29,7-31,2	4
31,3-32,8	3
32,9-34,4	2
34,5-36,0	1
36,1-37,5	0
37,6-39,1	1
39,2-40,7	2
≥40,8	3
BE (ммоль/л)	
<-26	7
-26 – -23	6
-22 – -18	5
-17 – -13	4
-12 – -8	3
-7 – -3	2
-2 – 2	1
≥3	0

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 (таблица 3).

Таблица 3 – Шкала NEOMOD (J. Janota et al., 2008)

Центральная нервная система	0 – отсутствие ВЖК или ВЖК I ст. 1 – ВЖК II-III ст. 2 – кровоизлияние в паренхиму мозга, тяжелая гидроцефалия, ПВЛ, атрофия
Система гемостаза	0 – тромбоциты более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ 1 – тромбоциты $30-100 \cdot 10^9/\text{л}$ 2 – тромбоциты менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$
Система дыхания	0 – спонтанное дыхание без респираторной поддержки 1 – потребность в СДППД, фракции кислорода во вдыхаемом воздухе выше 0,21, SaO ₂ 88-94% при дыхании комнатным воздухом. 2 – ИВЛ через интубационную трубку
Желудочно-кишечный тракт	0 – энтеральное питание или комбинация энтерального или парентерального питания 1 – полное парентеральное питание 2 – признаки ЯНЭК, перфорация кишечника

Сердечно-сосудистая система	0 – среднее АД в пределах нормы 1 – необходима лекарственная терапия для поддержания адекватного среднего АД 2 – адекватное среднее АД не обеспечивается лекарственной терапией
Мочевыделительная система	0 – диурез выше 1 мл/кг/ч 1 – диурез 0,2-1 мл/кг/ч 2 – диурез менее 0,2 мл/кг/ч или перитонеальный диализ
Кислотно-основной баланс	0 – дефицит оснований не более 7 ммоль/л 1 – дефицит оснований 7-15 ммоль/л 2 – дефицит оснований более 15 ммоль/л
Примечание – ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние, ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция, СДППД — система дыхания под постоянным положительным давлением, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, SaO ₂ - % насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, ЯНЭК — язвенно-некротический энтероколит, АД — артериальное давление	

Согласно оценке тяжести органных дисфункций по шкале NEOMOD, умеренной дисфункцией системы органов дыхания мы считали наличие потребности в оксигенотерапии и/или респираторной поддержке с использованием СДППД, тяжелой дисфункцией считали – потребность в ИВЛ через интубационную трубку.

Умеренной дисфункцией желудочно-кишечного тракта считали потребность в течение 24 часов и более в полном парентеральном питании вследствие нарушения толерантности к энтеральному питанию, наличие остаточного объема по зонду из ЖКТ в объеме кормления или превышающим объем кормления при отсутствии механических препятствий в ЖКТ, тяжелой дисфункцией ЖКТ считали наличие клинических проявлений язвенно-некротического энтероколита – вздутие живота, снижение перистальтики, застойное отделяемое из ЖКТ, клинические и инструментальные признаки перфорации кишечника.

Умеренной дисфункцией сердечно-сосудистой системы считали невозможность поддерживать среднее АД в пределах нормальных значений в соответствии со сроком гестации без инотропной поддержки, тяжелой дисфункцией сердечно-сосудистой системы считали невозможность поддерживать среднее АД в пределах нормальных значений в соответствии со сроком гестации с использованием максимальных доз инотропных препаратов.

Умеренной дисфункцией мочевыделительной системы считали диурез менее 1 мл/кг/ч (в первые двое суток жизни менее 0,5 мл/кг/ч), тяжелой дисфункцией мочевыделительной системы считали диурез менее 0,2 мл/кг/ч в течение 24 часов и более.

Умеренной дисфункцией системы гемостаза считали количество тромбоцитов $30-100 \cdot 10^9/\text{л}$ и более, тяжелой дисфункцией системы гемостаза считали количество тромбоцитов менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$.

Умеренной дисфункцией системы кислотно-основного баланса считали дефицит оснований 7-15 ммоль/л, тяжелой дисфункцией системы кислотно-основного баланса считали дефицит оснований более 15 ммоль/л.

Умеренной дисфункцией центральной нервной системы считали наличие внутрижелудочковых кровоизлияний II-III степени, тяжелой дисфункцией центральной нервной системы считали наличие кровоизлияний в паренхиму мозга, тяжелой гидроцефалии, перивентрикулярной лейкомаляции, атрофии мозга.

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. Bone 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).

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 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, в состоянии покоя. 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.

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].

IA этап исследования

В зависимости от наличия или отсутствия СПОН, срока гестации и массы тела при рождении сформированы три основные группы новорожденных и две группы контроля:

группа №1 — доношенные новорожденные с СПОН, (n=132);

группа №1К — доношенные новорожденные без СПОН, (n=24);

группа №2 — недоношенные новорожденные с СПОН, низкой массой тела при рождении (НМТ) при рождении (n=205);

группа №2К — недоношенные новорожденные без СПОН, с НМТ при рождении (n=32);

группа №3 — недоношенные новорожденные с СПОН, очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении (n=92).

Произведен анализ анамнестических данных, особенностей клинических проявлений органных дисфункций в основных и контрольных группах новорожденных, проведен анализ данных лабораторного и инструментального

обследования, лечебных мероприятий в контрольных группах новорожденных. Проведено сравнение показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов – уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, фетального гемоглобина, эритроцитарных индексов (среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, показателя разбросов эритроцитов по объему), количества нормобластов в периферической крови, морфологии эритроцитов с расчетом коэффициента сферичности эритроцитов и индекса трансформации эритроцитов, кислотной устойчивости эритроцитов, количества и степени зрелости ретикулоцитов с расчетом фракции незрелых эритроцитов и индекса продукции эритроцитов, уровня перекисного окисления липидов в плазме крови у новорожденных в группах на 7-е сутки жизни, изучена информативность и прогностическая значимость срока гестации, массы тела при рождении, шкал Апгар и SNAPPE II в отношении риска развития СПОН.

IV этап исследования

Из основных групп новорожденных (группы №1, №2, №3) выделены подгруппы в зависимости от тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде и исхода. Сформированы следующие подгруппы:

подгруппа №1Mod – доношенные новорожденные с умеренными проявлениями СПОН, с исчезновением органических дисфункций в динамике [n=41];

подгруппа №1Sev – доношенные новорожденные с тяжелыми проявлениями СПОН, с исчезновением органических дисфункций в динамике [n=72];

подгруппа №1Let – доношенные новорожденные с СПОН, с наступлением летального исхода [n=19];

подгруппа №2Mod – недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении с умеренными проявлениями СПОН, с исчезновением органических дисфункций в динамике [n=79];

подгруппа №2Sev – недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении с тяжелыми проявлениями СПОН, с исчезновением органических дисфункций в динамике [n=88];

подгруппа №2Let – недоношенные новорожденные с СПОН НМТ при рождении с наступлением летального исхода [n=38];

подгруппа №3Mod – недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ и ЭНМТ при рождении с умеренными проявлениями СПОН, с исчезновением органических дисфункций в динамике [n=31];

подгруппа №3Sev – недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ и ЭНМТ при рождении с умеренными проявлениями СПОН, с исчезновением органических дисфункций в динамике [n=37];

подгруппа №3Let – недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ и ЭНМТ при рождении с наступлением летального исхода [n=24].

Произведен анализ анамнестических данных, особенностей клинических проявлений, данных лабораторного и инструментального обследования, лечебных мероприятий в подгруппах новорожденных. Изучены особенности течения и исходов СПОН у новорожденных в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении. Проведено сравнение уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, фетального гемоглобина, эритроцитарных индексов (среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, показателя разбросов эритроцитов по объему), количества нормобластов в периферической крови, у новорожденных в подгруппах на 3-и, 7-е, 11-е, 15-е, 20-е, 28-е сутки жизни, сравнение, количества и степени зрелости ретикулоцитов с расчетом фракции незрелых эритроцитов и индекса продукции эритроцитов у новорожденных в подгруппах на 7-е, 15-е, 28-е сутки жизни. Проведено сравнение морфологии эритроцитов с расчетом индекса трансформации эритроцитов у новорожденных основных групп (группы №1, №2, №3) с исчезновением органических дисфункций на 28-е сутки жизни.

Изучен вклад этиологических факторов в тяжесть СПОН у новорожденных, определен наиболее значимый фактор, обуславливающий тяжесть СПОН в раннем неонатальном периоде. На 7-е сутки жизни проведен анализ параметров системы эритрона у новорожденных с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев неонатального сепсиса в раннем неонатальном

периоде.

В зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев неонатального сепсиса в раннем неонатальном периоде проведено сравнение показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов – уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, фетального гемоглобина, эритроцитарных индексов (среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, показателя разбросов эритроцитов по объему), количества нормобластов в периферической крови, морфологии эритроцитов с расчетом коэффициента сферичности эритроцитов и индекса трансформации эритроцитов, кислотной устойчивости эритроцитов, количества и степени зрелости ретикулоцитов с расчетом фракции незрелых эритроцитов и индекса продукции эритроцитов, уровня перекисного окисления липидов в плазме крови у новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде

Изучена информативность и прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска летального исхода и выделения умеренных и тяжелых проявлений СПОН у новорожденных. Определена прогностическая значимость шкал CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в отношении риска развития бронхолегочной дисплазии, поражения ЦНС тяжелой степени, ретинопатии у новорожденных с исчезновением органических дисфункций.

Изучена информативность и прогностическая значимость совокупности клинических и лабораторных критериев, показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных с СПОН, разработан алгоритм ведения новорожденных с СПОН с использованием определенных прогностических критериев летального исхода.

На всех включенных в исследование новорожденных заполнялась формализованная регистрационная карта анализа состояния новорожденного до, во время, и после транспортировки в ОРиИТ 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 органических 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 сут 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).

2.2 Методы исследования системы эритрона

Определение количества эритроцитов, гемоглобина, уровень гематокрита, среднего объема эритроцитов (MCV, mean cell volume), среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH, mean cell hemoglobin), средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC, mean cell hemoglobin concentration), показателя разброса эритроцитов по объему (RDW, red cell distribution width) проводилось с использованием гематологического анализатора «Abacus DIATRON» (Австрия). Количество HbF определяли на гемоксиметре «ABL 800 Flex» (Radiometer, Дания).

С использованием световой иммерсионной микроскопии проводили исследование морфологии эритроцитов. Форму эритроцитов оценивали в окрашенных по Романовскому-Гимза мазках периферической крови. Количество эритроцитов с измененной формой и эритроцитов дискоидной формы выражали в процентах, на основе анализа 200 эритроцитов производился расчет. Выделяли следующие разновидности эритроцитов с изменением формы — эхиноциты, сфероциты, кодоциты, дегмациты, дакриоциты, эллиптоциты, стоматоциты, шизоциты (фрагментированные эритроциты). Серповидные эритроциты, пойкилоциты, акантоциты, пузырьчатые эритроциты, были объединены в рубрику «другие формы эритроцитов», учитывая, что частота встречаемости каждой формы в обследованной группе новорожденных не превышала 1% [С. М. Льюис и соавт., 2009]. Индекс трансформации (ИТ) эритроцитов рассчитывали как отношение количества эритроцитов с аномалиями формы к количеству дискоцитов [В.А. Лисовский и соавт., 1986]. Выделяли количество эритроцитов с необратимо измененной формой и обратимо измененной формой. К обратимо измененным формам эритроцитов относили эхиноциты и стоматоциты [Г.И. Козинец, В.А. Макаров, 1997].

Атомно-силовая микроскопия эритроцитов проведена с использованием

атомно-силового микроскопа «SOLVER-PRO» (NT-MDT, Россия, было получено трехмерное изображение эритроцитов и рассчитан коэффициент сферичности (K) эритроцитов, являющийся параметром, который количественно характеризует способность эритроцитов к выполнению ими кислородтранспортной функции. Коэффициент K рассчитывали как отношение толщины эритроцита в центре к толщине эритроцита на половине радиуса, определяли среднее значение коэффициентов сферичности отдельных эритроцитов, фиксированных на стекле (получено среднее значение K для 30 эритроцитов в каждом образце). Коэффициент K пропорционален отношению площади поверхности эритроцита к его объему и изменяется в диапазоне от 0,1 до 1,155. Увеличение K свидетельствует о приближении формы эритроцита к сферической, что приводит к нарушению функциональной активности эритроцитов [Теория и практика микроскопии эритроцита. В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Е.А. Степовая и соавт., 2008].

Кислотную устойчивость эритроцитов определяли методом И.И. Гительзона и И.А. Терскова [И.И. Гительзон, И.А. Терсков, 1959; Е.А. Кост, 1975] на фотоэлектрокалориметре AP-101 (Япония). Несмотря на то, что метод определения кислотной устойчивости эритроцитов не нашел широкого применения в рутинной клинической практике в силу определенной трудоемкости метода, до настоящего времени метод используется в научных исследованиях, поскольку позволяет получить представление о физико-химических свойствах эритроцитарных мембран [И.Г. Длусская и соавт., 1991; И.И. Сахарчук и соавт., 1991; Н.Р. Сахау и соавт., 2005; А.А. Михайлис, 2009; Л.В. Алачева и соавт., 2010; Н.К. Кочарли и соавт., 2012]. Сущность методики описана ниже.

В термостат наливали дистиллированную воду, устанавливали T 24°C. Фотоэлектрокалориметр включали в сеть, прогревали в течение 20 минут. Кровь в объеме 10 мкл помещали в пробирку с 1,0 мл 0,9% раствора NaCl, маркировали и помещали в термостат. В термостат помещали маркированные пробирки с 0,004 N соляной кислотой и 0,9% раствора NaCl. На фотоэлектрокалориметре устанавливали красный светофильтр (620 нм), за 0 принимали плотность 0,9%

раствора NaCl. Плотность эритроцитарной взвеси в 0,9% раствора NaCl приводили к стандартной: эритроцитарную взвесь помещали в рабочую кювету и добавляли необходимое количество 0,9% раствора NaCl, пока плотность взвеси эритроцитов не станет равна 0,700. В рабочую кювету помещали 500 мкл эритроцитарной взвеси в стандартной концентрации и 500 мкл 0,004 N соляной кислоты, стеклянной палочкой перемешивали содержимое кюветы, одновременно включали секундомер, каждые 30 секунд регистрировали оптическую плотность взвеси эритроцитов с 0,004 N соляной кислотой. В результате получался убывающий ряд значений оптической плотности, соответствующий распределению эритроцитов по кислотной устойчивости. Оптическую плотность регистрировали до получения 3 совпадающих показаний, что служило признаком конца гемолиза. Остаточное показание составляло в среднем, как правило, 0,040 – 0,060, что объяснялось поглощением гематина, образовавшегося под действием соляной кислоты. Разность между измерениями оптической плотности соответствовала количеству эритроцитов, распавшихся за время, прошедшее между двумя измерениями. Разность между первым и последним отсчетом принималась за 100 %. Количество эритроцитов, распавшихся каждые 30 секунд, рассчитывали как отношение разницы между последующим и предыдущим отсчетом к разнице между первым и последним отсчетом. По результатам отсчета возможно построение графиков – кислотных эритрограмм, и представление данных в виде следующих численных значений: общее время гемолиза (ОВГ) – время в минутах от начала отсчета до завершения гемолиза (получения 3-х совпадающих значений); стадия с максимальной скоростью гемолиза (СМСГ) – на какой минуте распалось максимальное количество эритроцитов; уровень максимального гемолиза (УМГ) – количество эритроцитов (в %), распавшееся на стадии с максимальной скоростью гемолиза; количество высокостойких эритроцитов (ВСЭ) – количество эритроцитов, распавшихся после 10-й минуты от начала гемолиза (в %).

Оценка аналитических характеристик метода определения кислотной устойчивости эритроцитов проводилась с применением 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». Оценивали внутрисерийную воспроизводимость — качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполняемых в одной и той же аналитической серии; межсерийную воспроизводимость — качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполняемых в разных аналитических сериях; общую воспроизводимость — качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов всех измерений. Использовали неаттестованные контрольные образцы крови (эритроциты здорового взрослого человека), рассчитывали среднее квадратическое отклонение σ , коэффициент вариации CV и величину относительного смещения В. На основании полученных показателей среднего квадратического отклонения σ , строились контрольные карты. Значения коэффициента вариации CV не превышали 2,2%, систематическая ошибка В составила 2,8%, при оценке воспроизводимости результаты повторных измерений на карте контроля качества приближались к установленной средней величине измерения (не более $\pm 1\sigma$), то есть аналитические характеристики метода определения кислотной устойчивости эритроцитов соответствовали требованиям качества, установленным для лабораторных методов исследования.

В мазке периферической крови, окрашенном по Романовскому-Гимза осуществляли подсчет нормобластов, выражали количество нормобластов по отношению к 100 лейкоцитам.

Определение количества и степени зрелости ретикулоцитов проводилось с использованием люминисцентного микроскопа «Nikon Eclipse E 200» (Япония). Суправитальная окраска эритроцитов акридиновым оранжевым проводилась непосредственно перед исследованием. РНК при окраске акридиновым оранжевым давала при флюорисценции оранжево-красное свечение. По морфологическим характеристикам определяли степень созревания ретикулоцитов, выделяли 4 группы ретикулоцитов по степени зрелости (I – РНК

располагается внутри ретикулоцита в виде плотного скопления, II — РНК в виде густой сеточки или кольца, III — РНК в виде отдельных нитей, IV — РНК в виде отдельных зерен). Ретикулоциты I и II группы относили к фракции незрелых ретикулоцитов (IFR, immature fraction reticulocyte) [С. М. Льюис и соавт., 2009]. Индекс продукции ретикулоцитов (PRI, reticulocyte production index) рассчитывали по формуле [Д.Ф. Шиффман, 2001]:

$$RPI = \%Rt \times Ht \text{ пациента} / Ht \text{ в норме} / BCP, \text{ где:}$$

RPI (reticulocyte production index) – индекс продукции ретикулоцитов;

% Rt — количество ретикулоцитов в % от общего количества эритроцитов;

Ht пациента — уровень гематокрита новорожденного, включенного в исследование;

Ht в норме — среднее значение гематокрита, характерное для новорожденного с учетом постнатального и гестационного возраста (J. Janus, S. Moerschel, 2010).

BCP — время созревания ретикулоцитов в периферической крови в сутках.

Показатель BCP зависит от уровня гематокрита, при уровне гематокрита 40-45% равен 1 суткам, 35-39% — 1,5 суткам, 25-34% — 2 суткам.

При PRI менее 2 считали анемию гипопролиферативной. [Д.Ф. Шиффман, 2001].

Показатели перекисного окисления липидов в плазме (уровень диеновых конъюгатов, кетодиенов, сопряженных триенов) определяли по методу И.А. Волчегорского (2000) [И.А. Волчегорский и соавт., 2000]. Сущность метода и ход выполнения описаны ниже.

В пробирку вносили 0,2 мл ЭДТА-стабилизированной плазмы крови, добавляли 2 мл смеси гептан – изопропанол в объемном соотношении 1:1. Пробирку закрывали пробкой, встряхивали, помещали в лабораторный шейкер на 20 минут. Экстракт центрифугировали в течение 10 мин при 10000 оборотах в минуту, переносили в пробирки и добавляли 2 мл смеси гептан – изопропанол в объемном соотношении смеси 3:7. В пробирки вносили 1 мл раствора соляной кислоты (pH = 2) и оставляли на 30 минут до полного разделения экстракта на фазы. Верхнюю (гептановую) фазу декантировали и переносили в отдельную пробирку. В пробирку после выделения гептановой фазы, содержащую липидный

экстракт, вносили 0,5 г сухого NaCl, встряхивали и оставляли на 30 мин для отделения водной фазы, после чего декантировали изопропанольную фазу и переносили ее в сухую пробирку. Приготовление оптических контролей осуществляли аналогичным методом, плазму крови, содержащуюся в опытных образцах, заменяли 0,9% раствором NaCl, содержащим 0,1% ЭДТА. Спектрофотометрия каждой фазы липидного экстракта осуществлялась в кварцевых кюветах толщиной 1 см против соответствующего оптического контроля. Измерения проводили при длинах волн 220, 232 и 278 нм. Результат выражали в виде индексов окисления – E232/E220 и E278/E220, которые отражают уровень диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов в плазме крови, соответственно.

В таблице 4 представлен общий объем проведенных исследований по изучению показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у обследованных новорожденных (с учетом выбывания новорожденных из исследования в результате наступления летального исхода). Представлены кратность проведенного исследования и количество обследованных новорожденных для каждого изученного параметра, указан объем крови, необходимый для проведения исследования. Для изучения показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у включенных в исследование новорожденных приоритет был отдан методам, которые являются информативными и не требуют больших объемов крови, для анализа использовались данные, полученные при рутинном обследовании новорожденных, ряд исследований выполнялся с использованием остаточных объемов крови, забранной у новорожденных для рутинных исследований.

Таблица 4 – Общий объем проведенных исследований, кратность и объем крови, необходимый для выполнения I этапа исследования

Параметр/Метод	Общий объем проведенных исследований	Кратность исследования гр. №1-3/№1-2К	Кол-во обследованных новорожденных	Объем крови, мкл
Кол-во Эр, Нб, Нт	2459	6/1	485	25
Уровень MCV, MCH,	2181	6/1	485	

МСНС, RDW				
Уровень Hb F	1383	6/1	485	95
КУЭ	184	1/1	184	10
АСМЭ	50	1/1	50	50
СИМ Эр	279	2/1	185	50
Кол-во НБ	2459	6/1	485	
ЛМ Rt	414	3/1	205	100
ПОЛ	169	2/1	105	500
Итого	9578	1-6/1	485	830
Примечание – Эр — эритроциты, Hb — гемоглобин, Ht – гематокрит, MCV — средний объем эритроцитов, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, МСНС — среднее содержание , RDW — показатель разброса эритроцитов по объему, HbF — фетальный гемоглобин, КУЭ — кислотная устойчивость эритроцитов, АСМЭ — атомно-силовая микроскопия эритроцитов, СИМ Эр — световая иммерсионная микроскопия эритроцитов, НБ — нормобласты, ЛМ Rt – люминесцентная микроскопия ретикулоцитов, ПОЛ — перекисное окисление липидов, 1 мл=1000 мкл				

2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования, лечебные мероприятия, условия пребывания (I этап исследования)

Включенные в исследование новорожденные дети поступили в ОРИТ ЧОДКБ из городских и районных родильных домов Челябинской области. Госпитализация новорожденных детей осуществлялась с использованием специализированного транспорта в условиях термоадаптации, контроля витальных функций и проведения посиндромной терапии. Длительность транспортировки зависела от расстояния родильного дома до ЧОДКБ. Минимальное время транспортировки составило 30 мин, максимальное – 7 часов. Межгоспитальная транспортировка новорожденных детей проводилась с соблюдением региональных протоколов транспортировки новорожденных в критическом состоянии, нуждающихся в интенсивной терапии и реанимации.

Все поступившие в отделения реанимации и интенсивной терапии

новорожденные дети находились в стандартных условиях — в кувезах «Caleo» (Draeger, Германия) находились новорожденные с весом менее 2 кг, в условиях открытых реанимационных систем «Babytherm 8010» (Draeger, Германия) находились новорожденные с весом более 2 кг. Всем новорожденным детям проводился мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, температуры тела с использованием прикроватного монитора «IntelliVue MP5» (Philips, Нидерланды). С использованием аппаратов искусственной вентиляции легких «Avea» (Viasys, США) осуществлялась респираторная поддержка.

В план обследования новорожденных детей входили методы клинического, лабораторного и инструментального обследования, осмотр узкими специалистами — окулистом, неврологом, по показаниям — хирургом.

Методы лабораторного исследования включали определение количества гемоглобина, эритроцитов, уровня гематокрита, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, тромбоцитов проводили с использованием гематологического анализатора «Abacus DIATRON» (Австрия); уровень мочевины, креатинина, глюкозы, общего билирубина и фракций билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка и белковых фракций (альбумина и глобулинов), лактата, С-реактивного белка, концентрации калия, натрия, кальция оценивали с использованием биохимического анализатора «RX daytona» (Randox, Великобритания). Уровень прокальцитонина оценивали с использованием тестовой системы «BRAHMS PCT-Q» (BRAHMS, Германия). С использованием гематологического анализатора «ABL 800 FLEX» (Radiometer, Дания) проводили анализ газового состава и кислотно-основного состояния крови. Общий анализ кала и мочи выполняли по общепринятым методикам. Бактериологические посеы с определением чувствительности к антибиотикам со слизистых оболочек, пупочной ранки, кожи, трахеобронхиального дерева, по показаниям — бактериологические посеы ликвора и крови осуществлялись с использованием бактериологического анализатора «Bactec 9050» (Becton Dickinson, США). Исследования крови, мочи, ликвора методом ДНК-зондовой

гибридизации на наличие герпетической, хламидийной, уреоплазменной, цитомегаловирусной инфекции проводили с использованием амплификатора «Swift MaxPro» (ESCO, Юго-Восточная Азия).

Нейросонографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиографию, ультразвуковое исследование спинного мозга, органов грудной полости и суставов проводили с использованием ультразвукового сканера «MyLab 20» (Esaote, Италия). Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, брюшной полости (в том числе с контрастированием), шейного отдела позвоночника, черепа, суставов проводили с использованием рентгеновской установки «MobileArt MUX-100H» (Shimadzu, Япония).

Всем новорожденным, включенным в исследование, проводилась интенсивная посиндромная терапия, включающая в себя по показаниям оксигенотерапию, респираторную поддержку, инотропную поддержку; инфузионную терапию с учетом физиологической потребности и патологических потерь, потребности в электролитах; парентеральное питание с учетом потребности в калориях, белках, жирах, углеводах, энтеральное питание с учетом толерантности желудочно-кишечного тракта; антибактериальную терапию. В период оценки состояния системы эритрона включенные в исследование новорожденные не получали препаратов эритропоэтина и иных лекарственных препаратов, которые могли оказывать значимое влияние на состояние системы эритрона. По показаниям проводили переливание свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, тромбоцитарной массы, иммуноглобулина, альбумина, противовоспалительную терапию. Хирургическое лечение новорожденным проводилось при наличии показаний. Включенным в исследование новорожденным детям не проводилось манипуляций, не указанных в подписанном родителями информированном согласии.

2.4 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 ОРИ (ринофарингит, тонзиллит, отит, ларинготрахеит, бронхит, обструктивный бронхит, пневмония), оценивали кратность ОРИ на каждый год жизни, соответствие критериям для включения в группу часто болеющих детей (ЧБД), рассчитывали инфекционный индекс (ИИ), анализировали структуру и тяжесть ОРИ.

ИИ – отношение кратности ОРИ за прошедший год к возрасту ребенка в годах. В частности, ИИ у ребенка в возрасте 6 лет, который за прошедший год (с 5 до 6 лет) перенес ОРИ 3 раза, составляет 0,5 [В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, 1986; М.Г. Романцов, И.Ю. Мельникова, И.В. Сарвилина, 2012]. Для детей, включенных в исследование, и не достигших возраста 7 лет на момент анализа заболеваемости ОРИ, ИИ в период с 6 до 7 лет не рассчитывался. К категории ЧБД относили детей, кратность ОРИ у которых на первом году жизни составила 4 и более случаев в год, в возрасте до 3 лет жизни – 6 и более случаев в год, в возрасте 4-5 лет – 5 и более случаев в год, в возрасте старше 5 лет – 4 и более случаев в год [В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, 1986; М.Г. Романцов, И.Ю. Мельникова, И.В. Сарвилина, 2012]. Структуру и тяжесть ОРИ оценивали на основании записи в истории развития ребенка об установленной нозологической форме ОРИ и степени тяжести ОРИ.

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). Объективный осмотр включенных

в исследование детей проводился в условиях консультативной поликлиники Челябинской ОДКБ, куда дети в возрасте 6–7 лет были приглашены на прием к педиатру на основании запроса на имя районных педиатров районов и округов Челябинска и Челябинской области. Выявленные хронические заболевания у детей группировали по классам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Объективный осмотр включенных в исследование детей проводился в условиях консультативной поликлиники ЧОДКБ, куда дети были приглашены на прием к педиатру консультативной поликлиники ЧОДКБ, детям проводился необходимый объем лабораторных и инструментальных исследований, дети осматривались узкими специалистами по показаниям.

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). Z-score (Z-оценка) – показатель среднего квадратичного отклонения, отражающий число стандартных отклонений или сигм, на которое исследуемый антропометрический показатель отличается от медианы стандартной популяции.

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.

Доступ к медицинской документации осуществлялся следующим образом. В близлежащие к Челябинску городские округа и муниципальные районы Челябинской области осуществлялся выезд в поликлиники по месту жительства, в которых наблюдались включенные в исследование дети, медицинская документация предоставлялась на основании официального запроса. В отдаленные от Челябинска районы и округа Челябинской области были направлены официальные запросы на имя районных педиатров о предоставлении необходимой информации из амбулаторных карт.

2.5 Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка материала проведена с использованием лицензионного пакета прикладных программ «STATISTICA – 8,0» (Stat Soft, США). Значение 0,05 принято в качестве порогового уровня статистической значимости. Критерий Шапиро-Уилка использован для анализа формы распределения группы признаков. Количественные данные представлены в двух форматах – Me (UQ-LQ) – медиана, верхний и нижний квартили (25-75 процентиля), медиана и 95% доверительный интервал (ДИ) для медианы. Непараметрический критерий Вилкоксона использован для сравнения 2 связанных групп количественных признаков. Непараметрический критерий Манна-Уитни использован для сравнения 2 несвязанных групп количественных признаков. Критерий χ^2 и двухсторонний тест

Фишера использован для сравнения частоты встречаемости качественных бинарных признаков в группах. Непараметрический критерий Фридмана (однофакторный дисперсионный анализ) использован для сравнения 3 и более связанных групп количественных признаков. Непараметрический метод Краскелла-Уоллиса использован для сравнения 3 и более несвязанных групп количественных признаков. С использованием непараметрического метода Спирмена проводился корреляционный анализ [О.Ю. Реброва, 2002].

ROC-анализ проведен для оценки прогностической значимости клинических и лабораторных данных (receiver operating characteristic analysis). ROC-анализ позволяет оценить качество диагностического теста и отображает соотношение между чувствительностью диагностического теста (долей истинно положительных результатов от числа лиц с заданным исходом) и долей ложноположительных результатов от числа лиц с отсутствием заданного исхода. Специфичность диагностического теста – доля истинно отрицательных результатов теста от числа лиц с отсутствием заданного исхода. ROC-анализ был использован для поиска количественного значения диагностического теста с наиболее оптимальным соотношением чувствительности и специфичности. Показатель AUC (area under curve, численное значение клинической значимости диагностического теста). даёт количественную интерпретацию ROC-анализа. По экспертной шкале для значений показатель AUC в пределах 0,5-0,6 указывает на неудовлетворительное качество диагностического теста, в пределах 0,6-0,7 — на среднее качество диагностического теста, в пределах 0,7-0,8 — на хорошее качество диагностического теста, в пределах 0,8-0,9 — на очень хорошее, 0,9-1,0 — на отличное качество, то есть, чем выше показатель AUC, тем выше качество диагностического теста [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. Мощность исследования оценивали по номограмме Альтмана [А. Петри, К. Сэбин, 2009].

Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЯЖЕСТЬ ОРГАНЫХ ДИСФУНКЦИЙ, ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, АНАЛИЗ ИСХОДОВ

3.1 Характеристика обследованных новорожденных в группах в зависимости от наличия или отсутствия СПОН, срока гестации (IA этап исследования)

Согласно дизайну, на IA этапе из включенных в исследование новорожденных (n=485) в зависимости от наличия или отсутствия СПОН, срока гестации и массы тела при рождении, согласно критериям включения и исключения, были сформированы три основные группы новорожденных (№1, №2, №3) и две группы контроля (№1К и №2К). В группу № 1 вошли доношенные новорожденные с СПОН, (n=132), в группу №1К вошли доношенные новорожденные без СПОН, (n=24). В группу №2 вошли недоношенные новорожденные с СПОН, с низкой массой тела (НМТ) при рождении (n=205), в группу №2К вошли недоношенные новорожденные с НМТ без СПОН (n=32).

В группу №3 вошли недоношенные новорожденные с СПОН с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении (n=92).

В таблице 5 представлены данные по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, возрасту на момент поступления в ОриИТ и длительности транспортировки из родильного дома до ОриИТ ЧОДКБ, оценке по шкалам SNAPPE II, CRIB II, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде, частота задержки внутриутробного развития (ЗВУР), показатели летальности в основных группах новорожденных. Наличие ЗВУР у новорожденных определяли как массу тела при рождении менее 10 центиля для данного гестационного возраста и пола (Н.П. Шабалов, 2004).

Таблица 5 – Пол, срок гестации, масса тела при рождении, возраст на момент поступления, показатели шкальной оценки и летальности в основных группах 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, тест Манна-Уитни, количественные данные представлены в формате Me (UQ-LQ)				

Как показано в таблице 5, основные группы новорожденных сопоставимы по уровню максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде, что свидетельствует о сопоставимости основных групп новорожденных по тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде. Новорожденные сопоставимы по полу, самая высокая летальность имеет место в группе новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении, однако статистически значимых различий по уровню летальности в группах новорожденных не выявлено. Новорожденные сопоставимы по длительности транспортировки из родильного дома до ОриИТ ЧОДКБ.

Основные группы новорожденных по сроку гестации и массе тела при рождении не сравнивали, поскольку данные параметры являлись критериями отбора новорожденных в группы.

Имеют место статистически значимые различия по шкалам SNAPPE II и

CRIB II, частоте ЗВУР, возрасту на момент поступления. Проведено попарное сравнение групп новорожденных по данным параметрам (сравнение количественных данных методом Манна-Уитни, качественных – двухсторонним тестом Фишера).

Различия по возрасту новорожденных на момент поступления в ОриИТ имели место 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 ($p=0,3$), то есть новорожденные группы №3 поступали в ОриИТ в целом на 1-2 суток позднее, чем новорожденные групп №1 и №2.

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 (новорожденные группы №1 по шкале не оценивались, поскольку шкала позволяет оценить тяжесть состояния новорожденных со сроком гестации 32 недели и менее).

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 ($p<0,001$), что связано, вероятно, с критериями для отбора в группу №3, куда вошли новорожденные с ОНМТ и ЭНМТ вне зависимости от срока гестации.

Следует отметить, что в целом летальность среди обследованных новорожденных с СПОН в нашем исследовании составила 18,9%, полученные нами данные соотносятся с данными других авторов, которые указывают летальность от СПОН у детей и новорожденных в пределах 11-57% [J.A. Tantalean et al., 2003]. Следует отметить, что младенческая смертность в Челябинской области в 2009-2011 годах (время набора материала для исследования) в целом была сопоставима с показателями младенческой смертности в Российской Федерации. По данным Федеральной службы государственной статистики

Российской Федерации показатель младенческой смертности Челябинской области в 2009 году составил 8,4, в 2010 и 2011 году – 7,6 на 1000 детей, родившихся живыми. В Российской Федерации показатель младенческой смертности в 2009 году составил 8,2, в 2010 – 7,5, в 2011 – 7,3 на 1000 детей, родившихся живыми (URL: <http://www.gks.ru/>).

Таким образом, основные группы новорожденных были сопоставимы по тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде, полу, новорожденные с ОНМТ и ЭНМТ поступали в ОРИТ ЧОДКБ на 1-2 суток позднее, чем доношенные и недоношенные новорожденные с НМТ. Уровень летальности среди новорожденных с СПОН в нашем исследовании сопоставим с данными других авторов.

В таблице 6 представлены данные по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, оценке по шкале SNAPPE II, максимальной оценке по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в основной группе новорожденных №1 (доношенные новорожденные с СПОН) и группе контроля №1К (доношенные новорожденные без СПОН).

Таблица 6 – Пол, срок гестации, масса при рождении, показатели шкальной оценки у доношенных новорожденных в группах

Показатели	Группа №1	Группа №1К	p
n	132	24	
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: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, количественные данные представлены в формате Me (UQ-LQ)			

Как показано в таблице 6, новорожденные группы №1 сопоставимы по полу, массе тела при рождении, сроку гестации с новорожденными группы №1К, не получено статистически значимых различий по возрасту на момент поступления в ОРИИТ, и длительности транспортировки из родильного дома до ОРИИТ ЧОДКБ, имеют место статистически значимые различия в оценках по шкале SNAPPE II и NEOMOD, что указывает на более значительную тяжесть состояния у новорожденных основной группы в первые 12 часов с момента поступления в ОРИИТ и в течение раннего неонатального периода, по сравнению с новорожденными контрольной группы.

В таблице 7 представлены данные по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, оценке по шкале SNAPPE II, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в основной группе новорожденных №2 (недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении) и группе контроля №2К (недоношенные новорожденные без СПОН, НМТ при рождении).

Таблица 7 – Пол, срок гестации, масса при рождении, показатели шкальной оценки у недоношенных новорожденных с НМТ в группах

Показатели	Группа №2	Группа №2К	p
n	205	32	
Девочки, абс/%	73/35,6	14/44	0,4
Мальчики, абс/%	132/64,4	18/56	
Масса тела при рождении, г	2000 (1700-2250)	2430 (2230-2655)	<0,001
Срок гестации, нед	32 (31-34)	35 (34-35)	<0,001
Возраст на момент поступления в ОРИИТ, сут	2 (1-4)	2 (2-4)	0,8
Длительность транспортировки, часов	2 (1,5-3)	2 (1-3)	0,4
SNAPPE II, баллы	18 (18-23)	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 представлены в формате Me (UQ-LQ)			

Как показано в таблице 7, новорожденные группы №2 сопоставимы по полу, возрасту на момент поступления и длительности транспортировки с новорожденными группы №2К, имеют место статистически значимые различия по шкале SNAPPE II, NEOMOD, указывающие на наличие более значительной

тяжести состояния у новорожденных основной группы в первые 12 часов с момента поступления и в раннем неонатальном периоде по сравнению с новорожденными группы контроля. Имеют место статистически значимые различия по массе тела при рождении, сроку гестации. Среди недоношенных новорожденных группы №2К, у которых не было выявлено СПОН в раннем неонатальном периоде, новорожденных со сроком менее 34 недель не было. Для того чтобы скорректировать группу контроля №2К и основную группу новорожденных №2 по сроку гестации и массе тела при рождении для выполнения адекватного анализа, из группы №2 исключены новорожденные со сроком гестации менее 34 недель, данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Пол, срок гестации, масса при рождении, показатели шкальной оценки у недоношенных новорожденных с НМТ в группах, скорректированных по сроку гестации

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)			

Как показано в таблице 8, исключение из группы №2 новорожденных со сроком гестации менее 34 недель, позволило сопоставить основную группу №2 и контрольную группу №2К по сроку гестации и массе тела при рождении, новорожденные в группах сопоставимы по полу, возрасту на момент поступления в ОРИТ и длительности транспортировки, имеют место различия по шкальной оценке тяжести состояния.

Таким образом, новорожденные основной группы №1 сопоставимы по полу, сроку гестации, массе при рождении с новорожденными группы контроля №1К. Новорожденные основной группы №2 скорректированы по сроку гестации с группой контроля №2К, после корректировки новорожденные сопоставимы по полу, сроку гестации, массе тела при рождении.

3.2 Особенности перинатального анамнеза в группах обследованных новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия СПОН, срока гестации, (IA этап исследования)

Средний возраст матерей в основных группах включенных в исследование новорожденных составил 27 (23-31) лет, не получено статистически значимых различий по возрасту матерей в основных группах новорожденных ($p=0,8$, тест Краскелла-Уоллиса). Хронические заболевания на момент наступления настоящей беременности имели (среди новорожденных основных групп) 179 (41,7%) женщин, 153 (35,7%) женщин имели 1 хроническое заболевание, 21 (4,9%) имели 2 хронических заболевания, 5 (1,2%) женщин имели 3 и более хронических заболеваний на момент наступления беременности. Наиболее частыми хроническими заболеваниями на момент наступления беременности у матерей новорожденных в основных группах были хронический пиелонефрит — 55 (31%) случаев, нейроциркуляторная дистония — 20 (11,2%) случаев, ожирение — 15 (8,4%) случаев, артериальная гипертензия — 14 (7,8%) случаев, анемия — 10 (5,6%) случаев (доли указаны из числа женщин с хроническими заболеваниями). Не получено статистически значимых различий по распространенности хронических заболеваний у матерей новорожденных в основных группах, ($p=0,8$, тест Краскелла-Уоллиса).

Курение во время беременности имело место у 189 (44,1%) матерей основных групп новорожденных, среднее количество выкуриваемых сигарет в день среди

курящих женщин составило 5 (5-10 сигарет). Отсутствие наблюдения в женской консультации во время беременности имело место у 46 (10,7%) женщин. Воспалительные заболевания органов репродуктивной системы в анамнезе имели место у 12 (2,8%) женщин, миома тела матки выявлена у 6 (1,4%) женщин, не выявлено статистически значимых различий по распространенности воспалительных заболеваний и миомы тела матки у матерей новорожденных в основных группах ($p > 0,1$, критерий χ^2). Бесплодие в анамнезе имело место у 25 (5,8%) матерей обследованных новорожденных, выкидыши у 89 (20,7%), мертворождения у 13 (3,0%) женщин, медицинские аборт у 215 (50,1%) женщин. Не выявлено статистически значимых различий в распространенности курения, отсутствия медицинского наблюдения во время беременности, бесплодия, выкидышей, мертворождений, медицинских абортов среди матерей обследованных новорожденных в основных группах ($p > 0,05$, тест Краскелла-Уоллиса).

Паритет беременности и родов, особенности течения беременности и родов, метод родоразрешения у матерей новорожденных основных групп представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Паритет беременности и родов, особенности течения беременности и родов, метод родоразрешения у матерей обследованных новорожденных в группах

Параметры	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	132	205	92	
Паритет беременности	2 (1-4)	3 (2-4)	3 (2-5)	0,03
Паритет родов	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	0,2
Токсикоз I половины беременности, абс/%	42/31,8	58/28,3	24/25,3	0,9
Угроза прерывания беременности, абс/%	51/38,6	108/52,7	38/41,3	0,03
Анемия, абс/%	51/38,6	100/48,7	46/50,0	0,1
Острые респираторные заболевания, абс/%	60/45,5	97/47,3	42 /45,6	0,9

Кольпит, абс/%	61/46,2	97/47,3	40/43,5	0,8
Преэклампсия, абс/%	41/31,1	89/43,4	44/47,8	0,02
Нарушение маточно-плацентарного кровотока, абс/%	43/32,6	92/44,9	47/51,1	0,02
Гестационный пиелонефрит, абс/%	15/11,4	19/9,3	13/14,1	0,6
Наличие мекония в околоплодных водах, абс/%	40/30,3	34/16,6	6/6,5	<0,001
Наличие длительного безводного промежутка, абс/%	8/6,1	22/10,7	12/13,0	0,2
Хориоамнионит, абс/%	8/6,1	20/9,8	19/20,7	0,003
Метод родоразрешения: Самостоятельные роды, абс/%	80/60,6	85/41,5	31/33,7	<0,001
Оперативные роды в экстренном порядке, абс/%	13/9,8	120/58,5	61/64,2	<0,001
Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – критерий χ^2 , анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, количественные данные в формате Me (UQ-LQ)				

Как показано в таблице 9, выявлены статистически значимые различия в основных группах новорожденных по паритету беременности, наличию угрозы прерывания беременности (УПБ), гестоза, мекония в околоплодных водах, методу родоразрешения. По данным параметрам проведено попарное сравнение групп (анализ количественных показателей – тест Манна-Уитни, анализ качественных показателей – двухсторонний тест Фишера). Различия по паритету беременности имели место между группами №1 и №2 ($p=0,04$), между группами №1 и №3 ($p=0,02$), различий между группами №2 и №3 нет ($p=0,4$), то есть у матерей недоношенных новорожденных с СПОН в анамнезе чаще имели место повторные беременности, чем у доношенных новорожденных с СПОН. Различия по наличию УПБ имели место между группой №1 и №2 ($p=0,01$), различий группой №1 и №3 ($p=0,7$), между группами №2 и №3 ($p=0,1$) не выявлено, то есть УПБ чаще имела место у матерей новорожденных с СПОН, НМТ при рождении, у новорожденных с СПОН ОНМТ и ЭНМТ. Угроза прерывания беременности в данной группе,

вероятно, реализовалась в преждевременные роды. Различия по частоте преэклампсии и нарушению маточно-плацентарного кровотока (НМПК) имели место между группами №1 и №2 ($p=0,02$), группами №1 и №3 ($p=0,01$), различий между группами №2 и №3 не получено, то есть преэклампсия и НМПК чаще осложняла течение беременности у недоношенных новорожденных с СПОН. Хорионамнионит по данным патоморфологического исследования плаценты чаще встречался среди новорожденных группы №3, при попарном сравнении получены различия между группами №1 и №3 ($p=0,001$), №2 и №3 ($p=0,01$), различия между группами №1 и №2 не получено, $p=0,3$.

Следует отметить, что повторные беременности в анамнезе, УПБ, преэклампсия, НМПК, хорионамнионит в целом являются факторами риска преждевременных родов (Н.П. Шабалов, 2004).

Меконий в околоплодных водах (ОПВ) чаще имел место в группе доношенных новорожденных с СПОН, имеют место различия между группами №1 и №2 ($p=0,01$), между группами №1 и №3 ($p=0,003$), между группами №2 и №3 ($p=0,02$), полученные данные соотносятся с данными других исследований – мекониальные ОПВ чаще имеют место при доношенной беременности (Н.П. Шабалов, 2004).

Частота самостоятельных родов была самой высокой в группе доношенных новорожденных с СПОН, имеют место различия между группами №1 и №2, между №1 и №3 ($p<0,001$), различий между группами №2 и №3 нет ($p=0,2$). Следует отметить, что в 38% случаев самостоятельных родов у доношенных новорожденных имели место различные аномалии родовой деятельности. Частота экстренного оперативного родоразрешения чаще имела место у недоношенных новорожденных с СПОН, имеют место различия между группами №1 и №2, группами №1 и №3 ($p<0,001$), различий между группами №2 и №3 нет ($p=0,2$).

В целом, в 54,3% случаев у новорожденных основных групп метод родоразрешения был оперативным, при этом в 45,2% случаев оперативное родоразрешение было проведено в экстренном порядке. Родоразрешение оперативным путем в экстренном порядке было проведено по поводу

преждевременной отслойки плаценты у 64 (33,5%) женщин, по поводу острой внутриутробной гипоксии плода, НМПК ПА-III степени — у 26 (13,6%) женщин. Нарастание тяжести преэклампсии было показанием для оперативного родоразрешения в экстренном порядке у 12 (6,3%) женщин. У 68 (35,6%) женщин, родоразрешенных оперативным путем в экстренном порядке, имело место преждевременное излитие околоплодных вод.

При сравнении среднего возраста матерей новорожденных основных групп и групп контроля, наличия хронических заболеваний у матерей на момент наступления беременности, заболеваний репродуктивной сферы, наличия в анамнезе бесплодия, выкидышей, мертворождений, медицинских абортос статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$, тест Краскелла-Уоллиса), однако получены различия между основными группами новорожденных и группами контроля по частоте курения и количеству выкуриваемых сигарет в день во время беременности и регулярности наблюдения по беременности в женской консультации.

Курение во время беременности у матерей новорожденных в группе №1 имело место в 54 случаях из 132, среднее количество выкуриваемых сигарет составило 6 (5-10) сигарет, в группе №1К – в 3 случаях из 24, среднее количество выкуриваемых сигарет среди курящих женщин составило 2 (2-3), ($p = 0,02$, тест Манна-Уитни). Курение во время беременности у матерей новорожденных в группе №2 (группа скорректирована по сроку гестации с группой контроля) имело место в 31 случае из 72, среднее количество выкуриваемых сигарет составило 5 (5-10) сигарет, в группе №2К – в 3 случаях из 34, среднее количество выкуриваемых сигарет составило 3 (2-7), ($p = 0,004$, тест Манна-Уитни). Отсутствие наблюдения в женской консультации по беременности среди матерей новорожденных основных групп имело место в 46 случаях, а среди матерей новорожденных контрольных групп случаев отсутствия наблюдения в женской консультации по беременности не было ($p = 0,01$, двухсторонний тест Фишера). Данные о частоте курения и отсутствию наблюдения в женской консультации среди матерей основных групп и групп контроля представлены на рис. 2.



Рисунок 2 – Частота курения среди матерей во время беременности и отсутствие наблюдения по беременности в женской консультации в группах новорожденных.

В таблице 10 представлены данные по паритету беременности и родов, особенностям течения беременности и родов, методу родоразрешения у матерей новорожденных основной группы №1 и группы контроля №1К.

Таблица 10 – Паритет беременности и родов, особенности течения беременности и родов, метод родоразрешения у матерей доношенных новорожденных в основной и контрольной группах

Параметры	Группа №1	Группа №1К	p
n	132	24	
Паритет беременности	2 (1-4)	2 (1-4)	0,6
Паритет родов	2 (1-2)	1 (1-2)	0,3
Токсикоз I половины беременности, абс/%	42/31,8	6/33,3	0,5
Угроза прерывания беременности, абс/%	51/38,6	12/50	0,3
Анемия, абс/%	51/38,6	9/37,5	0,9
ОРЗ, абс/%	60/45,5	7/29,2	0,1
Кольпит, абс/%	61/46,2	11/45,8	0,9
Преэклампсия, абс/%	41/31,1	9/37,5	0,8
НМПК, абс/%	43/32,6	8/33,3	0,7
Гестационный пиелонефрит, абс/%	15/11,4	2/8,3	0,7
Наличие мекония в ОПВ, абс/%	40/30,3	6/25	0,6

Наличие длительного безводного промежутка, абс/%	8/6,1	1/4,2	0,7
Хорионамнионит	8/6,1	0/0	0,6
Метод родоразрешения: Самостоятельные роды, абс/%	80/60,6	14/58,3	0,8
Оперативные роды в экстренном порядке, абс/%	13/9,8	4/16,7	0,3
Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, количественные данные в формате Me (UQ-LQ)			

Как показано в таблице 10, статистически значимых различий по паритету беременности и родов, осложнениям беременности, методу родоразрешения между основной группой доношенных новорожденных с СПОН и группой контроля, не выявлено.

В таблице 11 представлены данные по паритету беременности и родов, особенностям течения беременности и родов, методу родоразрешения у матерей новорожденных основной группы №2 и группы контроля №2К (группы скорректированы по сроку гестации).

Таблица 11 – Паритет беременности и родов, особенности течения беременности и родов, метод родоразрешения у матерей недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в основной и контрольной группах

Параметры	Группа №2	Группа №2К	p
n	72	32	
Паритет беременности	2 (1-4)	2 (1-2)	0,7
Паритет родов	1 (1-2)	2 (1-2)	0,8
Токсикоз I половины беременности, абс/%	20/27,8	8/25,0	0,6
Угроза прерывания беременности, абс/%	32/44,4	16/50,0	0,6
Анемия, абс/%	29/40,3	11/34,3	0,6
ОРЗ, абс/%	30/41,7	10/31,3	0,3
Кольпит, абс/%	39/54,2	9/28,1	0,01
Преэклампсия, абс/%	35/48,6	9/28,1	0,01
НМПК, абс/%	37/51,4	10/31,3	0,01
Гестационный пиелонефрит, абс/%	5/6,9	3/9,4	0,7

Наличие мекония в ОПВ, абс/%	20/27,8	7/21,9	0,5
Наличие длительного безводного промежутка, абс/%	5/6,9	2/6,3	0,4
Хорионамнионит	8/11,1	0/0	0,05
Метод родоразрешения: Самостоятельные роды, абс/% Оперативные роды в экстренном порядке, абс/%	31/43,1 41/56,9	23/71,6 9/28,3	0,01
Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, количественные данные в формате Me (UQ-LQ)			

Как показано в таблице 11, среди новорожденных контрольной группы №2К (недоношенные новорожденные с НМТ при рождении, СПОН) и новорожденных основной группы №2 (недоношенные новорожденные с НМТ при рождении без СПОН) имеют место статистически значимые различия по частоте кольпита, преэклампсии, НМПК – данные осложнения беременности встречались реже у матерей новорожденных контрольной группы. Новорожденные контрольной группы чаще рождались путем самостоятельных родов, а новорожденные основной группы – с использованием экстренного оперативного родоразрешения.

Таким образом, среди матерей новорожденных с СПОН имела место более высокая частота курения и чаще встречалось отсутствие наблюдения по беременности в женской консультации, 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.

В таблице 12 представлены данные по особенностям первичных реанимационных мероприятий, оценке по шкале Апгар, показателям кислотно-основного состояния пуповинной крови у новорожденных основных групп.

Таблица 12 – Особенности первичных реанимационных мероприятий, оценка по шкале Апгар, кислотно-основной баланс пуповинной крови у новорожденных основных групп

Реанимационные мероприятия	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	132	205	92	
Санация верхних дыхательных путей, абс/%	73/55,3	41/20,0	8/8,7	<0,001
Искусственная вентиляция легких, абс/%	51/38,6	145/70,7	70/76,1	<0,001
Непрямой массаж сердца, абс/%	4/3,0	14/6,8	13/14,1	0,008
Введение адреналина, абс/%	4/3,0	5/2,4	1/1,1	0,6
Апгар на 1 мин, баллы	6 (4-7)	5 (4-5)	4 (3-5)	<0,001
Апгар на 5 мин, баллы	7 (6-8)	6 (5-7)	5 (4-6)	<0,001
Апгар менее 4 баллов, на 5 мин, абс/%	6/4,5	8/3,9	15/16,3	<0,001
pH пуповинной крови <7,0 и/или дефицит оснований < 12 ммоль/л, абс/%	9/6,8	15/7,3	19/20,6	0,002
Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – критерий χ^2 , анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, количественные данные формате Me (UQ-LQ)				

Как показано в таблице 12, имеют место статистически значимые различия в основных группах новорожденных по особенностям первичных реанимационных мероприятий, оценке по шкале Апгар, частоте выраженного ацидоза в пуповинной крови после рождения. Проведено попарное сравнение в группах новорожденных по данным параметрам (анализ количественных показателей – тест Манна-Уитни, анализ качественных показателей – двухсторонний тест Фишера).

Санация верхних дыхательных путей как основное мероприятие первичной неонатальной реанимации чаще имело место у доношенных новорожденных с СПОН, получены различия между группой №1 и №2 ($p < 0,001$), между группой №1 и №3 ($p < 0,001$), между группой №2 и №3 ($p = 0,01$).

Искусственная вентиляция легких как необходимое мероприятие первичной неонатальной реанимации чаще имело место у недоношенных новорожденных с СПОН, получены различия между группой №1 и №2 ($p < 0,001$), между группой №1 и №3 ($p < 0,001$), между группой №2 и №3 различий нет ($p = 0,4$).

Непрямой массаж сердца чаще был необходим у недоношенных новорожденных с СПОН – получены различия между группой №1 и №3 ($p = 0,004$), различий между группой №2 и №3 ($p = 0,1$), между группой №1 и №2, ($p = 0,2$) нет. Различий по частоте введения адреналина в качестве реанимационного мероприятия в группах новорожденных нет.

Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте была самой низкой в группе недоношенных новорожденных с СПОН и ОНМТ, ЭНМТ, получены различия между группами при попарном сравнении ($p < 0,001$).

Оценка по шкале Апгар менее 4 баллов на 5 минуте чаще имела место у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ, получены различия между группой №1 и №3 ($p = 0,004$), между группой №2 и №3 ($p = 0,001$) различий между группой №1 и №2 ($p = 0,8$) нет.

Выраженный ацидоз в пуповинной крови после рождения чаще имел место у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ, получены различия между группой №1 и №3 ($p = 0,003$), между группой №2 и №3 ($p = 0,001$), различий между группами №1 и №2 ($p = 0,9$), нет.

Таким образом, перинатальная асфиксия чаще встречалась у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении, в данной группе в качестве реанимационных мероприятия чаще использовался непрямой массаж сердца, имели место самые низкие показатели оценки по шкале Апгар на первой и пятой минуте после рождения.

В таблице 13 представлены данные по особенностям первичных реанимационных мероприятий, оценке по шкале Апгар, кислотно-основному балансу пуповинной крови у новорожденных основной группы №1 (доношенные новорожденные с СПОН и группы контроля №1К (доношенные новорожденные без СПОН)).

Таблица 13 – Особенности первичных реанимационных мероприятий, оценка по шкале Апгар, кислотно-основной баланс пуповинной крови у доношенных новорожденных в группах

Реанимационные мероприятия, оценка по Апгар,	Группа №1	Группа №1К	p
n	132	24	
Санация верхних дыхательных путей, абс/%	73/55,3	18/75,0	0,1
Искусственная вентиляция легких, абс/%	51/38,6	6/25,0	0,3
Непрямой массаж сердца, абс/%	4/3,0	0/0	1,0
Введение адреналина, абс/%	4/3,0	0/0	1,0
Апгар на 1 мин, баллы	6 (4-7)	7 (5-7)	0,7
Апгар на 5 мин, баллы	7 (6-8)	8 (7-8)	0,1
Апгар менее 4 баллов, на 5 мин, абс/%	6/4,5	0/0	0,6
pH пуповинной крови <7.0 и/или дефицит оснований < 12 ммоль/л, абс/%	9/6,8	0/0	0,4
Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, количественные данные в формате Me (UQ-LQ)			

Как показано в таблице 13, значимых различий по особенностям реанимационных мероприятий, оценке по шкале Апгар, частоте выраженного ацидоза в пуповинной крови у новорожденных группы №1 по сравнению с группой контроля №1К, не выявлено.

В таблице 14 представлены данные по особенностям первичных реанимационных мероприятий, оценке по шкале Апгар, кислотно-основному балансу пуповинной крови у новорожденных основной группы №2 (недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении и группы контроля №2К (недоношенные новорожденные с НМТ при рождении без СПОН), группы скорректированы по сроку гестации.

Таблица 14 – Особенности первичных реанимационных мероприятий, оценка по шкале Апгар, кислотно-основной баланс пуповинной крови у недоношенных новорожденных с НМТ в группах

Реанимационные мероприятия, оценка по Апгар,	Группа №2	Группа №2К	p
n	72	32	
Санация верхних дыхательных путей, абс/%	24/33,3	4/12,5	0,02
Искусственная вентиляция легких, абс/%	43/59,7	28/87,5	0,006
Непрямой массаж сердца, абс/%	3/4,2	0/0	0,6
Введение адреналина, абс/%	2/2,8	0/0	1,0
Апгар на 1 мин, баллы	5 (4-6)	6 (5-7)	0,03
Апгар на 5 мин, баллы	6 (6-7)	7 (7-7)	0,008
Апгар менее 4 баллов, на 5 мин, абс/%	1/1,4	0/0	1,0
pH пуповинной крови <7.0 и/или дефицит оснований < 12 ммоль/л, абс/%	3/4,2	0/0	0,6
Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, количественные данные в формате Me (UQ-LQ)			

Как показано в таблице 14, значимых различий по частоте непрямого массажа сердца, использования адреналина в качестве первичных реанимационных мероприятий, низкой оценки по шкале Апгар, выраженного ацидоза в пуповинной крови у новорожденных группы №2 по сравнению с группой контроля №2К, не выявлено, имеют место различия в оценке по шкале Апгар на первой и пятой минуте – в группе №2 оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте ниже, чем в группе контроля, искусственная вентиляция легких в качестве основного первичного реанимационного мероприятия чаще была использована в группе контроля.

Таким образом, при сравнении особенностей первичных реанимационных мероприятий, оценки по шкале Апгар, частоте выраженного ацидоза в пуповинной крови у новорожденных основных групп и групп контроля, статистически значимых различий у доношенных новорожденных в зависимости

от наличия и отсутствия СПОН не выявлено, у недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении чаще имела место более низкая оценка по шкале Апгар, по сравнению с группой контроля, в группе недоношенных новорожденных с НМТ при рождении без СПОН чаще использовалась искусственная вентиляция легких в качестве основного реанимационного мероприятия.

3.3 Особенности клинических проявлений системного воспалительного ответа и органических дисфункций в раннем неонатальном периоде у обследованных новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия СПОН, срока гестации (IA этап исследования)

3.3.1 Клинические проявления системного воспалительного ответа у новорожденных основных групп

В таблице 15 представлены данные по частоте встречаемости диагностических критериев ССВО в раннем неонатальном периоде в основных группах новорожденных.

Таблица 15 – Частота встречаемости диагностических критериев синдрома системного воспалительного ответа в основных группах новорожденных.

Критерии ССВО	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	132	205	92	
ЧСС <100 в' или >190 в', абс/%	122/92,4	198/96,6	92/91,3	0,3
ЧД >68 в', абс/%	127/96,2	185/90,2	88/95,7	0,3
Т тела <36°С или > 38,5°С, абс/%	26/19,7	39/19,1	23/25,0	0,5
Лейкоцитоз >34×10 ⁹ /л, абс/%	35/26,5	55/26,8	27/29,3	0,8
Примечание: n – количество наблюдений, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыхания, Т – температура, анализ качественных данных – критерий χ^2				

Как показано в таблице 15, в качестве наиболее частых диагностических критериев ССВО у новорожденных основных групп были тахипноэ, тахикардия

или брадикардия. Лихорадка и гипотермия, а также гиперлейкоцитоз встречались реже. Статистически значимых различий по частоте встречаемости диагностических критериев ССВО у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации не выявлено.

Среди новорожденных группы контроля №1К и группы контроля №2К тахипноэ (частота дыхания более 68 дыхательных движений в минуту) имело место у 22 новорожденных из 24, и у 30 новорожденных из 32, соответственно. Тахипноэ у новорожденных без СПОН не сопровождалось другими диагностическими критериями ССВО.

3.3.2 Дисфункция системы органов дыхания у новорожденных основных и контрольных групп

Дисфункция системы органов дыхания была единственной органной дисфункцией у новорожденных контрольных групп №1К и №2К и имела место в 100% случаев. Дисфункция системы органов дыхания у новорожденных основных групп была наиболее частой органной дисфункцией и также имела место в 100% случаев. В раннем неонатальном периоде потребность в оксигенотерапии для поддержания оптимальной оксигенации тканей имела место у всех включенных в исследование новорожденных.

В таблице 16 представлены данные о частоте потребности в респираторной поддержке, времени возникновения и методе респираторной поддержки в основных группах новорожденных.

Таблица 16 – Частота и время возникновения потребности в респираторной поддержке, методы респираторной поддержки в основных группах

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	132	205	92	
Потребность в РП, абс, %	120/90,9	191/93,2	90/97,8	0,1

Время возникновения потребности в РП:				<0,001
С рождения, абс/%	40/33,3	107/56,0	76/84,4	
В первые 4-6 часов после рождения, абс/%	25/20,8	53/27,8	6/6,7	
В первые сутки после рождения, абс/%	16/13,3	6/3,1	2/2,2	
Со 2-х по 7-е сутки после рождения, абс/%	39/32,5	25/13,1	6/6,7	
Метод РП:				
ИВЛ через интубационную трубку, абс/%	115/95,8	176/92,2	81/90,0	0,1
СДППД, абс,%	5/4,2	15/7,9	9/10,0	
Примечание: n – количество наблюдений, РП – респираторная поддержка, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, СДППД – система дыхания с постоянным положительным давлением. Анализ качественных данных – критерий – критерий χ^2 , анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса				

Как показано в таблице 16, различий по частоте респираторной поддержки и методу респираторной поддержки в основных группах новорожденных не получено, имеют место различия по времени возникновения респираторной поддержки, проведено попарное сравнение в группах по данным параметром методом Манна-Уитни, получены различия между группами №1 и №2 ($p < 0,001$), между группами №1 и №3 ($p < 0,001$), между группами №2 и №3 ($p < 0,001$).

Таким образом, в более чем 90% случаев в основных группах новорожденных в раннем неонатальном периоде возникала потребность в респираторной поддержке, при этом в более чем 90% случаев методом респираторной поддержки было проведение ИВЛ через интубационную трубку. У недоношенных новорожденных с СПОН ИВЛ через интубационную трубку проводилась в большинстве случаев с рождения и в первые часы после рождения. В то время как у более 40% доношенных новорожденных с СПОН потребность в респираторной поддержке возникала позднее – в 1-е – 7-е сутки после рождения.

В таблице 17 представлены данные о частоте потребности в респираторной поддержке, времени возникновения и методе респираторной поддержки у доношенных новорожденных основной и контрольной группы.

Таблица 17 – Частота и время возникновения потребности в респираторной поддержке, методы респираторной поддержки у доношенных новорожденных

Показатели	Группа №1	Группа №1К	p
n	132	24	
Потребность в РП, абс, %	120/90,9	14/58,3	<0,001
Время возникновения потребности в РП:			0,9
С рождения, абс/%	40/33,3	6/43	
В первые 4-6 часов после рождения, абс/%	25/20,8	1/7	
В первые сутки после рождения, абс/%	16/13,3	2/14	
Со 2-х по 7-е сутки после рождения, абс/%	39/32,5	5/36	
Метод РП:			0,02
ИВЛ через интубационную трубку, абс/%	115/95,8	11/79	
СДППД, абс,%	5/4,2	3/21	
Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни			

Как показано в таблице 17, имеют место различия по частоте респираторной поддержки и методу респираторной поддержки в группах доношенных новорожденных – у доношенных новорожденных без СПОН потребность в респираторной поддержке была ниже, ИВЛ через интубационную трубку как метод респираторной поддержки для поддержания адекватной оксигенации тканей использовался реже, чем у доношенных новорожденных с СПОН.

В таблице 18 представлены данные о частоте потребности в респираторной поддержке, времени возникновения и методе респираторной поддержки у недоношенных новорожденных основной и контрольной группы с НМТ при рождении (группы скорректированы по сроку гестации).

Таблица 18 – Частота и время возникновения потребности в респираторной поддержке, методы респираторной поддержки у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении

Показатели	Группа №2	Группа №2К	p
n	72	32	
Потребность в РП, абс, %	63/88	26/81	0,6

Время возникновения потребности в РП: С рождения, абс/% В первые 4-6 часов после рождения, абс/% В первые сутки после рождения, абс/% Со 2-х по 7-е сутки после рождения, абс/%			0,2
	26/41 22/35 3/5 12/19	1/3 23/72 2/6 0/0	
Метод РП: ИВЛ через интубационную трубку, абс/% СДППД, абс,%	56/89 7/11	13/50 13/50	<0,001
Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни			

Как показано в таблице 18, различий по частоте и времени возникновения респираторной поддержки в основной и контрольной группе нет, имеют место различия по методу респираторной поддержки – среди недоношенных новорожденных контрольной группы метод СДППД использовался чаще, чем среди новорожденных недоношенных новорожденных основной группы.

Сурфактант в качестве профилактики респираторного дистресс синдрома получили 192 (39,6%) из 485 включенных в исследование новорожденных, 173 (90,1%) новорожденных из 192, получивших сурфактант, имели срок гестации менее 35 недель.

Таким образом, дисфункция системы дыхания в раннем неонатальном периоде имела место у всех включенных в исследование новорожденных, у новорожденных контрольных групп дисфункция системы органов дыхания была единственной органной дисфункцией, у новорожденных основных групп дисфункция органов дыхания была наиболее частой органной дисфункцией. У недоношенных новорожденных потребность в респираторной поддержке чаще возникала с рождения и в первые часы жизни, у доношенных новорожденных потребность в респираторной поддержке развивалась позднее.

3.3.3 Этиология дыхательной недостаточности и особенности лечебных мероприятий у новорожденных групп контроля

В таблице 19 представлены данные по длительности оксигенотерапии, респираторной поддержки, возрасту на момент выписки из ПОДН ЧОДКБ у новорожденных контрольных групп.

Таблица 19 – Сроки оксигенотерапии, респираторной поддержки, госпитализации у новорожденных групп контроля

Показатели	Группа №1К	Группа №2К	p
n	24	32	
Длительность O ₂ терапии, сут	7 (4-7)	6 (5-6)	0,3
Длительность РП, сут	2 (2-3)	2(1-2)	0,3
Возраст на момент выписки, сут	14 (11-14)	13(12-13)	0,3
Примечание: РП – респираторная поддержка, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ)			

Как показано в таблице 19, различий в длительности респираторной поддержки (из числа новорожденных, нуждавшихся в респираторной поддержке, группа №1К, n=14, группа №2К, n=26), длительности оксигенотерапии, возрасту на момент выписки, у новорожденных в группах контроля нет.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки в прямой проекции признаки респираторного дистресс синдрома имели место у 7 новорожденных из 24 группы №1К и у 17 новорожденных из 32 в группе контроля №2К, p=0,1; сегментарные ателектазы имели место у 4 новорожденных группы №1К и у 5 новорожденных группы №2К, p=0,6 (двухсторонний тест Фишера).

Персистирующие фетальные коммуникации при проведении эхокардиографического исследования были выявлены у 8 новорожденных в группе №1К и у 17 новорожденных группы №2К, p=0,2 (двухсторонний тест Фишера).

При проведении нейросонографического исследования у 11 новорожденных группы №1К и 24 новорожденных группы №2К были выявлены обратимые нарушения церебральной гемодинамики, p=0,03, (двухсторонний тест Фишера).

Показанием для назначения антибактериальной терапии новорожденным групп контроля было развитие синдрома дыхательных расстройств, в силу высокого риска системной бактериальной инфекции, после исключения системной бактериальной инфекции на основании лабораторных и инструментальных данных производилась отмена антибактериальной терапии, средняя длительность антибактериальной терапии в группе №1К составила 7 (6-8) суток, в группе №2К 7 (6-9) суток, $p=0,4$ (тест Манна-Уитни).

В качестве основного клинического диагноза у всех новорожденных групп контроля ($n=56$) был установлен «респираторный дистресс синдром», диагноз «церебральная ишемия I степени» имел место у 21(38%) новорожденных из 56, «церебральная ишемия II степени» у 35 (62%) новорожденных.

Таким образом, причиной дыхательной недостаточности у новорожденных групп контроля было развитие респираторного дистресс синдрома новорожденных (РДСН). Факторами, предрасполагающими к развитию РДСН были отягощенное течение беременности и родов, незрелость новорожденных в группе контроля №2К. Согласно оценке тяжести органических дисфункций по шкале NEOMOD 13 новорожденных группы №1К имели умеренную дисфункцию системы дыхания (11 новорожденных нуждались в оксигенотерапии, 3 новорожденных нуждались в неинвазивной вентиляции), 11 новорожденных имели тяжелую дисфункцию системы дыхания – нуждались в проведении ИВЛ через интубационную трубку. В группе №2К умеренную дисфункцию системы органов дыхания имели 19 новорожденных (13 находились на неинвазивной вентиляции, 6 – получали оксигенотерапию), тяжелую дисфункцию системы дыхания имели 13 новорожденных (нуждались в проведении ИВЛ через интубационную трубку). У всех новорожденных групп контроля на фоне проводимого лечения клинические проявления РДСН были купированы в раннем неонатальном периоде, новорожденные групп контроля были сняты с респираторной поддержки в первые 72 часа после рождения, отсутствие зависимости от кислорода у новорожденных групп контроля у большинства новорожденных имела место к концу неонатального периода, в позднем

неонатальном периоде новорожденные в удовлетворительном состоянии были выписаны под наблюдение участкового педиатра по месту жительства.

3.3.4 Клинические проявления и тяжесть органических дисфункций в раннем неонатальном периоде у новорожденных основных групп

В таблице 20 представлены данные о максимальной оценке по шкале NEOMOD, сутки жизни, на которые имела место максимальная оценка по шкале NEOMOD, значение Δ NEOMOD (разницы между максимальной оценкой по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде и оценкой по шкале NEOMOD в первые сутки жизни) у новорожденных основных групп.

Таблица 20 – Данные оценки по шкале NEOMOD у новорожденных основных групп

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	132	205	92	
maxNEOMOD, баллы	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	0,7
maxNEOMOD, сутки	2 (1-4)	3 (1-4)	2 (1-4)	0,4
Δ NEOMOD, баллы	1 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	<0,001
Примечание: n – количество наблюдений, maxNEOMOD – максимальная оценка по шкале в раннем неонатальном периоде, анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, данные в формате Me(UQ-LQ)				

Как показано в таблице 20, различий по уровню максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде нет, то есть новорожденные основных групп сопоставимы по тяжести СПОН, нет различий по возрасту, в котором имела место максимальная оценка по шкале NEOMOD – максимальная оценка по шкале у большинства новорожденных основных групп имела место в первые 4 суток жизни. Имеют место различия в разнице между максимальной оценкой по шкале в раннем неонатальном периоде и оценкой по шкале в первые сутки жизни, по данному параметру проведено попарное сравнение групп методом Манна-Уитни. Получены различия между группой №1 и группой №2 ($p=0,004$), между группой №1 и группой №3 ($p<0,001$), различий между группой

№2 и группой №3 нет ($p=0,1$), то есть у недоношенных новорожденных с СПОН максимальная оценка по шкале NEOMOD совпадала с первыми сутками жизни, либо незначительно увеличивалась, в то время как у части доношенных новорожденных с СПОН имело место более значительное увеличение тяжести СПОН в динамике.

В таблице 21 представлены данные о частоте и тяжести органических дисфункций в раннем неонатальном периоде в основных группах новорожденных.

Таблица 21 – Частота и тяжесть органических дисфункций в основных группах новорожденных

Органические дисфункции	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	132	205	92	
Дисфункция центральной нервной системы				<0,001
умеренная, абс/%	1/0,7	17/8,3	10/10,9	
тяжелая, абс/%	8/6,0	37/28,0	35/38,0	
Дисфункция системы гемостаза				0,7
умеренная, абс/%	26/19,7	35/17,1	31/33,7	
тяжелая, абс/%	17/12,9	40/19,5	4/4,4	
Дисфункция системы дыхания				0,1
умеренная, абс/%	17/12,9	29/16,5	9/10,0	
тяжелая, абс/%	115/87,1	176/83,5	81/90,0	
Дисфункция желудочно-кишечного тракта				0,1
умеренная, абс/%	65/49,2	106/51,7	58/63,0	
тяжелая, абс/%	66/50,0	94/45,9	33/35,9	
Дисфункция сердечно-сосудистой системы				0,4
умеренная, абс/%	117/88,6	166/81,0	76/82,6	
тяжелая, абс/%	1/0,8	5/2,4	4/4,3	
Дисфункция мочевыделительной системы				0,6
умеренная, абс/%	55/41,7	85/41,5	32/34,8	
тяжелая, абс/%	7/5,3	4/2,0	5/5,4	
Дисфункция системы кислотно-основного баланса				<0,001
умеренная, абс/%	60/45,5	97/47,3	42/45,7	
тяжелая, абс/%	30/22,7	55/26,8	38/41,3	
Примечание: n – количество наблюдений, анализ порядковых количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса				

Как показано в таблице 21, получены различия по частоте и тяжести дисфункции центральной нервной системы и системы кислотно-основного баланса в основных группах новорожденных. По данным параметрам проведено попарное сравнение между группами (тест Манна-Уитни). При сравнении частоты и тяжести дисфункции ЦНС в группах новорожденных получены различия между группой №1 и №2 ($p < 0,001$), между группой №1 и №3 ($p < 0,001$), между группами №2 и №3 ($p < 0,001$), то есть тяжелая и умеренная дисфункция ЦНС чаще встречались у недоношенных новорожденных с СПОН, самая высокая частота тяжелой дисфункции ЦНС имела место у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

При сравнении частоты и тяжести дисфункции системы кислотно-основного баланса в группах новорожденных получены различия между группой №1 и №3 ($p < 0,001$), между группами №2 и №3 ($p = 0,003$), между группой №1 и №2 ($p = 0,2$) различий нет, то есть тяжелая дисфункция системы кислотно-основного баланса чаще встречались у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Таким образом, самыми частыми органическими дисфункциями в основных группах новорожденных были дисфункции системы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Более высокая частота тяжелой дисфункции ЦНС и системы кислотно-основного баланса у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении связана с глубокой незрелостью данных систем.

3.4 Характеристика новорожденных в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН, длительность органических дисфункций и особенности лечебных мероприятий (ШВ этап исследования)

3.4.1 Характеристика доношенных новорожденных в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН, длительность органических дисфункций и особенности лечебных мероприятий

Согласно дизайну исследования, доношенные новорожденные с СПОН (n=132) были поделены на подгруппы в зависимости от тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде и исхода. Анализ антенатального анамнеза выявил статистически значимые различия по частоте хориоамнионита в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести СПОН. Хориоамнионит чаще выявлялся по данным патоморфологического исследования плаценты у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН – отсутствие случаев хориоамнионита в группе №1Mod, 7 случаев в группе №1Sev, 1 случай в группе №1Let, $p=0,037$, критерий χ^2 . При попарном сравнении получены различия между подгруппами №1Mod и №1Sev, $p=0,047$, двухсторонний тест Фишера. По другим факторам антенатального анамнеза статистически значимых различий нет.

В таблице 22 представлены данные по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, оценке по шкалам SNAPPE II, NEOMOD.

Таблица 22 – Пол, срок гестации, масса тела при рождении, оценка по шкалам SNAPPE II, NEOMOD у новорожденных в подгруппах

Показатели	Подгруппа №1Mod, n=41	Подгруппа №1Sev, n=72	Подгруппа №1Let, 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

SNAPPE II, баллы	0 (0-18)	14 (0-23)	18 (0-35)	0,03
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)				

Как показано в таблице 22, новорожденные сопоставимы по полу, сроку гестации, не получено различий по массе тела при рождении, частоте ЗВУР, имеют место различия по шкалам SNAPPE II и NEOMOD, попарное сравнение групп по данным параметрам выявило различия между подгруппами №1Mod и №1Sev, №1Mod и №1Let ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни), различий между подгруппами №1Sev и №1Let нет ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни), то есть по тяжести состояния в первые 12 часов с момента поступления в ОРИТ, тяжести органных дисфункций в раннем неонатальном периоде, новорожденные с тяжелыми проявлениями СПОН и новорожденные с летальным исходом, были сопоставимы.

В таблице 23 представлены данные оценки по шкале Апгар и частоте перинатальной асфиксии, частоте оперативного вмешательства по поводу ВПР в раннем неонатальном периоде, частоте внутриутробной инфекции, пневмонии, сепсиса в неонатальном периоде.

Таблица 23 – Оценка по шкале Апгар, частота перинатальной асфиксии, частота оперативного вмешательства по поводу ВПР, частота внутриутробной инфекции, сепсиса, пневмонии у новорожденных в подгруппах

Показатели	Подгруппа №1Mod, n=41	Подгруппа №1Sev, n=72	Подгруппа №1Let, n=19	p
Апгар на 1 мин, баллы	6 (5-7)	6 (4-7)	7 (5-7)	0,8
Апгар на 5 мин, баллы	7 (6-8)	7 (6-8)	7 (6-8)	0,8
Апгар менее 4 баллов, на 5 мин, абс	1	4	1	0,7
pH пуповинной крови <7.0 и/или дефицит оснований < 12 ммоль/л, абс	1	6	2	0,4
Оперативное лечение ВПР, абс	9	25	6	0,4
	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,9

Объем кровопотери, мл				
Ранний неонатальный сепсис, абс	2	24	2	<0,001
Поздний неонатальный сепсис, абс	0	11	10	<0,001
Внутриутробная инфекция, абс	1	6	1	0,4
Врожденная пневмония, абс	1	6	2	0,4
Постнатальная пневмония, абс	0	9	7	0,001
Примечание: ВПР – врожденные пороки развития, анализ качественных данных – критерий χ^2 , анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, количественные данные представлены в формате Me (UQ-LQ), ОЦК – объем циркулирующей крови				

Как показано в таблице 23, новорожденные в подгруппах сопоставимы по частоте перинатальной асфиксии, частоте оперативного вмешательства в раннем неонатальном периоде по поводу коррекции ВПР и объему кровопотери во время оперативного вмешательства.

Анализ частоты встречаемости выявленных врожденных пороков развития (ВПР) у доношенных новорожденных с СПОН показал, что ВПР нервной системы имели место в 3 (2,3%) случаев, ВПР органов дыхания имели место у 4 (3%) случаев, ВПР костно-мышечной системы в 4 (3%) случаев, ВПР сердечно-сосудистой системы в 11 (8,3%) случаев, ВПР мочевыделительной системы в 12 (9%) случаев, ВПР желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 32 (24,2%) случаев. Сравнение частоты встречаемости ВПР в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН статистически значимых различий не выявил ($p > 0,2$, критерий χ^2). Наиболее частым видом ВПР ЖКТ у новорожденных были различные формы атрезии верхних и нижних отделов ЖКТ, которые требовали экстренного оперативного вмешательства в течение первых суток жизни. Вторым по частоте показанием к оперативному вмешательству в раннем неонатальном периоде были ВПР мочевыделительной системы – гидронефроз. Среди новорожденных с летальным исходом имели место такие ВПР ЖКТ, как гастрошизис, диафрагмальная грыжа, множественная атрезия толстого кишечника, множественная атрезия тонкого и толстого кишечника, требующие

повторного оперативного вмешательства в позднем неонатальном периоде.

Получены различия в подгруппах новорожденных по частоте сепсиса, по данным параметрам проведено попарное сравнение в подгруппах с использованием двухстороннего теста Фишера. По частоте раннего неонатального сепсиса получены различия между подгруппами №1Mod и №1Sev ($p < 0,001$), различий между подгруппами №1Mod и №1Let, №1Sev и №1Let нет ($p > 0,05$). По частоте позднего неонатального сепсиса получены различия между подгруппами №1Mod и №1Sev ($p = 0,007$), между подгруппами №1Mod и №1Let ($p < 0,001$), №1Sev и №1Let ($p = 0,002$). Следует отметить, что среди доношенных новорожденных с СПОН с диагностическими критериями сепсиса в неонатальном периоде ($n = 49$) высеv возбудителя из крови имел место в 2 (4%) случаях, в 1 случае получен *Staphylococcus aureus*, в 1 случае *Enterococcus fecalis*.

По частоте постнатальной пневмонии получены различия между подгруппами №1Mod и №1Sev ($p = 0,03$), между подгруппами №1Mod и №1Let ($p < 0,001$), №1Sev и №1Let ($p = 0,04$), различий по частоте врожденной пневмонии в подгруппах новорожденных не получено. Диагноз врожденной пневмонии имел место во всех случаях у новорожденных с диагностическими критериями сепсиса.

Различий в подгруппах новорожденных по частоте ВУИ в зависимости от тяжести и исхода СПОН не выявлено. Частота ВУИ в целом среди доношенных новорожденных с СПОН составила 6%, в биологических жидкостях (кровь, моча, ликвор) методом ПЦР возбудители внутриутробных инфекций (ВУИ), были обнаружены в 8 случаях, *Ureaplasma urealyticum* была обнаружена в 5 случаях, *Cytomegalovirus* в 3 случаях.

В таблице 24 представлены данные о длительности органичных дисфункций, времени перехода на полное энтеральное питание, прибавке в массе тела у новорожденных с исчезновением органичных дисфункций.

Таблица 24 – Особенности течения СПОН у доношенных новорожденных с исчезновением органных дисфункций в подгруппах

Показатели	Подгруппа №1Mod, n=41	Подгруппа №1Sev, n=72	p
Длительность респираторной поддержки, сут	4 (1-8)	8 (5-12)	<0,001
Длительность полного парентерального питания, сут	2 (1-5)	7 (4-10)	<0,001
Длительность инотропной поддержки, сут	5 (3-8)	7 (5-11)	0,009
Потребность в кислородной поддержке, сут	12 (7-16)	16 (12-22)	0,001
Переход на полное энтеральное питание, сут	14 (10-18)	20 (15-26)	<0,001
Прибавка в массе тела на 28-е сут, г	250 (150-360)	146 (5-245)	<0,001
Примечание: анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ)			

Как показано в таблице 24, длительность органных дисфункций и возраст перехода на полное энтеральное питание (отмена инфузионной терапии и парентерального питания) у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН были выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. Прибавка в массе тела за неонатальный период как интегральный показатель оптимального функционирования органов и систем выше в группе новорожденных с умеренными проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде.

Антибактериальную терапию получали 100% доношенных новорожденных с СПОН. Длительность антибактериальной терапии у новорожденных с исчезновением органных дисфункций при наличии умеренных проявлений СПОН составила 20 (17-26) суток, количество антибактериальных препаратов, назначавшихся за время пребывания в стационаре – 3 (2-4), а при наличии тяжелых проявлений СПОН в раннем неонатальном периоде – 28 (23-35) суток, количество антибактериальных препаратов – 5 (4-6), $p < 0,001$, тест Манна-Уитни, то есть антибактериальная терапия у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН была более массивной. Новорожденные с летальным исходом в анализ не включались, учитывая связь данных параметров со временем наступления

летального исхода.

Особенности трансфузионной терапии в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести СПОН и исхода представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Особенности трансфузионной терапии в подгруппах новорожденных

Показатели	Подгруппа №1Mod, n=41	Подгруппа №1Sev, n=72	Подгруппа №1Let, n=19	p
Свежезамороженная плазма, абс	15	45	17	<0,001
Трансфузия эритроцитарной массы, абс	4	18	17	<0,001
Трансфузия тромбоцитарной массы, абс	1	1	0	0,7
Введение внутривенного иммуноглобулина, абс	2	15	10	<0,001
Трансфузия альбумина	2	0	0	0,1
Примечание: анализ качественных данных – критерий χ^2				

Как показано в таблице 25, наиболее часто в качестве трансфузионной терапии новорожденные получали свежезамороженную плазму (СЗП) и эритроцитарную массу (ЭМ), по частоте использования данных трансфузионных сред в подгруппах новорожденных получены статистически значимые различия. Различия получены также по частоте использования внутривенного иммуноглобулина. Трансфузии ЭМ назначались новорожденным по поводу нарастания тяжести анемии. Трансфузии СЗП в большинстве случаев новорожденные получали по поводу нарастания тяжести геморрагического синдрома (кровотечение из ЖКТ, кровотечение из мест инъекций, легочное кровотечение, почечное кровотечение). Геморрагический синдром имел место у 11 новорожденных подгруппы №1Mod, у 42 новорожденных подгруппы №1Sev, у 18 новорожденных подгруппы №1Let, $p < 0,001$, двухсторонний тест Фишера. Парное сравнение в подгруппах новорожденных по частоте трансфузий ЭМ, СЗП, геморрагического синдрома с использованием двухстороннего теста Фишера выявило различия ($p < 0,05$) между подгруппами №1Mod, №1Sev, №1Let, самая высокая частота геморрагического синдрома, трансфузий СЗП, ЭМ имела место в подгруппе новорожденных с летальным исходом. Введение внутривенного

иммуноглобулина чаще имело место у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и у новорожденных с летальным исходом, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера) иммуноглобулин назначался новорожденным по поводу адьювантной терапии сепсиса.

Системное использование глюкокортикостероидов имело место в 43 случаях, средняя длительность системного использования ГКС составила 4 (3-5) суток, статистически значимых различий в подгруппах новорожденных по частоте использования ГКС не выявлено, $p = 0,07$, двухсторонний тест Фишера.

Среди доношенных новорожденных с СПОН нейросонографические признаки атрофии мозга, прогрессирующего гидроцефального синдрома имели место в 8 случаях – в 3 случаях у новорожденных с летальным исходом и в 5 случаях у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН с исчезновением органических дисфункций, у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН признаков атрофии мозга и прогрессирующего гидроцефального синдрома не наблюдалось, различия в подгруппах статистически не значимы ($p = 0,06$).

Среди доношенных новорожденных с СПОН и летальным исходом в 1 случае, как было показано выше, летальный исход наступил в раннем неонатальном периоде, в качестве первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза указана «аспирация околоплодными водами», ребенок родился с низкой оценкой по шкале Апгар, в первые часы жизни имел клинические проявления респираторного дистресс синдрома, в динамике тяжесть СПОН прогрессивно нарастала, несмотря на интенсивную посиндромную терапию, наступил летальный исход на 6-е сутки жизни. В позднем неонатальном периоде летальный исход имел место у 10 новорожденных, в качестве первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза «массивная аспирация околоплодными водами» указана в 2 случаях, «врожденная пневмония» – указана в 2 случаях, «неонатальный сепсис» в 3 случаях, врожденные пороки развития – в 2 случаях, «язвенно-некротический энтероколит в 1 случае». По окончании неонатального периода летальный исход имел место у

8 новорожденных, в качестве первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза в 5 случаях указаны «врожденные пороки развития», «респираторный дистресс синдром» в 2 случаях, «неонатальный сепсис» в 1 случае. Медиана времени наступления летального исхода у доношенных новорожденных с СПОН составила 22 (UQ14-LQ39) сутки жизни.

Таким образом, у доношенных новорожденных с СПОН тяжелые проявления СПОН были обусловлены отягощенным антенатальным анамнезом, развитием раннего неонатального сепсиса. Постнатальная пневмония и поздний неонатальный сепсис чаще имели место у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде и летальным исходом. Длительность органных 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 у доношенных новорожденных с СПОН.

3.4.2 Характеристика недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности, длительность органных дисфункций, особенности лечебных мероприятий

Согласно дизайну исследования, недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении (n=205) были поделены на подгруппы в зависимости от тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде и исхода. Анализ антенатального анамнеза выявил статистически значимые различия по частоте хорионамнионита в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести СПОН. Хорионамнионит чаще выявлялся по данным патоморфологического исследования плаценты у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН – 3 случая хорионамнионита в

подгруппе №2Mod, 15 случаев в подгруппе №2Sev, 2 случая в подгруппе №2Let, $p=0,009$, критерий χ^2 . При попарном сравнении получены различия между подгруппами №2Mod и №2Sev, $p=0,005$, двухсторонний тест Фишера. По другим факторам антенатального анамнеза статистически значимых различий не выявлено.

В таблице 26 представлены данные по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, оценке по шкалам SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD.

Таблица 26 – Пол, срок гестации, масса тела при рождении, оценка по шкалам SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD у новорожденных в подгруппах

Показатели	Подгруппа №2Mod	Подгруппа №2Sev	Подгруппа №2Let	p
n	79	88	38	
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
SNAPPE II, баллы	18 (0-18)	23 (18-24)	24 (18-42)	<0,001
NEOMOD, баллы	4 (3-4)	6 (5-8)	6 (5-7)	<0,001
n	37	48	21	
CRIB II	1 (0-2)	3 (1-4)	4 (3-5)	<0,001
Примечание: n – количество наблюдений, 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)				

Как показано в таблице 26, новорожденные сопоставимы по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, частоте ЗВУР, имеют место различия по шкалам SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD, попарное сравнение групп по данным параметрам выявило различия между подгруппами №2Mod и №2Sev, №2Mod и №2Let ($p<0,05$, тест Манна-Уитни), различий между подгруппами №2Sev и №2Let по шкалам SNAPPE II, NEOMOD нет ($p>0,05$, тест Манна-Уитни), по шкале CRIB II имеют место различия ($p=0,02$) то есть по тяжести состояния в первые 12 часов с момента поступления в ОРИТ, тяжести органических дисфункций в раннем неонатальном периоде, новорожденные с тяжелыми проявлениями СПОН и

новорожденные с летальным исходом, были сопоставимы исходя из оценки по шкалам SNAPPE II, NEOMOD, тяжесть состояния была выше у новорожденных с летальным исходом, исходя из оценки по шкале CRIB II.

В таблице 27 представлены данные оценки по шкале Апгар и частоте перинатальной асфиксии, оперативного вмешательства по поводу ВПР в раннем неонатальном периоде, частоте внутриутробной инфекции, пневмонии, сепсиса в неонатальном периоде у новорожденных в подгруппах.

Таблица 27 – Оценка по шкале Апгар, частота перинатальной асфиксии, частота оперативного вмешательства по поводу ВПР, частота внутриутробной инфекции, сепсиса, пневмонии у новорожденных в подгруппах

Показатели	Подгруппа №2Mod n=79	Подгруппа №2Sev n=88	Подгруппа №2Let n=38	p
Апгар на 1 мин, баллы	5 (4-6)	5 (3-5)	5 (4-5)	0,2
Апгар на 5 мин, баллы	6 (6-7)	6 (5-7)	6 (5-6)	0,03
Апгар менее 4 баллов, на 5 мин, абс	0	6	2	0,02
pH пуповинной крови <7.0 и/или дефицит оснований < 12 ммоль/л, абс	0	10	5	0,006
Оперативное лечение ВПР, абс	5	10	6	0,2
Объем кровопотери, мл	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,9
Ранний неонатальный сепсис, абс	2	23	8	<0,001
Поздний неонатальный сепсис, абс	4	24	18	<0,001
Внутриутробная инфекция, абс	3	5	11	<0,001
Врожденная пневмония, абс	1	8	5	<0,001
Постнатальная пневмония, абс	1	16	9	<0,001
Примечание: ВПР – врожденные пороки развития, анализ качественных данных – критерий χ^2 , анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, количественные данные представлены в формате Me (UQ-LQ)				

Как показано в таблице 27, получены различия по уровню оценки по шкале Апгар на 5 минуте жизни – у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН (подгруппа №2Mod) оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни была выше, чем у

новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН (подгруппа №2Sev) и летальным исходом (подгруппа №2Let), $p < 0,05$, тест Манна-Уитни. Получены различия по частоте перинатальной асфиксии – оценка по шкале Апгар менее 4 баллов на 5 минуте жизни и значительный ацидоз в пуповинной крови чаще имел место у новорожденных в подгруппах №2Sev и №2Let ($p < 0,05$), различий в подгруппах №2Sev и №2Let по частоте перинатальной асфиксии нет ($p > 0,05$, двухсторонний тест Фишера).

Различий по частоте оперативного вмешательства по поводу коррекции врожденных пороков развития (ВПР) и объему кровопотери во время оперативного вмешательства в раннем неонатальном периоде нет. Анализ частоты встречаемости ВПР у недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении не выявил ВПР нервной системы, системы органов дыхания, костно-мышечной системы. ВПР мочевыделительной системы имели место в 5 (2,4%) случаев, ВПР сердечно-сосудистой системы имели место в 16 (7,8%) случаев, ВПР желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 18 (8,8%) случаев, различий по частоте встречаемости вышеперечисленных ВПР в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН не выявлено, $p > 0,05$, двухсторонний тест Фишера.

Частота как раннего, так и позднего неонатального сепсиса, частота врожденной и постнатальной пневмонии у новорожденных подгруппы №2Mod была ниже, чем в подгруппах №2Sev и №2Let ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера). По частоте раннего неонатального сепсиса, врожденной пневмонии, постнатальной пневмонии различий в подгруппах №2Sev и №2Let нет ($p > 0,05$), частота позднего неонатального сепсиса была выше в подгруппе №2Let ($p = 0,04$, двухсторонний тест Фишера). Следует отметить, что у недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении с диагностическими критериями сепсиса в неонатальном периоде ($n = 79$) высеив возбудителя из крови имел место в 8 (10,1%) случаях, в 2 случаях получен *Staphylococcus aureus*, в 3 случаях *Escherichia coli*, в 2 случаях получен *Streptococcus viridians*, в 1 случаях *Klebsiella pneumoniae*.

Частота ВУИ была выше в подгруппе новорожденных с летальным исходом ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера), различий по частоте ВУИ у новорожденных с исчезновением органических дисфункций, нет ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера). Частота ВУИ в группе недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении составила 9,3%, в биологических жидкостях (кровь, моча, ликвор) методом ПЦР возбудители внутриутробных инфекций (ВУИ), были обнаружены в 19 случаях, *Ureaplasma urealyticum* была обнаружена в 10 случаях, *Cytomegalovirus* в 2 случаях, *Mycoplasma hominis* в 4 случаях, *Candida albicans* в 2 случаях, *Herpes simplex* II типа в 1 случае, то есть наиболее часто выявляемым возбудителем была *Ureaplasma urealyticum*. Следует отметить, что в последние годы появились данные о роли *Ureaplasma* и *Mycoplasma spp.* у новорожденных в патогенезе респираторного дистресс-синдрома, пневмонии, сепсиса, бронхолегочной дисплазии [К.В. Waites et al., 2005; R. Cultrera et al., 2006; Taylor-Robinson D. et al., 2011].

В таблице 28 представлены данные о длительности органических дисфункций, времени перехода на полное энтеральное питание, прибавке в массе тела у новорожденных с исчезновением органических дисфункций.

Таблица 28 – Длительность органических дисфункций, переход на полное энтеральное питание, прибавка в массе тела у новорожденных в подгруппах

Показатели	Подгруппа №2Mod, n=79	Подгруппа №2Sev, n=88	p
Длительность респираторной поддержки, сут	5 (2-10)	14 (11-19)	<0,001
Длительность полного парентерального питания, сут	2 (1-4)	7 (5-10)	<0,001
Длительность инотропной поддержки, сут	4 (0-9)	12 (5-18)	<0,001
Потребность в кислородной поддержке, сут	15 (10-21)	26 (20-32)	<0,001
Переход на полное энтеральное питание, сут	16 (12-21)	28 (23-34)	<0,001
Прибавка в массе тела на 28-е сут, г	275 (210-375)	175 (113-280)	<0,001
Примечание: анализ данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ)			

Как показано в таблице 28, длительность органных дисфункций и возраст перехода на полное энтеральное питание (отмена инфузионной терапии и парентерального питания) у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН были выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. Прибавка в массе тела за неонатальный период как интегральный показатель оптимального функционирования органов и систем выше в группе новорожденных с умеренными проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде.

Антибактериальную терапию получали 100% недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении. Длительность антибактериальной терапии у новорожденных с исчезновением органных дисфункций при наличии умеренных проявлений СПОН составила 25 (20-32) суток, количество антибактериальных препаратов, назначавшихся за время пребывания в стационаре – 4 (2-5), а при наличии тяжелых проявлений СПОН в раннем неонатальном периоде – 30 (27-40) суток, количество антибактериальных препаратов – 6 (4-7), $p < 0,001$, тест Манна-Уитни, то есть антибактериальная терапия у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН была более массивной. Новорожденные с летальным исходом в анализ не включались, учитывая связь данных параметров со временем наступления летального исхода.

Особенности трансфузионной терапии в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести СПОН и исхода представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Особенности трансфузионной терапии в подгруппах новорожденных

Показатели	Подгруппа №2Mod, n=79	Подгруппа №2Sev, n=88	Подгруппа №2Let, n=38	p
Свежезамороженная плазма, абс	14	48	36	<0,001
Трансфузия эритроцитарной массы, абс	9	53	22	<0,001
Трансфузия тромбоцитарной массы, абс	1	4	3	0,2
Введение внутривенного иммуноглобулина, абс	3	19	16	<0,001
Трансфузия альбумина	3	8	4	0,3
Примечание: анализ качественных данных – критерий χ^2				

Как показано в таблице 29, наиболее часто в качестве трансфузионной терапии новорожденные получали свежезамороженную плазму (СЗП) и эритроцитарную массу (ЭМ), по частоте использования данных трансфузионных сред в подгруппах новорожденных получены статистически значимые различия. Различия получены также по частоте использования внутривенного иммуноглобулина. Трансфузии ЭМ назначались новорожденным по поводу нарастания тяжести анемии. Трансфузии СЗП в большинстве случаев новорожденные получали по поводу нарастания тяжести геморрагического синдрома (кровотечение из ЖКТ, кровотечение из мест инъекций, легочное кровотечение, почечное кровотечение). Геморрагический синдром имел место у 13 новорожденных подгруппы №2Mod, у 55 новорожденных подгруппы №2Sev, у 34 новорожденных подгруппы №2Let, $p < 0,001$, двухсторонний тест Фишера. Парное сравнение в подгруппах новорожденных по частоте трансфузий СЗП, геморрагического синдрома с использованием двухстороннего теста Фишера выявило различия ($p < 0,05$) между подгруппами №2Mod, №2Sev, №2Let, самая высокая частота геморрагического синдрома и трансфузий СЗП имела место в подгруппе новорожденных с летальным исходом. По частоте трансфузий ЭМ в подгруппах новорожденных №2Sev и №2Let различий не выявлено ($p = 0,8$). Парное сравнение в подгруппах по частоте использования внутривенного иммуноглобулина выявило статистически значимые различия ($p < 0,05$), самая высокая частота использования внутривенного иммуноглобулина имела место у новорожденных с летальным исходом (двухсторонний тест Фишера), внутривенный иммуноглобулин назначался новорожденным по поводу адьювантной терапии сепсиса.

Системное использование глюкокортикостероидов (ГКС) имело место в 62 (30%) случаев, средняя длительность системного использования ГКС составила 4 (3-7) суток, в 17 (22%) случаев в подгруппе №2Mod, в 35 (40%) случаев в подгруппе №2Sev, в 10 (26%) случаев в подгруппе №2Let, $p = 0,03$, критерий χ^2 , парное сравнение между подгруппами (двухсторонний тест Фишера) выявило различия между подгруппами №2Mod и №2Sev, №2Sev и №2Let ($p = 0,01$) – у

новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и исчезновением органических дисфункций ГКС использовались чаще, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН и у новорожденных с летальным исходом.

Среди недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении нейросонографические признаки ВЖК III степени, кровоизлияний в паренхиму мозга имели место в 10 случаях в подгруппе №2Sev, в 8 случаях в подгруппе №2Let, в подгруппе №2Mod ВЖК III степени и кровоизлияний в паренхиму мозга не выявлено ($p < 0,001$, критерий χ^2). Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) имела место – в 4 случаях в подгруппе №2Mod, в 21 случае в подгруппе №2Sev, в 10 случаях в подгруппе №2Let ($p = 0,001$, критерий χ^2). Попарное сравнение частоты ВЖК III степени, кровоизлияний в паренхиму мозга и ПВЛ в подгруппах новорожденных не выявило различий в подгруппах №2Sev и №2Let ($p > 0,05$), частота ВЖК III степени, кровоизлияний в паренхиму мозга и ПВЛ была значительно ниже у новорожденных подгруппы №2 Mod ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера).

Среди недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении и летальным исходом в 5 случаях в раннем неонатальном периоде, в качестве первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза указана в 2 случаях «респираторный дистресс синдром», в 1 случае «аспирация околоплодными водами», в 2 случаях первоначальная причина смерти признана бикаузальной — сочетание нозологий «респираторный дистресс синдром» и «врожденные пороки развития» в 1 случае, и «аспирация околоплодными водами» и «язвенно-некротический энтероколит» в 1 случае.

В позднем неонатальном периоде летальный исход имел место у 24 новорожденных, в качестве первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза (первоначальной причины смерти) указан «респираторный дистресс синдром» 10 случаях, «внутриутробная инфекция» в 6 случаях, «врожденная пневмония» в 2 случаях, «аспирация околоплодными водами» в 2 случаях, «врожденные пороки развития» в 2 случаях, «аспирационная пневмония» в 1 случае. В 1 случае первоначальная причина смерти признана

бикаузальной — сочетание нозологий «респираторный дистресс синдром» и «внутрижелудочковое кровоизлияние» в 1 случае.

По окончании неонатального периода летальный исход имел место у 9 новорожденных, в качестве первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза указан «сепсис» в 3 случаях, «врожденные пороки развития» в 2 случаях, «внутриутробная инфекция» в 2 случаях. В 2 случаях первоначальная причина смерти признана бикаузальной — в 2 случаях сочетание нозологий «бронхолегочная дисплазия» и «респираторный дистресс синдром».

Медиана времени наступления летального исхода у недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении составила 16 (UQ9-LQ28) сутки жизни.

Таким образом, тяжесть СПОН в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении была обусловлена отягощенным антенатальным анамнезом, перинатальной асфиксией, развитием врожденной пневмонии и раннего неонатального сепсиса, у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН частота позднего неонатального сепсиса и постнатальной пневмонии была значительно ниже. Частота позднего неонатального сепсиса и ВУИ у новорожденных с летальным исходом была выше, чем у новорожденных с исчезновением органических дисфункций. Длительность органических дисфункций и объем интенсивной терапии были значительно выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Частота тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и ПВЛ была значительно ниже у новорожденных с умеренными 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.

3.4.3 Характеристика недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности, длительность органических дисфункций и особенности особенности лечебных мероприятий

Согласно дизайну исследования, недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении (n=92) были поделены на подгруппы в зависимости от тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде и исхода. Анализ антенатального анамнеза выявил статистически значимые различия по частоте хориоамнионита в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести СПОН и исхода. Хориоамнионит чаще выявлялся по данным патоморфологического исследования плаценты у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН – 1 случай хориоамнионита в подгруппе №3Mod, 10 случаев в подгруппе №3Sev, 8 случаев в подгруппе №3Let, $p=0,01$, критерий χ^2 . При попарном сравнении получены различия между подгруппами №3Mod и №3Sev ($p=0,009$), №3Mod и №3Let ($p=0,007$), двухсторонний тест Фишера. По другим факторам антенатального анамнеза статистически значимых различий не выявлено.

В таблице 30 представлены данные по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, оценке по шкалам SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD.

Таблица 30 – Пол, срок гестации, масса тела при рождении, оценка по шкалам SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD у новорожденных в подгруппах

Показатели	Подгруппа №3Mod	Подгруппа №3Sev	Подгруппа №3Let	p
n	31	37	24	
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
SNAPPE II, баллы	18 (18-28)	18 (18-42)	39 (28-42)	<0,001
NEOMOD,	4 (4-4)	5 (5-7)	6 (5-7)	<0,001

баллы				
n	28	34	22	
CRIB II	5 (4-7)	6 (4-8)	9 (8-11)	<0,001
Примечание: n – количество наблюдений, 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)				

Как показано в таблице 30, новорожденные сопоставимы по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, частоте ЗВУР, имеют место различия по шкалам SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD, попарное сравнение групп по данным параметрам выявило различия между подгруппами №3Mod и №3Sev, №3Mod и №3Let ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни), по шкалам SNAPPE II, NEOMOD, различий между подгруппами №3Mod и №3Sev по шкале CRIB II нет ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни), различий в подгруппах №3Sev и №3Let по шкалам SNAPPE II, NEOMOD нет ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни), по шкале CRIB II имеют место различия в подгруппах №3Mod и №3Let, №3Mod и №3Sev ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни), то есть по тяжести состояния в первые 12 часов с момента поступления в ОРИТ, тяжести органных дисфункций в раннем неонатальном периоде, новорожденные с тяжелыми проявлениями СПОН и новорожденные с летальным исходом были сопоставимы исходя из оценки по шкалам SNAPPE II, NEOMOD, тяжесть состояния была выше у новорожденных с летальным исходом, исходя из оценки по шкале CRIB II.

В таблице 31 представлены данные оценки по шкале Апгар и частоте перинатальной асфиксии, оперативного вмешательства по поводу ВПР, частоте внутриутробной инфекции, пневмонии, сепсиса в неонатальном периоде у новорожденных в подгруппах.

Таблица 31 – Оценка по шкале Апгар, частота перинатальной асфиксии, частота оперативного вмешательства по поводу ВПР, частота внутриутробной инфекции, сепсиса, пневмонии у новорожденных в подгруппах

Показатели	Подгруппа №3Mod n=31	Подгруппа №3Sev n=37	Подгруппа №3Let n=24	p
Апгар на 1 мин, баллы	4 (3-5)	3 (3-4)	4 (3-5)	0,2
Апгар на 5 мин, баллы	6 (4-6)	5 (4-5)	4 (4-5)	0,04
Апгар менее 4 баллов, на 5	5	6	4	0,9

мин, абс				
pH пуповинной крови <7.0 и/или дефицит оснований < 12 ммоль/л, абс	7	6	6	0,7
Оперативное лечение ВПР, абс	0	1	1	0,6
Объем кровопотери, мл		1	1	1,0
Ранний неонатальный сепсис, абс	0	8	4	0,03
Поздний неонатальный сепсис, абс	2	3	1	0,8
Внутриутробная инфекция, абс	3	5	3	0,3
Врожденная пневмония, абс	0	1	3	0,3
Постнатальная пневмония, абс	2	13	4	0,03
Примечание: ВПР – врожденные пороки развития, анализ качественных данных – критерий χ^2 , анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, количественные данные представлены в формате Me (UQ-LQ)				

Как показано в таблице 31, получены различия по уровню оценки по шкале Апгар на 5 минуте жизни – у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН (подгруппа №3Mod) оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни была выше, чем у новорожденных с летальным исходом (подгруппа №3Let), $p=0,03$, различий в подгруппах №3Sev и №3Let по уровню оценки по шкале Апгар на 5 минуте нет, $p>0,05$ (тест Манна-Уитни). Различий в подгруппах по частоте перинатальной асфиксии нет.

Различий по частоте оперативного вмешательства в раннем неонатальном периоде и объему кровопотери в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН нет. Анализ частоты встречаемости врожденных пороков развития (ВПР) у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении не выявил ВПР нервной системы, костно-мышечной системы. ВПР системы органов дыхания имели место в 1 (1,1%) случае, ВПР мочевыделительной системы имели место в 5 (2,4%) случаев, ВПР сердечно-сосудистой системы имели место в 3 (3,3%) случаев, ВПР желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 3 (3,3%) случаев, различий по частоте встречаемости вышеперечисленных ВПР в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести

и исхода СПОН не выявлено, $p > 0,05$, двухсторонний тест Фишера.

Частота раннего неонатального сепсиса и постнатальной пневмонии была выше у новорожденных в подгруппах №3Sev и №3Let в сравнении с подгруппой №3Mod, ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера). Различий по частоте позднего неонатального сепсиса в подгруппах в зависимости от тяжести СПОН и исхода не выявлено. У недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении с диагностическими критериями сепсиса в неонатальном периоде ($n=18$) высеив возбудителя из крови имел место в 5 случаях, в 2 случаях *Enterococcus faecalis*, в 1 случае *Klebsiella pneumoniae*, в 1 случае *Pseudomonas aeruginosa*, в 1 случае *Staphylococcus epidermidis*.

Различий по частоте ВУИ в подгруппах новорожденных не выявлено, в целом частота ВУИ среди новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ составила 11,9%. В биологических жидкостях (кровь, моча, ликвор) методом ПЦР возбудители внутриутробных инфекций (ВУИ), были обнаружены в 11 случаях, *Ureaplasma urealyticum* была обнаружена в 7 случаях, *Cytomegalovirus* в 2 случаях, сочетание *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в 1 случае, сочетание *Ureaplasma urealyticum* и *Cytomegalovirus* в 1 случае.

В таблице 32 представлены данные о длительности органических дисфункций, времени перехода на полное энтеральное питание, прибавке в массе тела у новорожденных с исчезновением органических дисфункций.

Таблица 32 – Длительность органических дисфункций, время перехода на полное энтеральное питание, прибавка в массе тела у новорожденных с исчезновением

органических дисфункций

Показатели	Подгруппа №3Mod, n=31	Подгруппа №3Sev, n=37	p
Длительность респираторной поддержки, сут	13 (6-20)	19 (12-32)	0,02
Длительность полного парентерального питания, сут	4 (2-7)	4 (2-8)	0,4
Длительность инотропной поддержки, сут	4 (2-12)	8 (5-13)	0,02
Потребность в кислородной поддержке, сут	28 (25-48)	37 (27-60)	0,4

Переход на полное энтеральное питание, сут	26 (19-38)	28 (22-35)	0,9
Прибавка в массе тела на 28-е сут, г	320 (212-440)	254 (180-365)	0,1
Примечание: анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ)			

Как показано в таблице 32, длительность респираторной поддержки и инотропной поддержки выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН, статистически значимых различий по длительности полного парентерального питания, кислородной поддержки, возрасту перехода на энтеральное питание в полном объеме, прибавки в массе тела за неонатальный период в подгруппах новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от тяжести СПОН, нет.

Антибактериальную терапию получали 100% недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении. Длительность антибактериальной терапии у новорожденных с исчезновением органических дисфункций при наличии умеренных проявлений СПОН составила 40 (28-45) суток, количество антибактериальных препаратов, назначавшихся за время пребывания в стационаре – 5 (4-7), а при наличии тяжелых проявлений СПОН в раннем неонатальном периоде – 40 (32-54) суток, количество антибактериальных препаратов – 6 (5-8), различия статистически не значимы, $p > 0,05$, тест Манна-Уитни. Новорожденные с летальным исходом в анализ не включались, учитывая связь данных параметров со временем наступления летального исхода.

Особенности трансфузионной терапии в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести СПОН и исхода представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Особенности трансфузионной терапии в подгруппах новорожденных

Показатели	Подгруппа №3Mod, n=31	Подгруппа №3Sev, n=37	Подгруппа №3Let, n=24	p
Свежезамороженная плазма, абс	9	15	19	<0,001
Трансфузия эритроцитарной массы, абс	18	25	14	0,7
Введение внутривенного иммуноглобулина, абс	5	11	1	0,04

Трансфузия альбумина	4	2	2	0,5
Примечание: анализ качественных данных – критерий χ^2				

Как показано в таблице 33, наиболее часто в качестве трансфузионной терапии новорожденные получали эритроцитарную массу (ЭМ) и свежезамороженную плазму (СЗП). По частоте использования ЭМ и альбумина в подгруппах новорожденных различий нет, имеют место различия по частоте использования СЗП и внутривенного иммуноглобулина. При попарном сравнении в подгруппах с использованием двухстороннего теста Фишера выявлены различия по частоте использования СЗП: в подгруппе №3Let СЗП использовалась чаще ($p < 0,05$), чем в подгруппах №3Mod и №3Sev, между которыми различия по частоте использования СЗП статистически не значимы ($p > 0,05$). Внутривенный иммуноглобулин использовался в подгруппе №3Let реже, чем в подгруппе №3Sev ($p < 0,05$), различий в подгруппах №3Mod и №3Sev, №3Mod и №3Let по частоте использования внутривенного иммуноглобулина нет ($p > 0,05$).

Трансфузии ЭМ назначались новорожденным по поводу нарастания тяжести анемии, внутривенный иммуноглобулин назначался по поводу адьювантной терапии сепсиса, показанием для трансфузии альбумина была гипоальбуминемия.

Трансфузии СЗП в большинстве случаев новорожденные получали по поводу нарастания тяжести геморрагического синдрома (кровотечение из ЖКТ, кровотечение из мест инъекций, легочное кровотечение, почечное кровотечение). Геморрагический синдром имел место у 7 новорожденных подгруппы №3Mod, у 14 новорожденных подгруппы №3Sev, у 20 новорожденных подгруппы №3Let, $p < 0,001$, критерий χ^2 . Попарное сравнение в подгруппах новорожденных по частоте геморрагического синдрома с использованием двухстороннего теста Фишера выявило различия ($p < 0,05$) между подгруппами №3Mod и №3Let, №3Mod №3Sev и №3Let, различий по частоте геморрагического синдрома в подгруппах №3Mod и №3Sev нет ($p > 0,05$), то есть высокая частота геморрагического синдрома имела место в подгруппе новорожденных с летальным исходом.

Системное использование глюкокортикостероидов (ГКС) имело место в 31 (34%) случаях, средняя длительность системного использования ГКС составила 5 (4-7) суток, в 10 случаях в подгруппе №3Mod, в 17 случаях в подгруппе №3Sev, в

4 случаях в подгруппе №3Let, $p=0,049$, критерий χ^2 , попарное сравнение между подгруппами (двухсторонний тест Фишера) выявило различия между подгруппами №3Sev и №3Let ($p=0,03$) – у новорожденных с летальным исходом ГКС использовались реже, чем у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН с исчезновением органических дисфункций. Следует отметить, что использование системных ГКС в раннем неонатальном периоде в настоящее время не рекомендуется, так как риск негативных побочных эффектов от их применения перевешивает ожидаемую пользу. Вопрос применения системных ГКС в позднем неонатальном периоде остается дискуссионным. В данном случае ГКС применялись в качестве этапной противошоковой терапии у детей с СПОН. В ряде работ показано снижение смертности новорожденных, получавших в позднем неонатальном периоде системные ГКС без значительного влияния на нейросенсорное развитие, однако для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования. Рекомендовано использовать минимальные дозы и короткие курсы системных ГКС в позднем неонатальном периоде у новорожденных, которых не удается отлучить от ИВЛ [H.L. Halliday et al., 2009; K. Watterberg 2012].

Среди недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении нейросонографические признаки ВЖК III степени, кровоизлияния в паренхиму мозга имели место в 1 случае в подгруппе №3Mod, в 6 случаях в подгруппе №3Sev, в 12 случаях в подгруппе №3Let, ($p<0,001$, критерий χ^2). Попарное сравнение в подгруппах выявило с использованием двухстороннего теста Фишера различия в подгруппах новорожденных в зависимости от исхода – различий по частоте ВЖК III степени и кровоизлияниям в паренхиму мозга в подгруппах №3Mod и №3Sev нет ($p>0,05$), имеют место различия в подгруппах №3Mod и №3Let, №3Sev и №3Let ($p<0,05$). Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) имела место – в 3 случаях в подгруппе №3Mod, в 17 случаях в подгруппе №3Sev, в 15 случаях в подгруппе №2Let ($p<0,001$, критерий χ^2). Попарное сравнение частоты ПВЛ в подгруппах новорожденных выявило различия в подгруппах №3Mod и №3Sev ($p=0,001$), №3Mod и №3Let ($p>0,001$),

различий в подгруппах №3Sev и №3Let по частоте ПВЛ нет ($p=0,3$).

Среди недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении и летальным исходом в 1 случае в раннем неонатальном периоде, в качестве первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза указан «респираторный дистресс синдром».

В позднем неонатальном периоде летальный исход имел место у 16 новорожденных, в качестве первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза указан «респираторный дистресс синдром» 8 случая, «внутриутробная инфекция» в 2 случаях, «врожденная пневмония» в 2 случаях, «перивентрикулярная лейкомаляция» в 1 случае. В 3 случаях первоначальная причина смерти признана бикаузальной — сочетание нозологий «респираторный дистресс синдром» и «язвенно-некротический энтероколит» в 2 случаях, «врожденная пневмония» и «внутрижелудочковое кровоизлияние» в 1 случае.

По окончании неонатального периода летальный исход имел место у 7 новорожденных, в качестве первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза указано «внутрижелудочковое кровоизлияние» в 2 случаях, в 5 случаях первоначальная причина смерти признана бикаузальной, имело место сочетание нозологий «респираторный дистресс синдром» и «бронхолегочная дисплазия».

Медиана времени наступления летального исхода у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении составила 14 (UQ10-LQ31) сутки жизни.

Таким образом, тяжесть СПОН в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении была обусловлена отягощенным антенатальным анамнезом, развитием раннего неонатального сепсиса, ассоциировалась с низкой оценкой по шкале Апгар на 5 минуте, Длительность респираторной и инотропной поддержки были выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Частота перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН была ниже,

чем у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Частота тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и постнатальной пневмонии была выше у новорожденных с летальным исходом. Респираторный дистресс синдром и бронхолегочная дисплазия были наиболее часто указаны в структуре патологоанатомического диагноза в качестве первоначальной причины летального исхода.

3.5 Особенности течения и исходов СПОН у новорожденных в зависимости от срока гестации

Проведенный анализ течения СПОН в зависимости от тяжести и исхода в основных группах новорожденных выявил некоторые особенности СПОН у новорожденных в соответствии со сроком гестации и массой тела при рождении. Как было показано выше, статистически значимых различий по показателям летальности в основных группах новорожденных выявлено не было, летальность в группе №1 (n=132) составила 14,4%, в группе №2 (n=205) – 18,5%, в группе №3 (n=92) – 26,1% (p=0,1, критерий χ^2).

На рисунке 3 представлена частота умеренных и тяжелых проявлений СПОН в раннем неонатальном периоде в основных группах новорожденных.

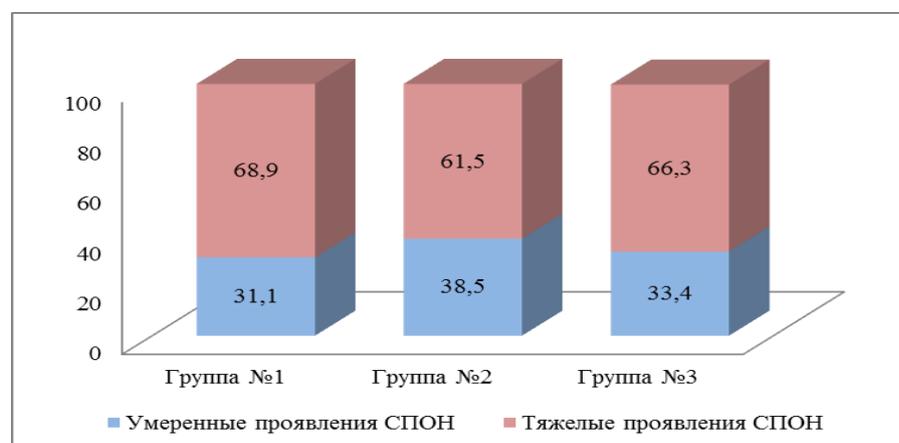


Рисунок 3 – частота умеренных и тяжелых проявлений СПОН в раннем неонатальном периоде в основных группах новорожденных.

Как показано на рисунке 3, тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде в основных группах новорожденных преобладали, частота тяжелых проявлений СПОН составила более 60% случаев, группы новорожденных были сопоставимы по частоте умеренных и тяжелых проявлений СПОН в раннем неонатальном периоде ($p=0,4$, критерий χ^2).

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, $p=0,2$). В качестве первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза у доношенных новорожденных с СПОН наиболее часто были указаны врожденные пороки развития (37% случаев), у недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении – респираторный дистресс синдром (45% случаев), у недоношенных новорожденных с СПОН ОНМТ, ЭНМТ при рождении – респираторный дистресс синдром (71% случаев).

В таблице 34 представлены данные по сроку пребывания в ОРИТ и сроку пребывания в ЧОДКБ (длительность госпитализации) у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций.

Таблица 34 – Сроки пребывания в ОРИТ, длительность госпитализации у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций

Показатель	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	113	167	68	
Срок пребывания в ОРИТ, сут	9 (6-14)	14 (8-19)	18 (14-27)	<0,001
Длительность госпитализации, сут	22 (17-27)	32 (22-42)	52 (43-67)	<0,001

Примечание: n – количество наблюдений, анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, количественные данные представлены в формате Me (UQ-LQ)

Как показано в таблице 34, срок пребывания в ОРИТ, общая длительность госпитализации увеличивались по мере снижения срока гестации и массы тела при рождении. В группах имеют место статистически значимые различия по сроку пребывания в ОРИТ и длительности госпитализации. Попарное сравнение в группах по данным параметрам выявило статистически значимые различия при

сравнении ($p < 0,01$, тест Манна-Уитни).

В таблице 35 представлены данные по частоте тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии (БЛД), ретинопатии у новорожденных с исчезновением органических дисфункций.

Таблица 35 – Частота тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии и ретинопатии в основных группах новорожденных с исчезновением органических дисфункций

Показатель	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	113	167	68	
Тяжелое поражение ЦНС, абс/%	5/4,4	25/15,0	19/27,9	<0,001
Бронхолегочная дисплазия, абс/%	9/7,9	39/23,4	41/60,3	<0,001
Ретинопатия, всего абс/%	-	74/44,3	58/85,3	<0,001
Ретинопатия, I стадия		40/24,0	34/50,0	
Ретинопатия, II стадия		26/15,6	12/17,6	
Ретинопатия, III стадия		8/4,8	12/17,6	
Примечание: n – количество наблюдений, анализ качественных данных – критерий χ^2 , тест Фишера				

Как показано в таблице 35, имеют место статистически значимые различия в основных группах новорожденных с исчезновением органических дисфункций по частоте тяжелого поражения ЦНС, БЛД, по частоте ретинопатии у недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении. Парное сравнение в группах по частоте тяжелого поражения ЦНС и БЛД выявило статистически значимые различия между группами №1 и №2, №1 и №3, №2 и №3 ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера).

Степень тяжести поражения ЦНС у новорожденных с исчезновением органических дисфункций устанавливали на основании оценки неврологического статуса в динамике, данных лабораторных и инструментальных методов исследования на момент выписки. Частота тяжелой органической дисфункции ЦНС в раннем неонатальном периоде также была самой высокой в группе новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

Следует отметить, что бронхолегочная дисплазия (БЛД) является одним из значимых исходов у новорожденных отделений реанимации и интенсивной

терапии [В.А. Романенко и соавт., 2007; Д.Ю. Овсянников, 2011; W.Q. Zhou, et al., 2014]. Диагноз «бронхолегочная дисплазия» в целом был установлен у 89 (25,6%) из 348 новорожденных с исчезновением органических дисфункций. Диагностическим критерием БЛД считали потребность в оксигенотерапии у новорожденного в постнатальном возрасте ≥ 28 дней, учитывали данные анамнеза, данные рентгенологического исследования грудной клетки и компьютерной томографии грудной клетки. Для уточнения необходимости в оксигенотерапии проводилась проба с комнатным воздухом — падение SaO_2 ниже 92% при дыхании комнатным воздухом в течение 30 минут [Н.П. Шабалов, 2004; M. Sánchez Luna et al, 2013].

Классическая форма БЛД имела место в 77 (86,5%) случаев, новая форма БЛД — в 3 (3,4%) случаев, БЛД доношенных новорожденных — в 9 (10,1%) случаев. Тяжесть БЛД определяли в 36 недель постконцептуального возраста у новорожденных с гестационным возрастом < 32 недель, и на 56-й день или при выписке — у новорожденных с гестационным возрастом ≥ 32 недели [Д.Ю. Овсянников, 2011]. Легкая степень БЛД установлена в 65 (72,7%) случаев, среднетяжелая степень БЛД — в 18 (20,1%) случаев, тяжелая степень БЛД — в 6 (7,2%) случаев.

Частота ретинопатии недоношенных новорожденных была выше в группе новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении (группа №3), чем у новорожденных с СПОН, ОНМТ при рождении (группа №2) прогрессирование ретинопатии недоношенных новорожденных до III стадии также чаще имело место в группе №3 ($p < 0,001$, двухсторонний тест Фишера).

Таким образом, в нашем исследовании выявлены некоторые особенности течения и исходов СПОН у новорожденных в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении. Несмотря на сопоставимость шкальной оценки тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде, отсутствие статистически значимых различий по уровню летальности и времени наступления летального исхода, имеют место различия по частоте первоначальной причины смерти в структуре патологоанатомического диагноза — у доношенных новорожденных с СПОН самой частой причиной летального исхода были врожденные пороки развития, а у

недоношенных новорожденных с СПОН – респираторный дистресс синдром. У недоношенных новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций срок пребывания в ОРИТ и длительность госпитализации были значительно выше, чем у доношенных, самые высокие сроки пребывания в ОРИТ и длительность госпитализации имела место у новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении. Частота тяжелого поражения ЦНС, БЛД, ретинопатии была самой высокой у новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

Глава 4. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, СРОКА ГЕСТАЦИИ

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

Согласно дизайну исследования, в основную группу №1 вошли доношенные новорожденные (n=132), у которых имело место развитие СПОН в раннем неонатальном периоде, а в группу контроля вошли доношенные новорожденные, у которых СПОН в раннем неонатальном периоде не развился (n=24). В основную группу №2 вошли недоношенные новорожденные с НМТ при рождении (n=70) с СПОН в неонатальном периоде, а в группу контроля №2К вошли недоношенные новорожденные с НМТ при рождении без СПОН (n=32).

В таблицах 36-37 представлены данные о количестве гемоглобина, эритроцитов, уровне гематокрита, фетального гемоглобина (HbF), эритроцитарных индексов на 7-е сутки жизни у доношенных новорожденных основной группы №1 и контрольной группы №1К, у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении основной группы №2 и контрольной №2К (группы №2 и №2К скорректированы по сроку гестации). При сравнении уровня HbF и эритроцитарных индексов в группе новорожденных из анализа исключены 11 новорожденных группы №1, и 3 новорожденных группы №2, получивших трансфузию эритроцитарной массы в раннем неонатальном периоде, поскольку донорские эритроциты взрослого человека, содержащие Hb взрослого типа, оказывают влияние на уровень HbF у новорожденных, эритроциты взрослого человека имеют иные количественные характеристики, чем эритроциты новорожденных. У 1 новорожденного из группы №1 и у 2 новорожденных из

группы №2 до окончания раннего неонатального периода имел место летальный исход.

Таблица 36 – Количество гемоглобина, эритроцитов, уровень гематокрита, HbF, эритроцитарные индексы у доношенных новорожденных основной группы и группы контроля на 7-е сутки жизни

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: n – количество наблюдений, Hb – гемоглобин, Ht – гематокрит, HbF – фетальный Hb, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание Hb в эритроцитах, MCHC – средняя концентрация Hb в эритроцитах, Фл — фемптолитр (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)

Как показано в таблице 36, средние значения количества гемоглобина, эритроцитов, гематокрита у новорожденных основной группы ниже, чем у новорожденных группы контроля (данные показатели у новорожденных группы контроля не выходили за пределы установленных референсных значений). Анемия новорожденного (уровень гемоглобина менее 150 г/л, эритроцитов менее $4,5 \times 10^{12}/л$, гематокрита менее 40%, [А.Г., Румянцев, С.А. Румянцев, 2009]) имела место в 69 (52,7%) случаев в основной группе новорожденных ($p < 0,001$, двухсторонний тест Фишера). Гемотрансфузия эритроцитарной массы по поводу нарастания тяжести анемии в раннем неонатальном периоде (показания к трансфузии эритроцитарной массы определяли с учетом постнатального возраста, концентрации гемоглобина, состояния гемодинамики, степени тяжести дыхательных нарушений [А.Г. Румянцев, Н.А. Коровина, 2004]) имела место в 11 (8,3%) случаев у новорожденных группы №1. Уровень HbF, показатели MCV, MCH, RDW выше у новорожденных основной группы, различий по средней концентрации гемоглобина в эритроцитах в группах новорожденных нет.

Таблица 37 – Количество гемоглобина, эритроцитов, уровень гематокрита, HbF, эритроцитарные индексы у недоношенных новорожденных основной группы и группы контроля с НМТ при рождении на 7-е сутки жизни

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: n – количество наблюдений, Hb – гемоглобин, Ht – гематокрит, HbF – фетальный Hb, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание Hb в эритроцитах, MCHC – средняя концентрация Hb в эритроцитах, Фл — фемптолитр (1 фл=1 мкм ³), пг — пикограмм (1 пг=1 ⁻¹² г), RDW – показатель разброса эритроцитов по объему, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ)			

Как показано в таблице 37, средние значения количества гемоглобина, эритроцитов, гематокрита у новорожденных основной группы №2 ниже, чем у новорожденных группы контроля №2К. Анемия новорожденного (уровень гемоглобина менее 150 г/л, эритроцитов менее $4,5 \times 10^{12}/л$, гематокрита менее 40%, [А.Г., Румянцев, С.А. Румянцев, 2009]) имела место в 39 (55,7%) случаев в основной группе новорожденных №2 и в 13 (40,6%) новорожденных группы контроля №2К (p=0,01, двухсторонний тест Фишера). Гемотрансфузия эритроцитарной массы по поводу нарастания тяжести анемии в раннем неонатальном периоде (показания к трансфузии эритроцитарной массы определяли с учетом постнатального возраста, концентрации гемоглобина, состояния гемодинамики, степени тяжести дыхательных нарушений [А.Г. Румянцев, Н.А. Коровина, 2004]) имела место в 3 (4,2%) случаев новорожденных основной группы №2. Уровень HbF и показатели эритроцитарных индексов выше у новорожденных основной группы №2 в сравнении с группой контроля №2К.

Анализ данных, представленных в таблицах 22-23 показывает, что среди новорожденных с СПОН – как доношенных, так и недоношенных с НМТ при рождении, в раннем неонатальном периоде чаще, чем у новорожденных групп

контроля, имела место анемия, в том числе у некоторых новорожденных требующая трансфузий эритроцитарной массы.

У новорожденных основных групп уровень HbF выше, чем в группах контроля. Повышение уровня HbF описано при снижении кислородного обеспечения тканей [N.R. Villela et al., 2008]. В условиях сниженного кислородного обеспечения тканей 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], то есть изменения в системе эритрона у новорожденных с СПОН носят компенсаторный характер и являются реакцией на сниженное кислородное обеспечение тканей и развитие СПОН.

У новорожденных основных групп показатели MCV и MCH выше, чем в группах контроля. Показатель MCV количественно характеризует наличие макроцитоза, а MCH количественно характеризует наличие гиперхромии эритроцитов. С увеличением среднего объема эритроцитов увеличивается среднее содержание гемоглобина в эритроцитах. Для новорожденных в целом 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, чем зрелые эритроциты [M. Ervasti et al, 2007; M. Buttarello, M. Plebani, 2008; E. Mäkelä et al, 2008; M. Maconi et al, 2010 Mar]. В нашем исследовании получены данные о более значительном ускорении эритроидного кроветворения у новорожденных с СПОН. Более выраженное ускорение эритропоэза у новорожденных с СПОН связано, вероятно, с нарушением кислородного обеспечения тканей, активацией системного воспалительного ответа — основного патогенетического фактора СПОН. Ускорение эритропоэза описано при активации системного воспалительного ответа [B. Erey, et al, 1999; A.T. Dulay et al, 2008; R. Romero et al, 2011].

Статистически значимых различий по показателям МСНС в группах новорожденных не выявлено. Следует отметить, что МСНС является наиболее стабильным гематологическим показателем [Льюис С. М., Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009].

Получены статистически значимые различия в основных и контрольных группах по показателю RDW. Показатель RDW количественно характеризует степень анизоцитоза [Льюис С. М., Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009]. Показатель RDW представлен в качестве коэффициента вариации, характеризующего относительную меру разброса значений среднего объема эритроцитов. Увеличение показателя RDW свидетельствует об увеличении гетерогенности популяции эритроцитов. Увеличение гетерогенности популяции эритроцитов может свидетельствовать о напряжении эритропоэза [K.V. Patel et al, 2010].

Таким образом, у новорожденных с СПОН в раннем неонатальном периоде имеет место ускорение эритроидного кроветворения, о чем свидетельствует макроцитоз и гиперхромия эритроцитов, увеличение гетерогенности популяции эритроцитов, увеличение уровня HbF, данные изменения, вероятно, носят компенсаторный характер.

В таблицах 38-39 представлены результаты анализа морфологии эритроцитов с использованием световой иммерсионной и атомно-силовой микроскопии у новорожденных основных групп и групп контроля. Новорожденные в группах сопоставимы по полу, сроку гестации ($p > 0,4$, тест Манна-Уитни, двухсторонний тест Фишера, соответственно).

Таблица 38 – Анализ морфологии эритроцитов у доношенных новорожденных основной группы и группы контроля на 7-е сутки жизни

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
Обратимо измененные формы Эр, %	28 (22-36)	3 (3-5)	<0,001
Необратимо измененные формы Эр, %	14 (10-15)	2 (2-3)	<0,001
n	10	10	

<i>K</i>	0,94 (0,90-0,96)	0,76 (0,75-0,77)	0,001
Примечание: n – количество наблюдений, ИТ – индекс трансформации эритроцитов, Эр – эритроциты, <i>K</i> – коэффициент сферичности эритроцитов, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ)			

Таблица 39 – Анализ морфологии эритроцитов у недоношенных новорожденных основной группы и группы контроля, с НМТ при рождении на 7-е сутки жизни

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
Обратимо измененные формы Эр, %	27 (19-34)	8 (6-11)	<0,001
Необратимо измененные формы Эр, %	14 (10-16)	4 (2-5)	<0,001
n	10	10	
<i>K</i>	0,94 (0,92-0,95)	0,78 (0,75-0,78)	0,001
Примечание: ИТ – индекс трансформации эритроцитов, Эр – эритроциты, <i>K</i> – коэффициент сферичности эритроцитов, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ)			

Как показано в таблицах 38-39, количество дискоцитов (эритроцитов с неизменной формой), а также количество эритроцитов как с обратимо измененной формой, так и необратимо измененными формой ниже в основной группе новорожденных. Индекс трансформации (ИТ) эритроцитов и коэффициент сферичности эритроцитов (*K*) выше у новорожденных с СПОН.

Индекс трансформации и коэффициент сферичности эритроцитов являются интегральными показателями, характеризующими газотранспортную функцию эритроцитов [Лисовский и др., 1986; В.В. Новицкий и др., 2008]. Увеличение индекса трансформации эритроцитов свидетельствует об увеличении в периферической крови эритроцитов с аномальной формой, увеличение коэффициента сферичности эритроцитов свидетельствует о приближении формы эритроцитов к сферической. Эритроциты с аномальной формой в меньшей степени способны к деформируемости и к адекватному газообмену [Зинчук, В.В., 2001]. Нарушение газотранспортной функции эритроцитов способствует развитию тканевой гипоксии и усилению активации системного воспалительного ответа 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.

На рисунках 5-7 представлены микрофотографии мазков периферической крови новорожденных с СПОН на 7-е сутки жизни.

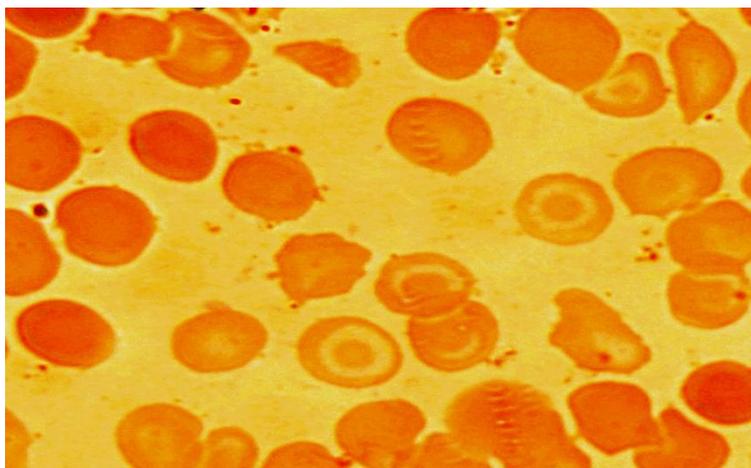


Рисунок 5 – Микрофотография мазка периферической крови новорожденного Н., 7-е сутки жизни, гестационный возраст 34 недели, группа №2. $\times 1000$ МИ, окраска по Романовскому-Гимзе. Показаны кодоциты, дакриоцит, дегмациты, шизоцит (фрагментированный эритроцит).

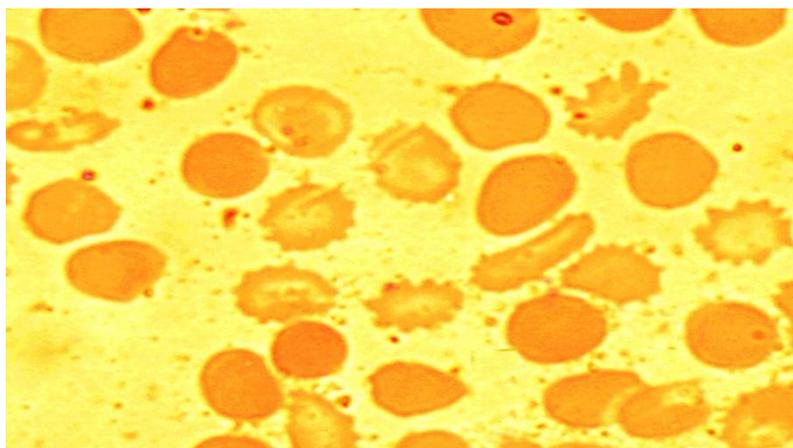


Рисунок 6 – Микрофотография мазка периферической крови новорожденного К., 7-е сутки жизни, гестационный возраст 33 недели, группа №2. $\times 1000$ МИ, окраска по Романовскому-Гимза. Показаны эхиноциты, кодоцит, овалоцит.

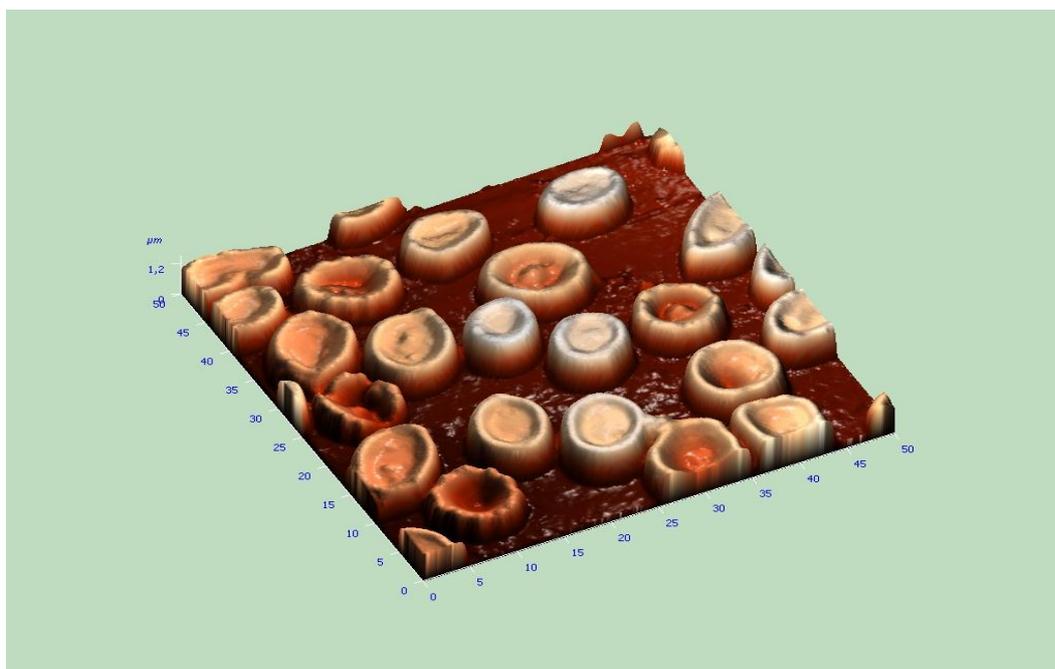


Рисунок 7 – Атомно-силовая микроскопия эритроцитов новорожденного А., 7-е сутки жизни, гестационный возраст 33 недели, группа №2. Область сканирования 50x50 мкм

Как показано на рисунках 5-7, у новорожденных с СПОН в периферической крови имеют место аномальные формы эритроцитов, выявляющиеся как при световой иммерсионной микроскопии, так и при атомно-силовой микроскопии, позволяющей получить трехмерное изображение эритроцитов. На представленных микрофотографиях видны такие аномальные формы эритроцитов, как эхиноциты (эритроциты, имеющие шиповидные выросты на мембране, кодоциты (мишеневидные эритроциты), дакрициты (эритроциты в форме слезы), овалциты (эритроциты вытянутой формы), дегмациты (эритроциты в виде шлема), шизоциты (фрагментированные эритроциты). Следует отметить, что в целом для новорожденных характерно присутствие в мазках периферической крови эритроцитов аномальной формы (пикноцитов). Количество пикноцитов у здоровых новорожденных в первые недели жизни составляет 0,3%-1,9%, а у недоношенных новорожденных составляет 5,6% [Льюис С.М., Бэйн Б., Бэйтс И., 2009]. При развитии СПОН у новорожденных, как показало наше исследование, количество эритроцитов с аномалиями формы в периферической крови значительно увеличивается.

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.V., 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]. Таким образом, при развитии СПОН у новорожденных можно предполагать формирование порочного круга, связанного с вовлечением эритроцитов в патогенез СПОН с последующим нарушением газотранспортной функции эритроцитов, нарушением микроциркуляции, возникновением тканевой гипоксии, усилением активации перекисного окисления липидов, системного воспалительного ответа, и нарастанием тяжести СПОН.

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме у новорожденных основных и контрольных групп показаны в таблицах 40-41. Новорожденные в группах сопоставимы по полу, сроку гестации ($p > 0,4$, тест Манна-Уитни, двухсторонний тест Фишера, соответственно).

Таблица 40 – Показатели перекисного окисления липидов у доношенных новорожденных основной группы и группы контроля на 7-е сутки жизни, индексы окисления

Показатели	Группа №1	Группа №1К	p
n	25	20	
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: n – количество наблюдений, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ)			

Таблица 41 – Показатели перекисного окисления липидов у недоношенных новорожденных основной группы и группы контроля с НМТ при рождении на 7-е сутки жизни, индексы окисления

Показатели	Группа №2	Группа №2К	p
n	22	20	
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: n – количество наблюдений, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ)			

Как показано в таблицах 40-41 уровень продуктов ПОЛ выше в основных группах новорожденных, что указывает на более высокую интенсивность процессов ПОЛ у новорожденных с СПОН.

Данные анализа показателей кислотной устойчивости эритроцитов у новорожденных основных и контрольных групп на 7-е сутки жизни представлены в таблицах 42-43. Новорожденные в группах сопоставимы по полу, сроку гестации ($p > 0,3$, тест Манна-Уитни, двухсторонний тест Фишера, соответственно). Анализ кислотной устойчивости эритроцитов на 7-е сутки проводился у новорожденных, не получавших гемотрансфузий эритроцитарной массы, так как кислотная устойчивость эритроцитов взрослого человека (донорских), иная.

Таблица 42 – Показатели кислотной устойчивости эритроцитов у доношенных новорожденных основной группы и группы контроля на 7-е сутки жизни

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: n – количество наблюдений, 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)			

Таблица 43 – Показатели кислотной устойчивости эритроцитов у недоношенных новорожденных основной группы и группы контроля с НМТ при рождении на 7-е сутки жизни

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: 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)			

Как показано в таблицах 42-43, имеют место статистически значимые различия в показателях кислотной устойчивости эритроцитов в основных и контрольных группах новорожденных. 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 стадии с максимальной скоростью гемолиза 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. 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, $p<0,001$). Более низкие значения показателя УМГ у новорожденных основных групп указывает на более выраженную гетерогенность популяций эритроцитов у новорожденных с СПОН.

На рисунке 8 представлены кислотные эритрограммы трех новорожденных на 7-е сутки жизни с одинаковым гестационным возрастом и разной тяжестью органических дисфункций — новорожденный Р. (СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 баллов), новорожденный В.

(СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 7 баллов), новорожденный М., без проявлений СПОН в раннем неонатальном периоде (максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 1 балл).

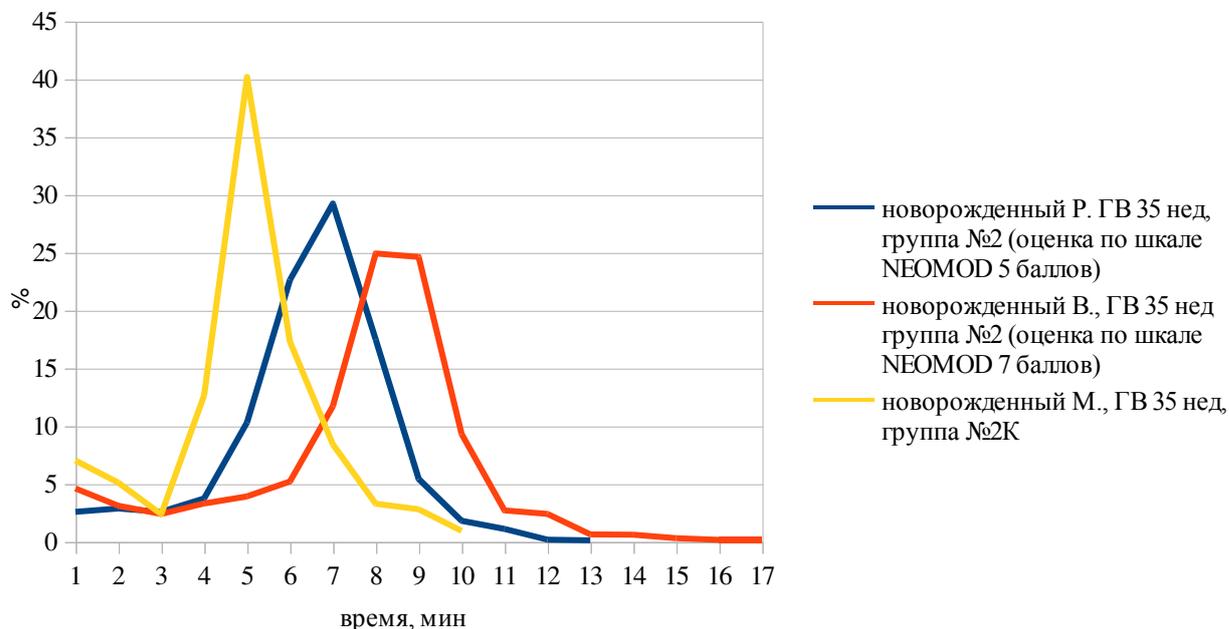


Рисунок 7 – Кислотные эритрограммы новорожденных на 7-е сутки жизни

Таким образом, изучение кислотной устойчивости эритроцитов у новорожденных свидетельствует об изменении физико-химических свойств эритроцитарных мембран у новорожденных при развитии СПОН. Увеличение кислотной устойчивости основной массы эритроцитов, связаны, вероятно, с воздействием на мембрану эритроцита процессов ПОЛ, увеличение общего времени гемолиза и количества высокостойких эритроцитов указывают на ускорение эритропоэза, низкие значения уровня максимального гемолиза свидетельствуют об увеличении гетерогенности популяций эритроцитов у новорожденных с СПОН.

В таблицах 43-44 представлен анализ показателей эритроидного кроветворения на 7-е сутки жизни у новорожденных основных и контрольных групп. Новорожденные в группах сопоставимы по полу, сроку гестации ($p > 0,3$, тест Манна-Уитни, двухсторонний тест Фишера, соответственно).

Таблица 43 – Показатели эритроидного кроветворения у доношенных новорожденных основной группы и группы контроля на 7-е сутки жизни

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, $\times 10^9/\text{л}$	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: 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)			

Таблица 44 – Показатели эритроидного кроветворения у недоношенных новорожденных основной группы и группы контроля с НМТ при рождении на 7-е сутки жизни

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, $\times 10^9/\text{л}$	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: 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)			

Как показано в таблицах 43-44, имеют место статистически значимые различия у новорожденных основных и контрольных групп. У новорожденных основных групп в периферической крови на 7-е сутки жизни чаще выявляют нормобласты, общее количество ретикулоцитов выше в основных группах новорожденных, фракция незрелых ретикулоцитов и индекс продукции ретикулоцитов у новорожденных основных групп выше, чем у новорожденных контрольных групп, что указывает на активацию эритроидного кроветворения у новорожденных с СПОН. Полученные данные соотносятся с данными, полученными при анализе эритроцитарных индексов и кислотной устойчивости

эритроцитов, также свидетельствующие об ускорении эритроидного кроветворения у новорожденных с СПОН.

На рисунке 8 представлена микрофотография ретикулоцитов при люминесцентной микроскопии.

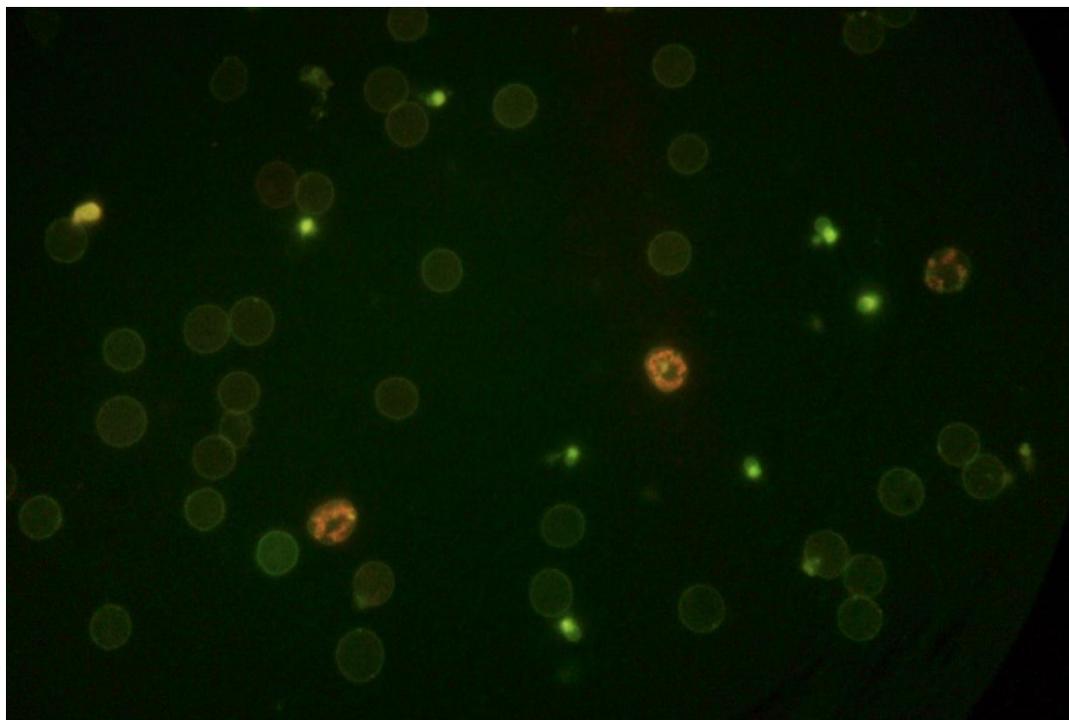


Рисунок 8 — Ретикулоциты при люминесцентной микроскопии. $\times 1500$, МИ, окраска акридиновым оранжевым, дающая оранжевое свечение при наличии РНК в клетках.

Таким образом, у новорожденных с СПОН имеет место нарушение морфофункционального состояния эритроцитов, на что указывает увеличение в периферической крови новорожденных количества эритроцитов с измененной формой, увеличение индекса трансформации и коэффициента сферичности эритроцитов, изменение физико-химических свойств эритроцитарных мембран. Изменение формы эритроцитов и физико-химических свойств эритроцитарных мембран препятствует оптимальной газотранспортной функции эритроцитов, способствуют нарушению микроциркуляции, снижению кислородного обеспечения тканей, возникновению тканевой гипоксии, усилению активации системного воспалительного ответа, интенсификации процессов ПОЛ, и нарастанию тяжести СПОН. Разрушение эритроцитов с измененной формой приводит к возникновению анемии. В ответ на снижение кислородного обеспечения тканей в связи с нарушением микроциркуляции и возникновением

анемии у новорожденных с СПОН имеет место активация эритроидного кроветворения, которая проявляется макроцитозом и гиперхромией эритроцитов, увеличением гетерогенности популяции эритроцитов, повышением уровня фетального гемоглобина, увеличением общего времени гемолиза и количества высокостойких эритроцитов, увеличением общего количества ретикулоцитов, фракции незрелых ретикулоцитов и индекса продукции ретикулоцитов, наличием нормобластов в периферической крови.

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

Как известно, количественные и качественные характеристики эритроцитов новорожденных зависят от срока гестации [Г.И. Козинец, В.А. Макарова, 1997; Ю.А. Кривенцев и соавт., 2012; А.Л. Заплатников, 2013; R.D. Christensen et al, 2012].

В частности, со снижением срока гестации увеличивается макроцитоз и гиперхромия эритроцитов, уровень HbF, количество ретикулоцитов, у недоношенных новорожденных в периферической крови чаще выявляются нормобласты. Каким образом в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении изменяются качественные и количественные характеристики эритроцитов и показатели эритроидного кроветворения у новорожденных с СПОН, представляет интерес, и стало одной из задач нашего исследования.

Для выявления зависимости качественных и количественных характеристик эритроцитов и показателей эритроидного кроветворения в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении у новорожденных с СПОН мы сравнили данные показатели в основных группах новорожденных – группах №1, №2, №3.

При сравнении уровня HbF и эритроцитарных индексов в группах новорожденных из анализа исключены 11 новорожденных группы №1, 17

новорожденных группы №2, и 10 новорожденных из группы №3, получивших трансфузию эритроцитарной массы в раннем неонатальном периоде, поскольку донорские эритроциты взрослого человека, содержащие Hb взрослого типа, оказывают влияние на уровень HbF у новорожденных, эритроциты взрослого человека имеют иные количественные характеристики, чем эритроциты новорожденных. У 1 новорожденного из группы №1, у 5 новорожденных из группы №2, у 1 новорожденного группы №3 до окончания раннего неонатального периода имел место летальный исход.

В таблице 45 представлены данные о количестве гемоглобина, эритроцитов, уровне гематокрита, фетального гемоглобина (HbF), эритроцитарных индексах на 7-е сутки жизни у новорожденных основных групп. Новорожденные в группах сопоставимы по тяжести СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде составила в группе №1 – 5 (4-6), в группе №2 – 5 (4-6), в группе №3 – 5 (4-6) баллов, $p=0,7$, тест Краскелла-Уоллиса.

Таблица 45 – Количество гемоглобина, эритроцитов, уровень гематокрита, HbF, эритроцитарные индексы у новорожденных основных групп на 7-е сутки жизни

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	131	200	91	
Hb, г/л	148 (133-163)	144 (127-162)	133 (120-154)	$p<0,001$
Эр $\times 10^{12}$ /л	4,3 (3,8-4,8)	4,1 (3,6-4,8)	3,8 (3,4-4,4)	$p<0,001$
Ht, %	45,6 (40,5-50,6)	45,0 (39,1-50,2)	41,0 (36,0-46,4)	$p<0,001$
n	120	183	81	
HbF, %	79 (74-87)	94 (90-97)	95 (87-100)	$p<0,001$
MCV, фл	108 (106-114)	110 (106-112)	108 (105-112)	0,1
MCH, пг	39 (35-40)	39 (36-41)	38 (37-39)	0,1
MCHC, г/л	345 (335-347)	347 (334-348)	344 (335-349)	0,2
RDW, %	17,2 (14,1-19,2)	16,7 (14,3-19,4)	17,5 (14,5-19,3)	0,8

Примечание: n – количество наблюдений, Эр – эритроциты, Hb – гемоглобин, Ht – гематокрит, HbF – фетальный Hb, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание Hb в эритроцитах, MCHC – средняя концентрация Hb в эритроцитах, Фл — фемптолитр (1 фл=1 мкм³), пг — пикограмм (1 пг=1⁻¹²г), RDW – показатель разброса эритроцитов по объему, анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, данные в формате Me(UQ-LQ)

Как показано в таблице 45, имеют место различия по средним значениям количества гемоглобина, эритроцитов, гематокрита у новорожденных основных групп, проведено попарное сравнение групп по данным параметрам (тест Манна-Уитни) получены различия между группой №1 и группой №3 ($p<0,001$), между

группой №2 и №3 ($p < 0,01$), между группами №1 и №2 различий нет ($p > 0,2$). Анемия новорожденного (уровень гемоглобина менее 150 г/л, эритроцитов менее $4,5 \times 10^{12}$ /л, гематокрита менее 40%, [А.Г., Румянцев, С.А. Румянцев, 2009]) имела место в 69 (52,7%) случаев в группе №1, в 117 случаях (58,5%) случаев группы №2, 64 (70,3%) случаев в группе №3 ($p = 0,03$, метод χ -квадрат). Статистически значимые различия по частоте анемии в группах получены при попарном сравнении между группами №1 и №3 ($p = 0,01$, двухсторонний тест Фишера), то есть частота анемии у новорожденных с СПОН в раннем неонатальном периоде нарастала со снижением срока гестации и массы тела при рождении. Гемотрансфузия эритроцитарной массы по поводу нарастания тяжести анемии в раннем неонатальном периоде (показания к трансфузии эритроцитарной массы определяли с учетом постнатального возраста, концентрации гемоглобина, состояния гемодинамики, степени тяжести дыхательных нарушений [А.Г. Румянцев, Н.А. Коровина, 2004]) имела место в 11 (8,4%) случаев в группы №1, в 17 (8,3%) случаях в группе №2, у 10 (10,7%) случаев в группе №3 ($p = 0,7$, метод χ -квадрат), то есть несмотря на более высокую частоту анемии в раннем неонатальном периоде у новорожденных с СПОН, ОНМТ и ЭНМТ при рождении, различий по частоте гемотрансфузий в раннем неонатальном периоде у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении, в нашем исследовании не выявлено.

Имеют место различия в группах по уровню HbF, при попарном сравнении групп получены различия между группами №1 и №2, №1 и №3, №2 и №3 ($p < 0,01$), то есть со снижением срока гестации и массы тела при рождении уровень HbF в группах новорожденных с СПОН на 7-е сутки жизни увеличивался, зависимость уровня HbF от срока гестации сохранялась. При сравнении групп контроля (группы №1К и группы №2К) зависимость уровня HbF от срока гестации также сохранялась ($p < 0,001$, тест Манна-Уитни, данные представлены в таблицах 36-37).

Статистически значимых различий в основных группах новорожденных по показателям MCV, MCH, MCHC, RDW не получено. MCHC является стабильным гематологическим показателем, и различий по данному показателю в нашем

исследовании получено не было при сравнении основных групп и групп контроля (данные представлены в таблицах 36-37). По показателям MCV, MCH, RDW, количественно характеризующим степень макроцитоза, гиперхромии и анизоцитоза эритроцитов, группы новорожденных с СПОН не отличаются статистически значимо, то есть зависимости от срока гестации по данным показателям у новорожденных с СПОН нет, в то время как при сравнении групп контроля (группы №1К и группы №2К, новорожденные без СПОН) зависимость показателей MCV, MCH, RDW имеет место ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни, данные представлены в таблицах 36-37).

Таким образом, у новорожденных с СПОН в раннем неонатальном периоде в 50-70% случаев выявляется анемия, частота которой увеличивается со снижением срока гестации, и в 8-10% случаев вне зависимости от срока гестации требует трансфузий эритроцитарной массы. Зависимость уровня HbF от срока гестации у новорожденных с СПОН сохраняется, при этом уровень HbF находится на более высоких значениях, чем у новорожденных без СПОН. Зависимости степени макроцитоза, гиперхромии, анизоцитоза эритроцитов у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации, имеющей место в физиологических условиях, не выявлено, что, вероятно, связано со значительными изменениями эритроидного кроветворения и морфологических характеристик эритроцитов у новорожденных при развитии СПОН.

В таблице 46 представлены результаты анализа морфологии эритроцитов с использованием световой иммерсионной и атомно-силовой микроскопии у новорожденных основных групп. Новорожденные в группах сопоставимы по тяжести СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде составила в группе №1 – 5 (4-7), в группе №2 – 5 (4-7), в группе №3 – 5 (4-7) баллов, $p = 0,5$, тест Краскелла-Уоллиса.

Таблица 46 – Анализ морфологии эритроцитов у новорожденных основных групп на 7-е сутки жизни

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	37	33	35	
Дискоциты, %	58 (57-68)	62 (54-73)	59 (53-66)	0,3

ИТ	0,7 (0,5-0,8)	0,6 (0,4-0,9)	0,7 (0,5-0,9)	0,3
ОИФ Эр, %	27 (17-29)	24 (15-30)	25 (17-30)	0,9
НИФ Эр, %	14 (10-15)	14 (10-17)	17 (14-20)	0,02
n	10	10	10	
K	0,94 (0,90-0,96)	0,94 (0,88-0,95)	0,95 (0,93-0,97)	0,4
Примечание: n – количество наблюдений, ИТ – индекс трансформации эритроцитов, ОИФ Эр – обратимо измененные формы эритроцитов, НИФ Эр – необратимо измененные формы эритроцитов, K – коэффициент сферичности эритроцитов, анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, данные в формате Me(UQ-LQ)				

Как показано в таблице 46, выявлены различия в основных группах новорожденных по количеству эритроцитов с необратимо измененной формой, по данному параметру проведено попарное сравнение между группами методом Манна-Уитни, получены различия между группой №1 и №3 ($p=0,01$), между группой №2 и №3 ($p=0,01$), различий между группами №1 и №2 ($p=0,7$) нет, то есть количество эритроцитов с необратимо измененной формой было выше у новорожденных группы №3. Следует отметить, что частота анемии в раннем неонатальном периоде была самой высокой в группе новорожденных с СПОН, ОНМТ и ЭНМТ при рождении, данный факт соотносится с более высоким количеством эритроцитов с необратимо измененной (предгемолитической) формой у новорожденных данной группы.

Различий в основных группах новорожденных по количеству дискоцитов, индексу трансформации эритроцитов, коэффициенту сферичности, количеству эритроцитов с обратимо измененной формой нет. Как было показано выше, новорожденные основных групп были сопоставимы по тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде. Анализ корреляционной взаимосвязи между оценкой по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде и индексом трансформации эритроцитов выявил сильную статистически значимую положительную корреляцию (коэффициент Спирмена 0,83, $p=0,001$, $n=485$). При сравнении количества дискоцитов, индекса трансформации эритроцитов, количества эритроцитов с обратимо измененной формой и необратимо измененной формой между группами контроля №1К (доношенные новорожденные без СПОН) и №2К (недоношенные новорожденные с НМТ при рождении без СПОН), были получены статистически значимые ($p<0,05$, тест Манна-Уитни) различия (данные

представлены в таблицах 38-39), свидетельствующие об увеличении в периферической крови недоношенных новорожденных эритроцитов с аномалиями формы, однако количество эритроцитов с аномалиями формы у новорожденных без СПОН было незначительным, полученные нами данные соотносятся с данными других исследователей [Льюис С. М., Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009].

Таким образом, клиническая оценка тяжести органных дисфункций в нашем исследовании коррелировала с выявленными в периферической крови изменениями морфологии эритроцитов, что свидетельствует о наличии взаимосвязи между тяжестью СПОН и степенью нарушений морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных с СПОН.

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме у новорожденных основных групп показаны в таблице 47. Новорожденные в группах сопоставимы по тяжести СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде составила в группе №1 – 5 (4-7), в группе №2 – 5 (4-7), в группе №3 – 5 (4-7) баллов, $p=0,3$, тест Краскелла-Уоллиса.

Таблица 47 – Показатели перекисного окисления липидов у новорожденных основных групп на 7-е сутки жизни, индексы окисления

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	25	22	18	
ДК (E232/220)				
ГФ	0,62 (0,54-0,82)	0,64 (0,55-0,84)	0,68 (0,57-0,88)	0,03
ИФ	0,66 (0,63-0,85)	0,68 (0,62-0,87)	0,74 (0,67-0,92)	0,02
КД, СТ (E278/220)				
ГФ	0,25 (0,18-0,38)	0,27 (0,19-0,40)	0,28 (0,24-0,42)	0,03
ИФ	0,49 (0,37-0,69)	0,48 (0,38-0,72)	0,52 (0,42-0,78)	0,02
Примечание: ДК – диеновые конъюгаты, КД, СТ – кетодиены, сопряженные триены, ГФ – гептановая фаза, ИФ – изопропанольная фаза, анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, данные в формате Me(UQ-LQ)				

Как показано в таблице 47, получены различия по уровню продуктов ПОЛ в плазме новорожденных основных групп. Проведенное попарное сравнение между группами выявило статистически значимые различия между группами №1 и №3, между группами №2 и №3 ($p<0,05$, тест Манна-Уитни), различий между группами №1 и №2 нет ($p>0,05$, тест Манна-Уитни), то есть у новорожденных с СПОН и

ОНМТ и ЭНМТ при рождении уровень продуктов ПОЛ в плазме был самым высоким. Как было показано выше, у новорожденных данной группы чаще встречалась тяжелая дисфункция центральной нервной системы и кислотно-основного баланса.

При сравнении уровня продуктов ПОЛ в группах контроля №1К и №2К статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни), и, как было показано выше, уровень продуктов ПОЛ в группах контроля был значительно ниже, чем в основных группах новорожденных.

Таким образом, интенсивность процессов ПОЛ в основных группах новорожденных был значительно выше, чем в группах контроля, самый высокий уровень продуктов ПОЛ имел место в группе новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

Данные анализа показателей кислотной устойчивости эритроцитов у новорожденных основных групп на 7-е сутки жизни представлен в таблице 48. Новорожденные в группах сопоставимы по тяжести СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде составила в группе №1 – 5 (4-6), в группе №2 – 5 (4-6), в группе №3 – 5 (4-6) баллов, $p = 0,6$, тест Краскелла-Уоллиса.

Таблица 48 – Показатели кислотной устойчивости эритроцитов у новорожденных основных групп на 7-е сутки жизни

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	33	61	34	
ОВГ, мин	15,0 (12,5-17,0)	14,0 (12,5-16,5)	14,5 (12,5-19,5)	0,3
СМСГ, мин	7,5 (6,5-9,0)	7,5 (7,0-8,0)	8,0 (7,5-8,5)	0,2
УМГ, %	14,9 (14,4-17,5)	16,0 (13,7-17,9)	15,3 (14,6-20,7)	0,8
ВСЭ, %	5,3 (1,0-7,8)	5,7 (2,4-10,0)	8,5 (6,5-18,7)	0,003
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)				

Как показано в таблице 48, различий по показателям ОВГ, СМСГ, УМГ в основных группах новорожденных, не получено. Имеют место различия по показателю ВСЭ. Проведено попарное сравнения между группами новорожденных по данному показателю (тест Манна-Уитни), получены различия

между группами №1 и №3, между группами №2 и №3 ($p>0,05$), различий между группами №1 и №2 ($p=0,5$), нет, то есть количество высокостойких эритроцитов на 7-е сутки жизни было самым высоким в группе новорожденных с СПОН, ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Как было показано выше, увеличение количества высокостойких эритроцитов (ВСЭ) свидетельствует о присутствии в периферической крови незрелых эритроцитов, обладающих самой высокой кислотной устойчивостью [Воробьев И.А., 2002].

При сравнении показателей кислотной устойчивости эритроцитов у новорожденных групп контроля №1К и №2К (данные представлены в таблицах 42-43), статистически значимых различий не получено ($p>0,05$, тест Манна-Уитни), при этом показатели кислотной устойчивости эритроцитов новорожденных групп контроля имели статистически значимые различия в сравнении с показателями кислотной устойчивости новорожденных основных групп.

Таким образом, физико-химические свойства эритроцитарных мембран у новорожденных при развитии СПОН изменяются, отражают нарушения, происходящие в эритроцитарных мембранах под воздействием оксидативного стресса, указывают на изменение популяционного (возрастного) состава эритроцитов, появление в периферической крови незрелых эритроцитов с высокой кислотной устойчивостью. У новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ количество высокостойких эритроцитов является самым высоким.

В таблице 49 представлен анализ показателей эритроидного кроветворения на 7-е сутки жизни у новорожденных основных групп. Новорожденные в группах сопоставимы по тяжести СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде составила в группе №1 – 5 (4-6), в группе №2 – 5 (4-6), в группе №3 – 5 (4-6) баллов, $p=0,7$, тест Краскелла-Уоллиса.

Таблица 49 – Показатели эритроидного кроветворения у новорожденных основных групп на 7-е сутки жизни

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	131	200	91	
НБ/100 Л	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1-5)	0,001

n	40	65	32	
Rt общ, %	5,4 (4,0-6,2)	4,3 (2,4-6,1)	4,2 (3,4-6,9)	0,5
Rt общ, $\times 10^9/\text{л}$	205 (150-280)	172 (96-276)	181 (96-282)	0,6
IFR, %	22,2 (14,3-24,5)	25,0 (16,9-30,8)	21,9 (19,1-29,5)	0,2
RPI	4 (2,0-3,8)	2,5 (1,5-4,8)	2,0 (1,0-5,2)	0,1
Примечание: НБ/100 Л – количество нормобластов в периферической крови на 100 лейкоцитов, Rt – ретикулоциты, IFR – фракция незрелых ретикулоцитов, PRI – индекс продукции ретикулоцитов, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ)				

Как показано в таблице 49, получены различия по частоте и количеству встречаемости нормобластов в периферической крови на 7-е сутки жизни у новорожденных основных групп, проведено попарное сравнение групп по данному параметру (тест Манна-Уитни), получены различия между группами №1 и №3 ($p=0,005$), между группами №2 и №3 ($p=0,001$), различий между группами №1 и №2 ($p=0,8$), нет, то есть количество нормобластов было выше в группе новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении. Полученные данные соотносятся с данными по кислотной устойчивости эритроцитов – количество высокостойких эритроцитов в данной группе было выше, а незрелые эритроциты обладают высокой кислотной устойчивостью. Следует отметить, что самое высокое количество нормобластов в периферической крови выявляется у новорожденных со сроком гестации менее 30 недель, когда имеет место физиологически высокая интенсивность экстрамедуллярного эритропоэза [Т.Н. Kil et al, 2011], в целом наличие нормобластов в периферической крови ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [R. Lubetzsky 2005; R.D. Christensen et al, 2011; V.E. Casparovic, 2012].

Показатели общего количества ретикулоцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, индекса продукции ретикулоцитов не имеют статистически значимых различий у новорожденных основных групп, и значительно превышают таковые при сравнении с группами контроля. При сравнении показателей эритроидного кроветворения в группах контроля различий по количеству ретикулоцитов и ретикулоцитарным индексам получено не было, нормобластов в периферической крови у новорожденных групп контроля на 7-е сутки жизни выявлено не было.

Таким образом, у новорожденных при развитии СПОН в раннем неонатальном периоде имеет место ускорение эритропоэза, о чем свидетельствует увеличение количества ретикулоцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, индекса продукции ретикулоцитов, зависимости от срока гестации у новорожденных с СПОН по данным показателям не выявлено. Количество и частота выявления в периферической крови нормобластов у новорожденных с СПОН была значительно выше, чем у новорожденных без СПОН, и имела связь с сроком гестации – количество нормобластов у новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ было самым высоким.

Глава 5. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ И ИСХОДА СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

5.1 Динамика показателей уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, эритроцитарных индексов, фетального гемоглобина, количества нормобластов в периферической крови у доношенных новорожденных в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности

Согласно дизайну исследования, проведен анализ уровня гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, эритроцитарных индексов, количества нормобластов в периферической крови у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН на 3-и, 7-е, 11-е, 15-е, 20-е, 28-е сутки жизни.

На рисунках 9-10 представлена частота анемии в неонатальном периоде (в первые 2 недели уровень гемоглобина менее 150 г/л, эритроцитов менее $4,5 \times 10^{12}/л$, гематокрита менее 40%, [А.Г., Румянцев, С.А. Румянцев, 2009], на 3-4 неделе уровень гемоглобина менее 120 г/л, эритроцитов менее $4,0 \times 10^{12}/л$ [Н.П. Шабалов, 2009]) и гемотрансфузий в подгруппах новорожденных.

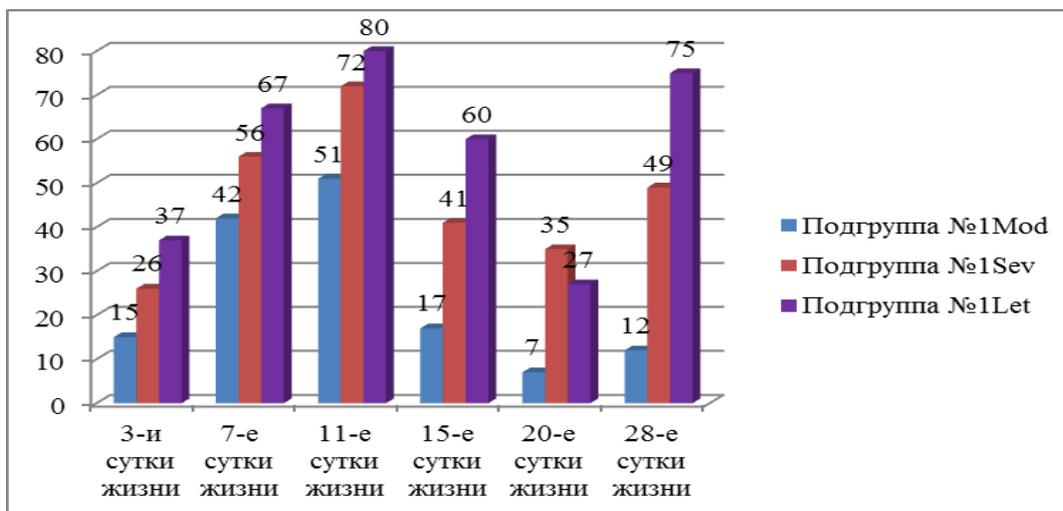


Рисунок 9 – Частота анемии (%) в подгруппах доношенных новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

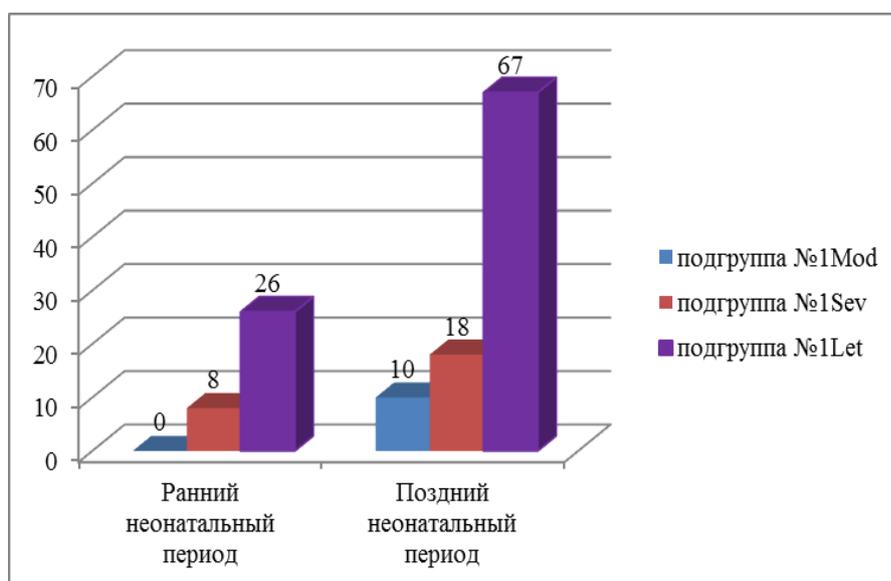


Рисунок 10 – Частота гемотрансфузий (%) в неонатальном периоде у доношенных новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Как показано на рисунках 9-10, частота анемии у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН (подгруппа №1Sev) и у новорожденных с летальным исходом (подгруппа №1Let) в неонатальном периоде выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН (подгруппа №1Mod). Статистически значимые различия по частоте анемии в подгруппах получены на 11-е, 15-е, 20-е, 28-е сутки жизни ($p < 0,05$, критерий χ^2), попарное сравнение в группах выявило различия между подгруппой №1Mod и подгруппами №1Sev и №1Let ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера). По частоте гемотрансфузий как в раннем, так и в позднем неонатальном периоде у новорожденных с исчезновением органических дисфункций (подгруппы №1Mod и №1Sev) не получено различий ($p > 0,05$, двухсторонний тест Фишера), частота гемотрансфузий была значительно выше в группе новорожденных с летальным исходом ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера).

Анализ эритроцитарных индексов не выявил значимых различий в подгруппах новорожденных и в динамике по показателю МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), данный показатель отличается стабильностью [Льюис С. М., Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009]. Значения показателя МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах) в динамике в подгруппах новорожденных изменялись в соответствии с изменением показателя МСV

(средний объем эритроцитов), поскольку с увеличением объема эритроцита увеличивается содержание гемоглобина в эритроцитах [Льюис С. М., Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009]. На рисунках 11-12 представлена динамика изменения среднего объема эритроцитов (MCV) и показателя разброса эритроцитов по объему (RDW) в неонатальном периоде у доношенных новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН. После проведения трансфузии эритроцитарной массы новорожденные из анализа исключались. Новорожденные в подгруппах сопоставимы по полу, сроку гестации, массе тела при рождении ($p > 0,2$, двухсторонний тест Фишера, тест Манна-Уитни).

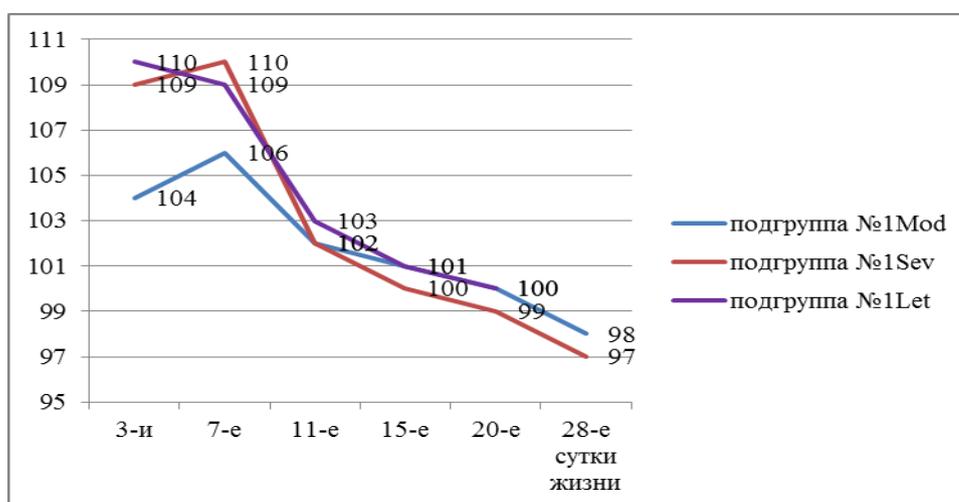


Рисунок 11 – Динамика изменения показателя MCV, (фемптолитры), у доношенных новорожденных в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

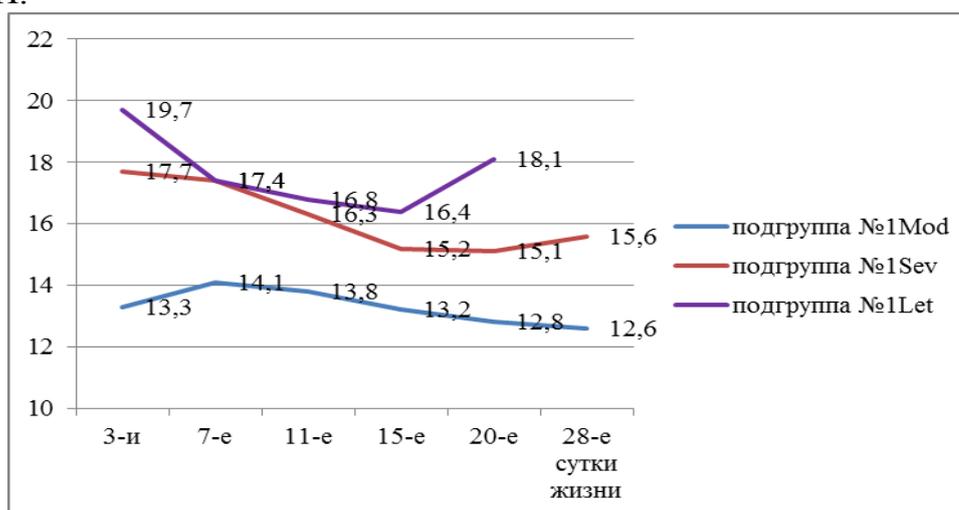


Рисунок 12 – Динамика изменения показателя RDW, (коэффициент ковариации, %) у доношенных новорожденных в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Как показано на рисунках 11-12, имеет место некоторое повышение среднего объема эритроцитов у новорожденных подгрупп №1Mod и №1Sev с 3-7 сутки, далее показатели MCV в подгруппах снижаются к концу неонатального периода. Показатели MCV ниже в подгруппе новорожденных №1Mod в сравнении с подгруппами №1Sev и №1Let ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни) на 3-и и 7-е сутки жизни. Статистически значимых различий в подгруппах по показателю MCV на 11-е сутки жизни нет ($p > 0,05$), на 15-е-28-е сутки жизни показатель MCV в подгруппе №1Sev ниже, чем в подгруппе №1Mod, на 15-е и 20-е сутки жизни показатели MCV в подгруппе №1Let не имеют различий с подгруппой №1Sev, $p > 0,05$ тест Манна-Уитни), на 28-е сутки в подгруппе №1 Let не осталось новорожденных, не имеющих трансфузий эритроцитарной массы. Показатель разброса эритроцитов по объему с 3-х по 28-е сутки выше у новорожденных подгрупп №1Sev и №1Let в сравнении с подгруппой №1Mod ($p > 0,05$), что свидетельствует о более высокой гетерогенности популяции эритроцитов в подгруппах №1Sev и №1Let и напряженности эритропоэза. У новорожденных с исчезновением органных дисфункций показатель RDW в динамике снижается, в то время как у новорожденных с летальным исходом показатель RDW в динамике не снижается.

На рисунках 13-14 представлена динамика изменений в неонатальном периоде уровня фетального гемоглобина (HbF) и частота выявления нормобластов в периферической крови у доношенных новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

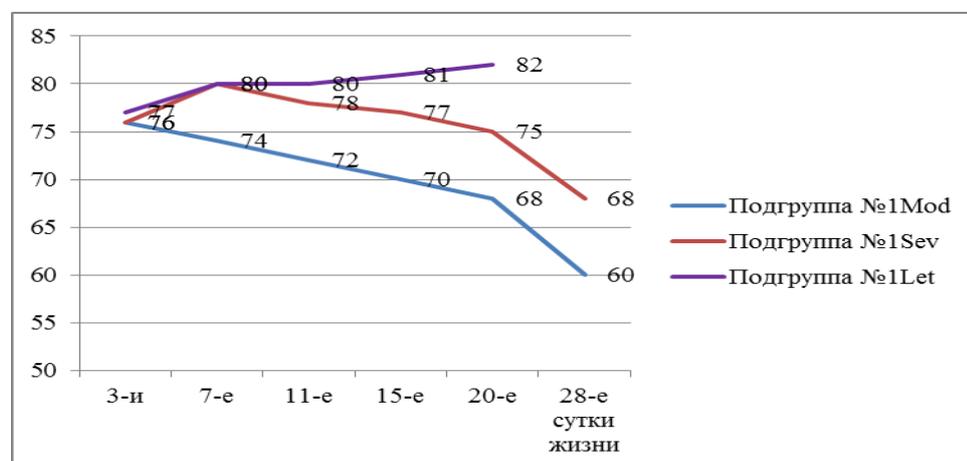


Рисунок 13 – Уровень HbF (%) в подгруппах доношенных новорожденных

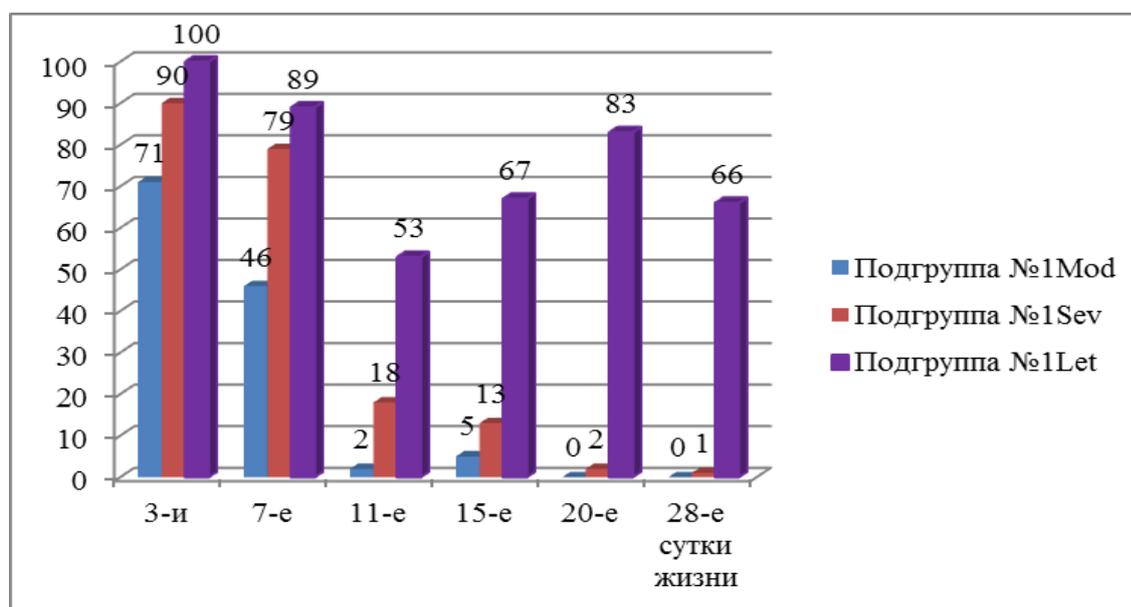


Рисунок 14 – Частота (%) выявления нормобластов в периферической крови у доношенных новорожденных в подгруппах.

Как показано на рисунке 13, уровень HbF у новорожденных в подгруппе №1Mod в динамике снижается с 3-их по 28-е сутки ($p > 0,05$, Фридмана, тест Вилкоксона), а в подгруппе №1Sev и №1Let с 3-х на 7-е сутки жизни имеет место повышение уровня HbF ($p < 0,05$, тест Вилкоксона), в подгруппе №1Mod уровень HbF с 3-х по 28-е сутки жизни ниже, чем у новорожденных в подгруппе №1Sev. В подгруппе №1Let уровень HbF в динамике не изменяется ($p > 0,05$, Фридмана, тест Вилкоксона), то есть у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН имеет место реактивация синтеза HbF в раннем неонатальном периоде, у новорожденных с летальным исходом имеет место персистенция синтеза HbF. Следует отметить, что реактивация синтеза фетального гемоглобина характерна для стрессового эритропоэза, который имеет место в условиях снижения кислородного обеспечения тканей [I. Amoyal, E. Fibach, 2007; D.H. Maillett et al, 2008; R. Kar et al, 2008]. Реактивация синтеза фетального гемоглобина описана у недоношенных новорожденных с тяжелой анемией [H. Bard et al., 1994]. В условиях сниженного кислородного обеспечения тканей фетальный гемоглобин облегчает газообмен, так как способствует расширению сосудов микроциркуляторного русла увеличивая биодоступность оксида азота [T. Dasgupta et al, 2010]. Об активации стрессового эритропоэза у новорожденных с СПОН

свидетельствует выявление нормобластов в периферической крови (рисунок 14). У новорожденных с умеренными проявлениями СПОН частота выявления нормобластов с 3-их по 11-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 органных дисфункций частота выявления нормобластов в периферической крови была ниже, чем у новорожденных с летальным исходом ($p < 0,05$, критерий χ^2 , двухсторонний тест Фишера), то есть у новорожденных с летальным исходом активация стрессового эритропоэза сохранялась в течение всего неонатального периода, в то время как у новорожденных с исчезновением органных дисфункций активация стрессового эритропоэза имела место преимущественно в раннем неонатальном периоде и соотносилась с тяжестью органных дисфункций.

Таким образом, у доношенных новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН частота анемии в позднем неонатальном периоде выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. Частота анемии, требующей трансфузий эритроцитарной массы в неонатальном периоде, у новорожденных с летальным исходом значительно выше, чем у новорожденных с исчезновением органных дисфункций. Макроцитоз, гиперхромия и гетерогенность популяции эритроцитов у доношенных новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН, а у новорожденных с летальным исходом высокая гетерогенность популяций эритроцитов сохраняется в течение всего неонатального периода, что указывает на более значительную напряженность эритропоэза. Снижение показателей MCV у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в позднем неонатальном периоде может косвенно свидетельствовать о начинающемся дефиците железа в силу более высокой частоты геморрагического синдрома у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и более высокой частоты сепсиса – более значительной активации системного воспалительного ответа, при котором, как известно, имеет место нарушение транспорта железа [Н.П. Шабалов, 2009]. У новорожденных с СПОН

имеют место признаки активации стрессового эритропоэза, интенсивность которого соотносится с тяжестью СПОН и исходом, о чем свидетельствует высокая частота выявления нормобластов в периферической крови, реактивация и персистенция синтеза HbF у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом.

5.2 Динамика показателей уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, эритроцитарных индексов, фетального гемоглобина, количества нормобластов в периферической крови у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности

Согласно дизайну исследования, проведен анализ уровня гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, эритроцитарных индексов, количества нормобластов в периферической крови у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН на 3-и, 7-е, 11-е, 15-е, 20-е, 28-е сутки жизни.

На рисунках 15-16 представлена частота анемии в неонатальном периоде (в первые 2 недели уровень гемоглобина менее 150 г/л, эритроцитов менее $4,5 \times 10^{12}/л$, гематокрита менее 40%, [А.Г., Румянцев, С.А. Румянцев, 2009], на 3-4 неделе уровень гемоглобина менее 120 г/л, эритроцитов менее $4,0 \times 10^{12}/л$ [Н.П. Шабалов, 2009]) и гемотрансфузий в подгруппах недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

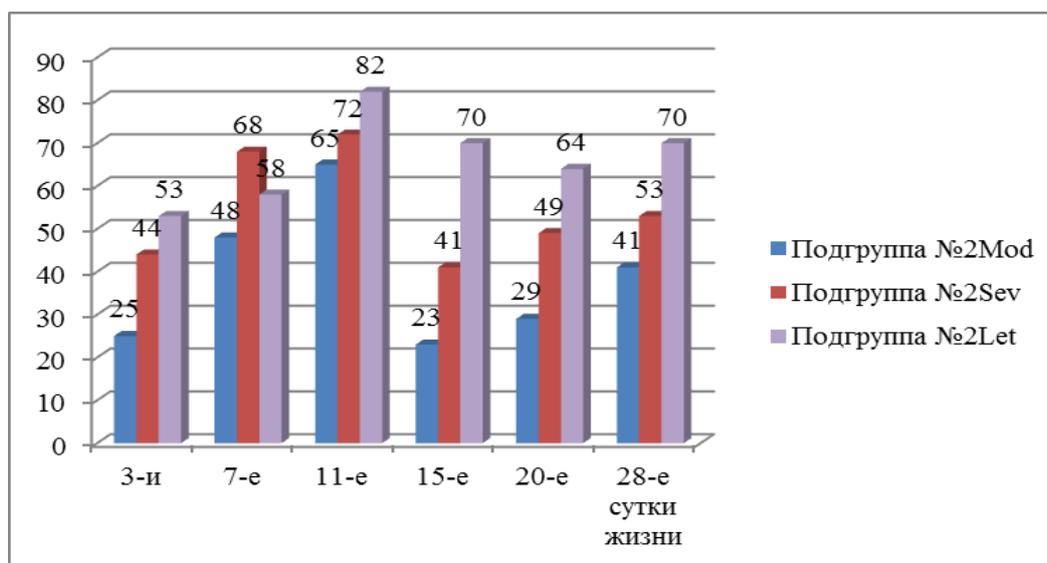


Рисунок 15 – Частота анемии (%) в подгруппах недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

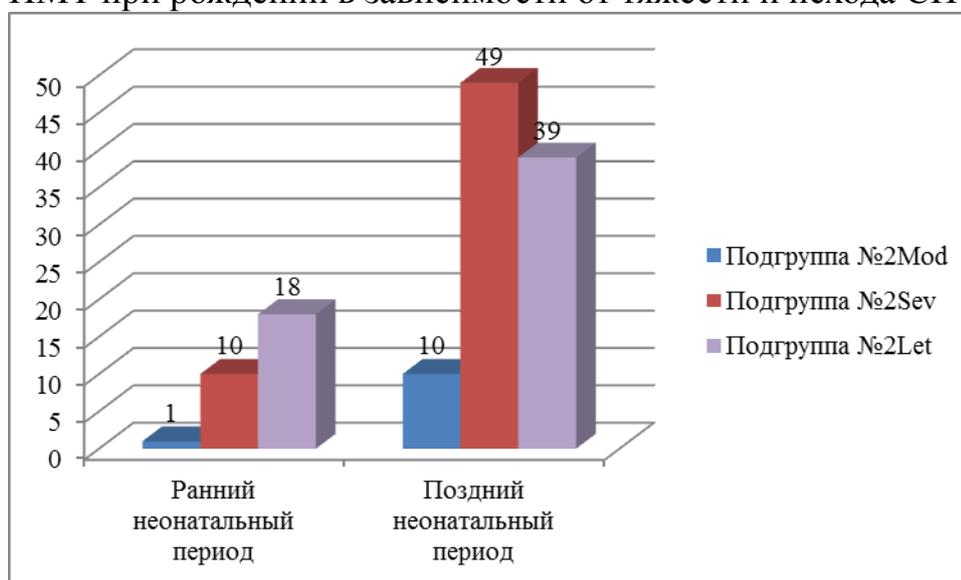


Рисунок 16 – Частота гемотрансфузий (%) в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Как показано на рисунках 15-16, частота анемии у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН (подгруппа №2Sev) и у новорожденных с летальным исходом (подгруппа №2Let) в неонатальном периоде выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН (подгруппа №2Mod). Статистически значимые различия по частоте анемии в подгруппах получены на 3-и, 7-е, 15-е, 20-е сутки жизни ($p < 0,05$, критерий χ^2), попарное сравнение в группах выявило различия между подгруппой №2Mod и подгруппами №2Sev и №2Let ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера). Частота гемотрансфузий как в

раннем, так и в позднем неонатальном периоде у новорожденных подгруппы №2Mod была ниже, чем новорожденных подгрупп №2Sev и №2Let ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера), не получено различий по частоте гемотрансфузий в подгруппах №2Sev и №2Let ($p > 0,05$, двухсторонний тест Фишера).

Анализ эритроцитарных индексов не выявил значимых различий в подгруппах новорожденных и в динамике по показателю МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), данный показатель отличается стабильностью [Льюис С. М., Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009]. Значения показателя МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах) в динамике в подгруппах новорожденных изменялись в соответствии с изменением показателя МСV (средний объем эритроцитов), поскольку с увеличением объема эритроцита увеличивается содержание гемоглобина в эритроцитах [Льюис С. М., Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009]. На рисунках 17-18 представлена динамика изменения среднего объема эритроцитов (МСV) и показателя разброса эритроцитов по объему (RDW) в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН. После проведения трансфузии эритроцитарной массы новорожденные из анализа исключались. Новорожденные в подгруппах сопоставимы по полу, сроку гестации, массе тела при рождении ($p > 0,2$, двухсторонний тест Фишера, тест Манна-Уитни).

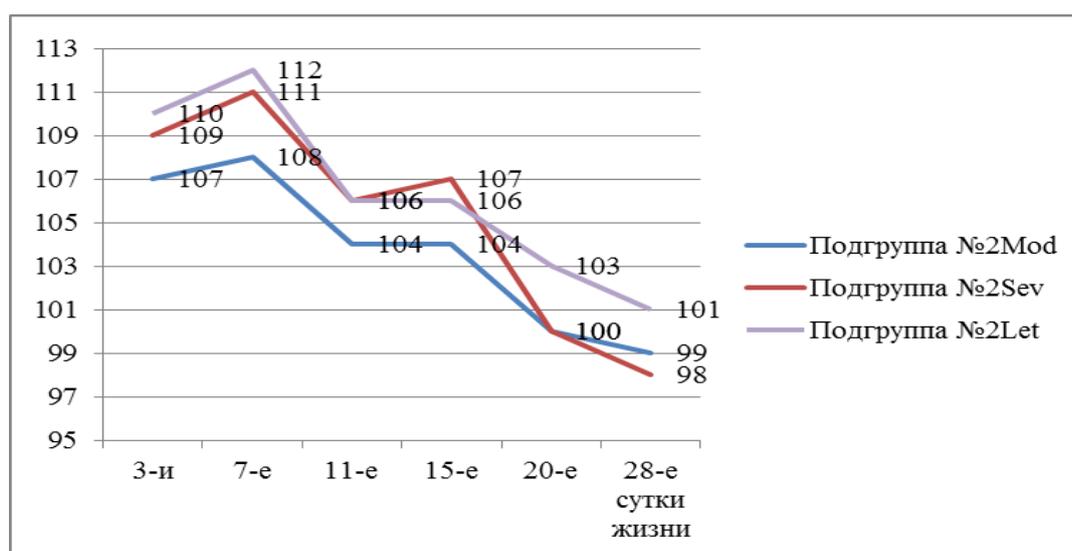


Рисунок 17 – Динамика изменения показателя МСV, (фемптолитры), у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

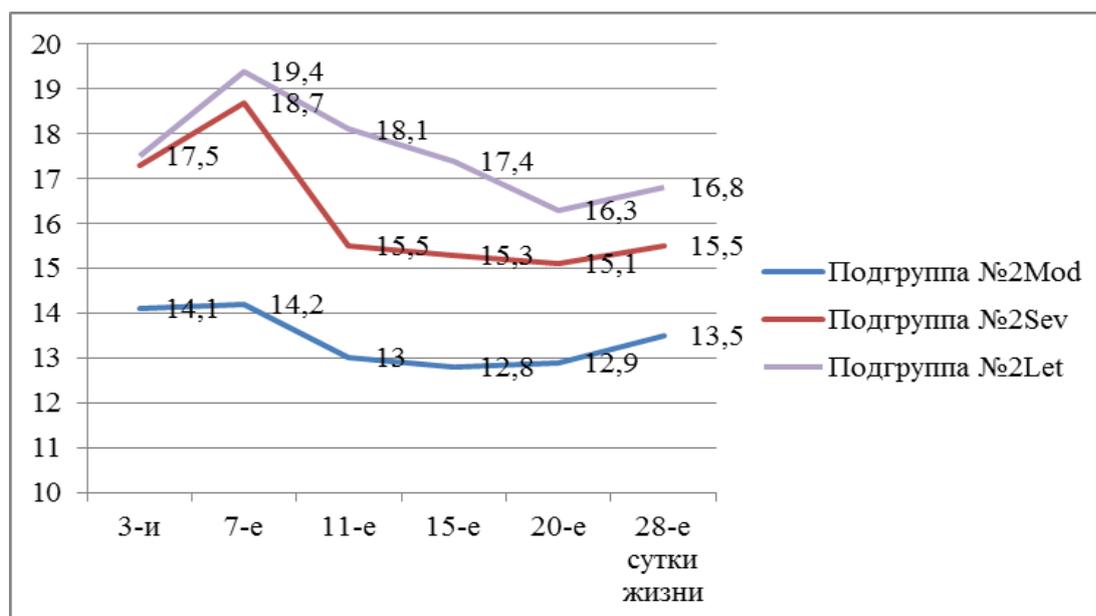


Рисунок 18 – Динамика изменения показателя RDW, (коэффициент ковариации, %) у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Как показано на рисунках 17-18, имеет место некоторое повышение среднего объема эритроцитов у новорожденных подгрупп №2Mod и №2Sev с 3-7 сутки, далее показатели MCV в подгруппах снижаются к концу неонатального периода. Показатели MCV 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. Статистически значимых 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 разброса эритроцитов по объему 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 органичных дисфункции 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 соотносится с данными об увеличении частоты анемии у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении к концу неонатального периода.

На рисунках 19-20 представлена динамика изменений в неонатальном

периоде уровня фетального гемоглобина (HbF) и частота выявления нормобластов в периферической крови у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

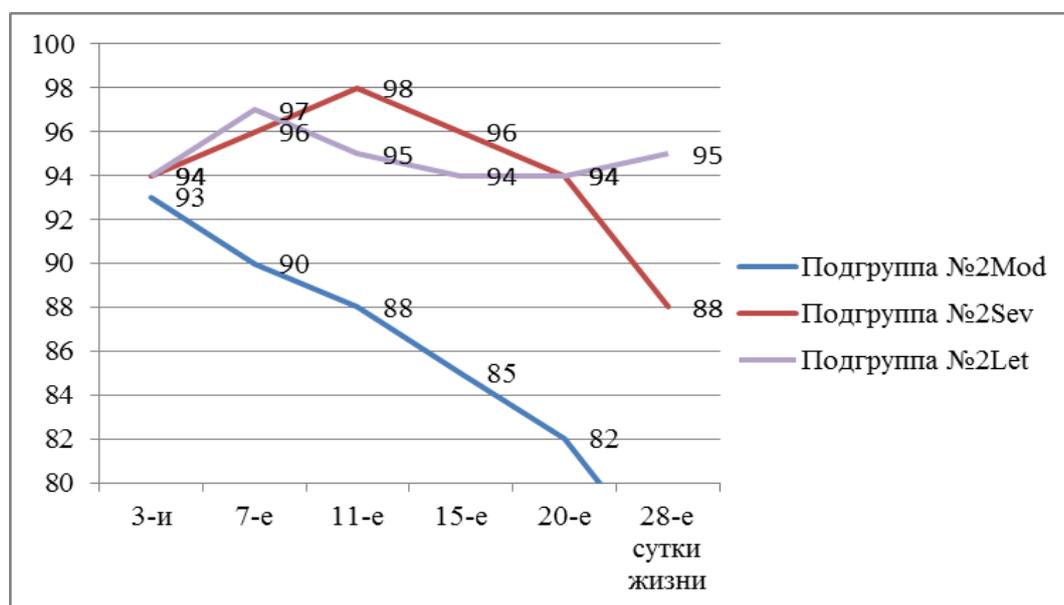


Рисунок 19 – Уровень HbF (%) в подгруппах недоношенных новорожденных с НМТ при рождении.

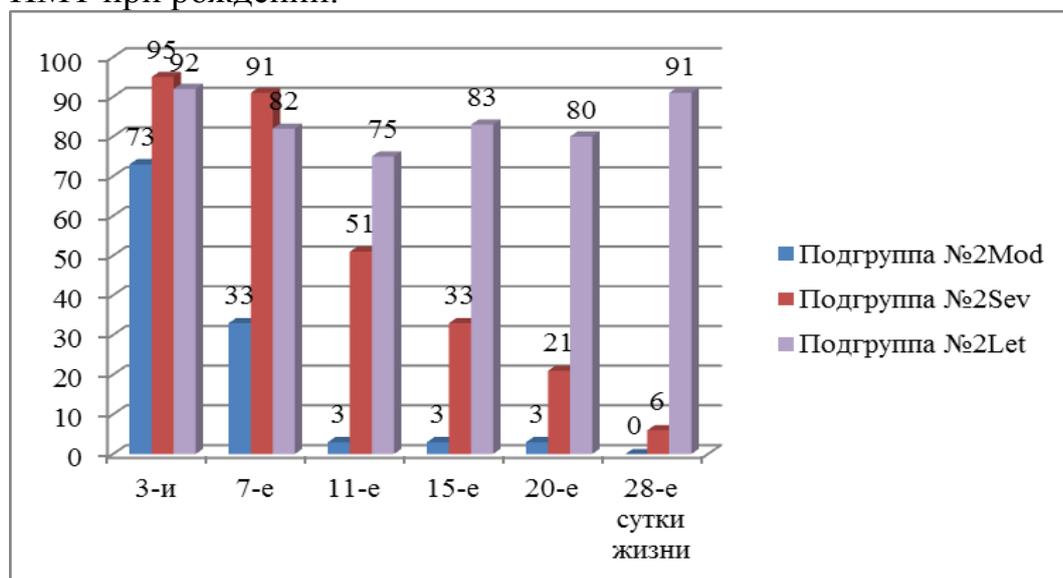


Рисунок 20 – Частота (%) выявления нормобластов в периферической крови у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в подгруппах.

Как показано на рисунке 19, уровень HbF 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 снижается к концу неонатального периода ($p < 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона), то есть у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении с тяжелыми проявлениями СПОН имеет место реактивация синтеза HbF в раннем неонатальном периоде. У новорожденных с летальным исходом имеет место персистенция синтеза HbF. Как было показано выше, что реактивация синтеза фетального гемоглобина характерна для стрессового эритропоэза [I. Amoyal, E. Fibach, 2007; D.H. Maillett et al, 2008; R. Kar et al, 2008], и является компенсаторной реакцией, облегчающей газообмен [T. Dasgupta et al, 2010]. Об активации стрессового эритропоэза у новорожденных с СПОН свидетельствует выявление нормобластов в периферической крови (рисунок 20). У новорожденных с умеренными проявлениями СПОН частота выявления нормобластов 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 нормобластов 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 нормобластов в периферической крови нет ($p > 0,05$, двухсторонний тест Фишера), с 11-х по 28-е сутки жизни частота выявления нормобластов выше в подгруппе №2Let ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера).

Таким образом, у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в неонатальном периоде имела место активация стрессового эритропоэза, соотносящаяся с тяжестью органических дисфункций, у новорожденных с летальным исходом активация стрессового эритропоэза сохранялась в течение всего неонатального периода. Частота анемии у недоношенных новорожденных с умеренными проявлениями СПОН в неонатальном периоде ниже, чем у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН, однако к концу неонатального периода у новорожденных различий по частоте анемии в зависимости от тяжести

органных дисфункций и исхода нет. Частота гемотрансфузий значительно ниже у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН, различий по частоте гемотрансфузий у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и у новорожденных с летальным исходом нет. Макроцитоз, гиперхромия и гетерогенность популяции эритроцитов у недоношенных новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН, а у новорожденных с летальным исходом высокая гетерогенность популяций эритроцитов сохраняется в течение всего неонатального периода. К концу неонатального периода гетерогенность популяции эритроцитов у новорожденных с исчезновением органных дисфункций увеличивается, что соотносится с увеличением частоты анемии. Об активации стрессового эритропоэза у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН свидетельствует активация и персистенция синтеза фетального гемоглобина, высокая частота выявления нормобластов в периферической крови. У новорожденных с исчезновением органных дисфункций к концу неонатального периода интенсивность стрессового эритропоэза снижается, в то время как у новорожденных с летальным исходом признаки функционирования стрессового эритропоэза сохраняются в течение всего неонатального периода.

5.3 Динамика показателей уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, эритроцитарных индексов, фетального гемоглобина, количества нормобластов в периферической крови у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности

Согласно дизайну исследования, проведен анализ уровня гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, эритроцитарных индексов, количества

нормобластов в периферической крови у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН на 3-и, 7-е, 11-е, 15-е, 20-е, 28-е сутки жизни.

На рисунках 21-22 представлена частота анемии в неонатальном периоде (в первые 2 недели уровень гемоглобина менее 150 г/л, эритроцитов менее $4,5 \times 10^{12}/л$, гематокрита менее 40%, [А.Г., Румянцев, С.А. Румянцев, 2009], на 3-4 неделе уровень гемоглобина менее 120 г/л, эритроцитов менее $4,0 \times 10^{12}/л$ [Н.П. Шабалов, 2009]) и гемотрансфузий в подгруппах недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

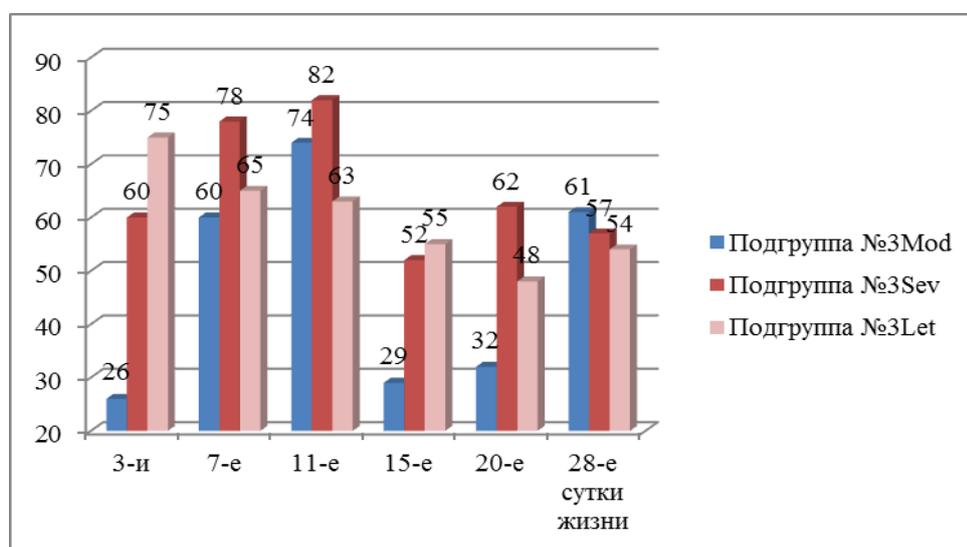


Рисунок 21 – Частота анемии (%) в подгруппах недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

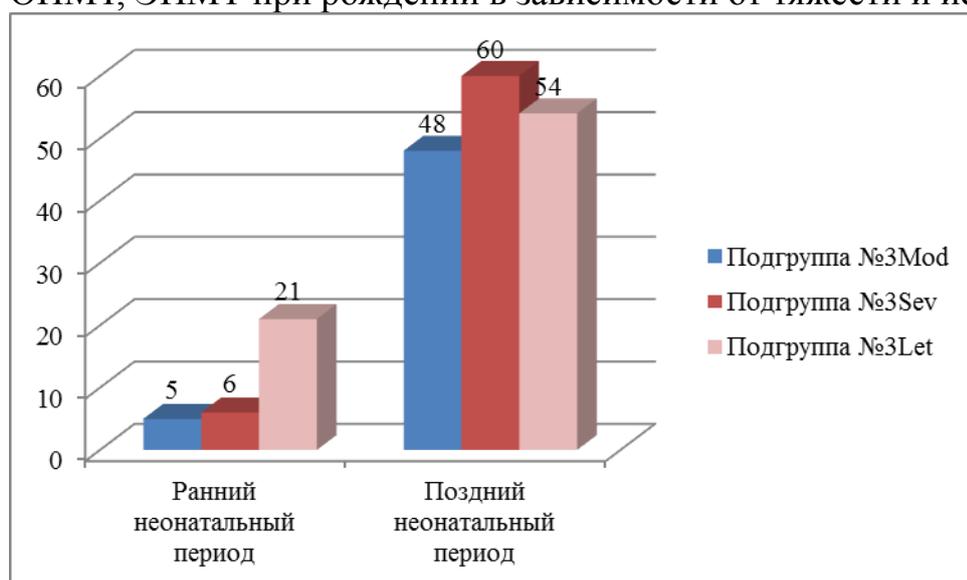


Рисунок 22 – Частота гемотрансфузий (%) в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в подгруппах.

Как показано на рисунках 21-22, частота анемии у новорожденных в подгруппе №3Sev и №3Let на 3-и сутки выше, чем в подгруппе №3Mod ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера), с 7-х по 28-е сутки жизни различий по частоте анемии в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН нет. Не выявлено статистически значимых различий в частоте трансфузий ЭМ как в раннем, так и в позднем неонатальном периоде в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН ($p > 0,05$, критерий χ^2).

Анализ эритроцитарных индексов не выявил значимых различий в подгруппах новорожденных и в динамике по показателю МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), данный показатель отличается стабильностью [Льюис С. М., Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009]. Значения показателя МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах) в динамике в подгруппах новорожденных изменялись в соответствии с изменением показателя МСV (средний объем эритроцитов), поскольку с увеличением объема эритроцита увеличивается содержание гемоглобина в эритроцитах [Льюис С. М., Б. Бэйн, И. Бэйтс, 2009]. При изучении динамики эритроцитарных индексов и уровня фетального гемоглобина после проведения трансфузии эритроцитарной массы (ЭМ) новорожденные исключались из анализа. Новорожденные в подгруппах при проведении анализа сопоставимы по полу, сроку гестации, массе тела при рождении ($p > 0,3$, двухсторонний тест Фишера, тест Манна-Уитни).

На рисунках 23-24 представлена динамика изменения среднего объема эритроцитов (МСV) и показателя разброса эритроцитов по объему (RDW) в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

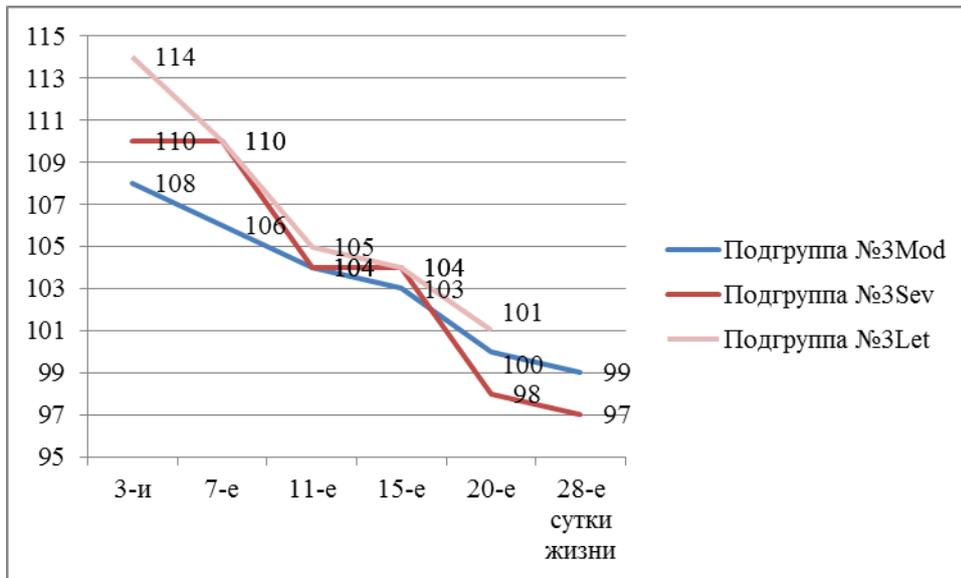


Рисунок 23 – Динамика изменения показателя MCV, (фемптолитры), у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

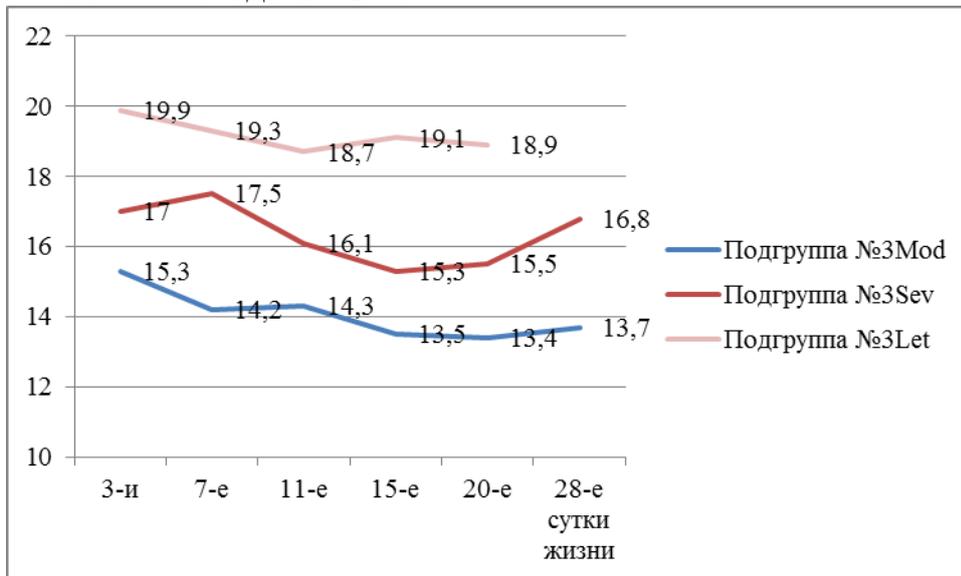


Рисунок 24 – Динамика изменения показателя разброса эритроцитов по объему, RDW, (коэффициент ковариации, %) у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Как показано на рисунке 23, показатели MCV в подгруппах снижаются к концу неонатального периода. Показатели MCV ниже в подгруппе новорожденных №3Mod в сравнении с подгруппами №3Sev и №3Let ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни) на 3-и и 7-е сутки жизни. Показатели MCV ниже в подгруппе новорожденных №3Sev в сравнении с подгруппой №3Let на 3-и сутки жизни ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни). Статистически значимых различий в подгруппах по

показателям MCV на 11-е, 15-е, 20-е, 28-е сутки жизни нет ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни). На 28-е сутки жизни в подгруппе новорожденных №3Let не было новорожденных, не имеющих трансфузий ЭМ на 28-е сутки жизни.

Показатель разброса эритроцитов по объему (рисунок 24) с 3-х по 28-е сутки выше у новорожденных подгрупп №3Sev и №3Let в сравнении с подгруппой №3Mod ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни), что свидетельствует о более высокой гетерогенности популяции эритроцитов в подгруппах №3Sev и №3Let и более значительной напряженности эритропоэза. Статистически значимых различий по показателю разброса эритроцитов по объему с 3-х по 11-е сутки в подгруппах №3Sev и №3Let нет, ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни), с 15-х по 20-е сутки жизни показатель разброса эритроцитов по объему выше в подгруппе №3Let в сравнении с подгруппой №3Sev ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни).

На рисунке 25 представлена динамика изменений в неонатальном периоде уровня фетального гемоглобина (HbF) крови у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

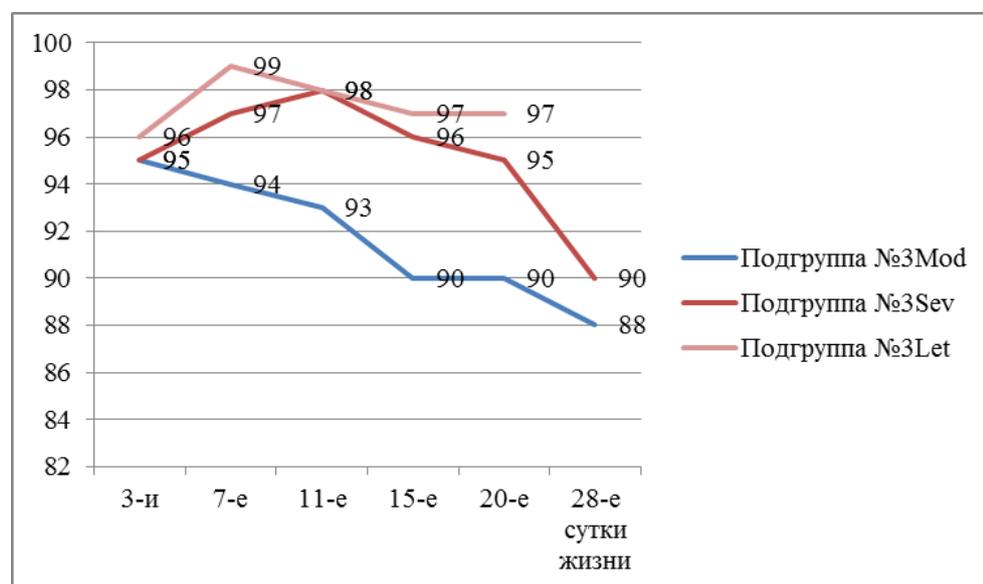


Рисунок 25 – Уровень HbF (%) в подгруппах недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

Как показано на рисунке 25, уровень HbF у новорожденных в подгруппе №3Mod в динамике снижается ($p < 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона), а в подгруппе №3Sev и №3Let с 3-х на 7-е сутки жизни имеет место повышение уровня HbF ($p < 0,05$, тест Вилкоксона), различий по уровню HbF на 3-и сутки

жизни в подгруппах новорожденных нет ($p > 0,05$, тест Краскелла-Уоллиса). В подгруппе №3Mod уровень HbF с 7-х по 28-е сутки жизни ниже, чем у новорожденных в подгруппе №3Sev и №3Let ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни). В подгруппе №3Let уровень HbF в динамике не изменяется ($p > 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона), в то время как у новорожденных подгруппы №3Sev снижается к концу неонатального периода ($p < 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона), уровень HbF на 7-е и 20-е сутки жизни ниже в подгруппе №3Sev, чем в подгруппе №3Let ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни), на 11-е и 15-е сутки жизни различий в подгруппах по уровню HbF нет ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни). Следует отметить, что на 28-е сутки жизни в подгруппе новорожденных №3Let не осталось новорожденных, не получивших трансфузий ЭМ.

Таким образом, у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении с тяжелыми проявлениями СПОН имеет место реактивация синтеза HbF в раннем неонатальном периоде. У новорожденных с летальным исходом имеет место персистенция синтеза HbF. Как было показано выше, реактивация синтеза фетального гемоглобина характерна для стрессового эритропоэза [I. Amoyal, E. Fibach, 2007; D.H. Mailliet et al, 2008; R. Kar et al, 2008], и является компенсаторной реакцией, облегчающей газообмен [T. Dasgupta et al, 2010].

На рисунке 26 представлена частота выявления нормобластов в периферической крови в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

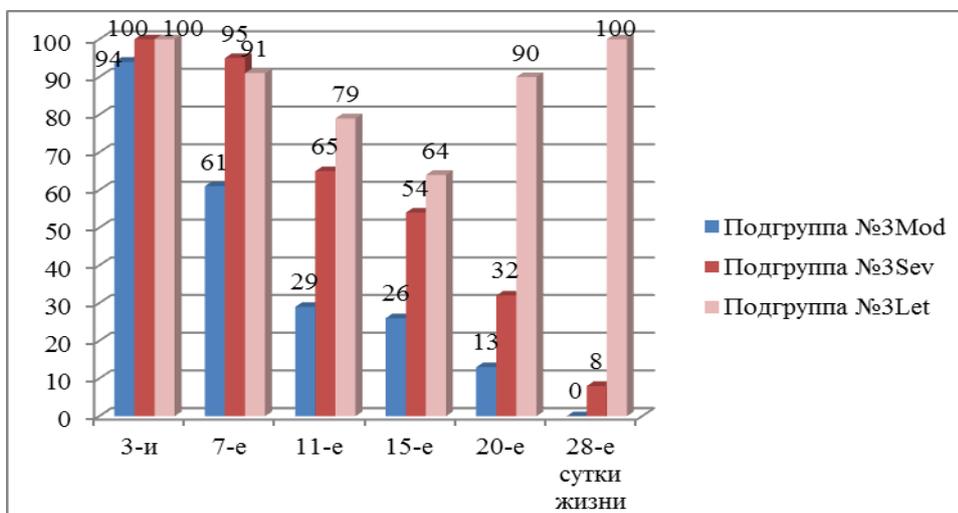


Рисунок 26 – Частота (%) выявления нормобластов в периферической крови у

недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в подгруппах.

Как показано на рисунке 26, различий по частоте выявления нормобластов в периферической крови на 3-и сутки жизни у новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ в зависимости от тяжести и исхода СПОН нет ($p > 0,05$ критерий χ^2). С 7-х по 15-е сутки жизни частота выявления нормобластов в периферической крови выше в подгруппах №3Sev и №3Let, чем в подгруппе №3Mod ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера). На 20-е и 28-е сутки жизни частота выявления нормобластов у новорожденных с исчезновением органических дисфункций (подгруппы №3Mod и №3Sev) ниже, чем у новорожденных с летальным исходом ($p < 0,05$, двухсторонний тест Фишера).

Таким образом, активация стрессового эритропоэза у новорожденных с летальным исходом имеет место в течение всего неонатального периода, а у новорожденных с исчезновением органических дисфункций активность стрессового эритропоэза снижается к концу неонатального периода и соотносится с тяжестью органических дисфункций. Частота анемии у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ в позднем неонатальном периоде высока, и различий по частоте анемии и потребности в трансфузиях эритроцитарной массы у новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ в зависимости от тяжести и исхода СПОН в нашем исследовании не выявлено. В то же время гетерогенность популяции эритроцитов у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. Признаки активации стрессового эритропоэза – реактивация и персистенция синтеза фетального гемоглобина, частота выявления нормобластов в периферической крови соотносится с тяжестью и исходом СПОН у новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

5.4 Показатели системы эритрона у новорожденных с исчезновением органических дисфункций в зависимости от срока гестации на 28-е сутки жизни

В основной группе №1 (n=132, доношенные новорожденные с СПОН) исчезновение органических дисфункций имело место у 113 (группы №1Mod и №1Sev), 85,6%. В основной группе №2 (n=202, недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении) у 167 (группы №2Mod и №2Sev), 81,5% новорожденных. В основной группе №3 (n=92, недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении) у 68 (группы №3Mod и №3Sev), 73,9% новорожденных.

На рисунке 27 представлена частота выявления анемии (уровень гемоглобина менее 120 г/л, эритроцитов менее $4,0 \times 10^{12}/л$ [Н.П. Шабалов, 2009]) в основных группах новорожденных с исчезновением органических дисфункций.

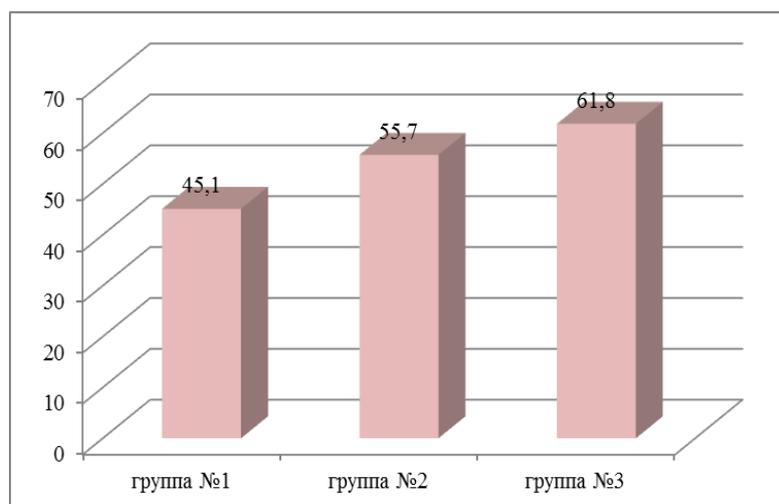


Рисунок 27 – Частота анемии на 28-е сутки жизни у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций.

Как показано на рисунке 27, частота анемии в группах новорожденных увеличивалась со снижением срока гестации и массы тела при рождении, однако статистически значимых различий по частоте анемии в группах новорожденных не выявлено ($p=0,07$, критерий χ^2).

На рисунке 28 представлена частота трансфузий в неонатальном периоде у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций.

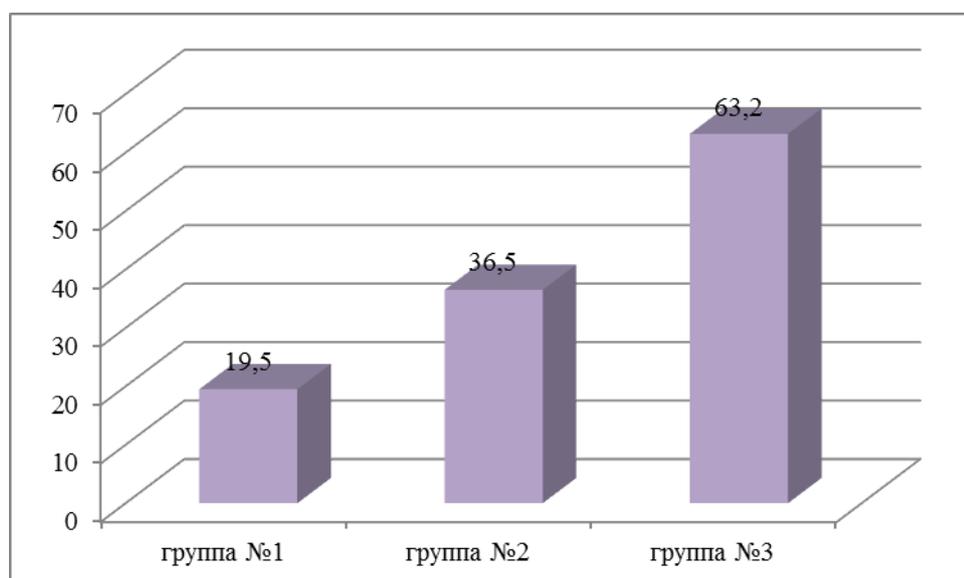


Рисунок 28 – Частота трансфузий в неонатальном периоде у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций.

Как показано на рисунке 28, частота трансфузий в неонатальном периоде значительно выше у недоношенных новорожденных, самая высокая частота трансфузий имеет место у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении ($p < 0,001$, критерий χ^2), попарное сравнение групп новорожденных по данным параметрам выявило статистически значимые различия между группами №1 и №2, №1 и №3, №2 и №3 ($p < 0,01$, двухсторонний тест Фишера).

В таблице 50 представлены данные об уровне фетального гемоглобина (HbF), эритроцитарных индексах на 28-е сутки жизни у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций (в анализ включены новорожденные, не получившие трансфузий эритроцитарной массы в неонатальном периоде). Новорожденные в группах сопоставимы по тяжести СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде составила в группе №1 – 5 (4-6), в группе №2 – 5 (4-6), в группе №3 – 5 (4-6) баллов, $p = 0,6$, тест Краскелла-Уоллиса.

Таблица 50 – Уровень HbF, эритроцитарные индексы у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций на 28-е сутки жизни

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	91	106	29	
HbF, %	54 (58-74)	82 (75-87)	90 (87-93)	<0,001
MCV, фл	98 (95-100)	99 (95-101)	97 (94-101)	0,2

MCH, пг	33 (31-35)	33 (30-35)	31 (30-34)	0,3
MCHC, г/л	340 (322-346)	331 (318-347)	338 (326-345)	0,6
RDW, %	14,9 (12,9-15,8)	14,0 (13,2-15,9)	15,8 (13,7-16,9)	0,005
Примечание: n – количество наблюдений, HbF – фетальный Hb, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание Hb в эритроцитах, MCHC – средняя концентрация Hb в эритроцитах, Фл — фемтолитр (1 фл=1 мкм ³), пг — пикограмм (1 пг=1 ⁻¹² г), RDW – показатель разброса эритроцитов по объему, анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, данные в формате Me(UQ-LQ)				

Как показано в таблице 50, имеют место различия по средним значениям уровня HbF и показателя разброса эритроцитов по объему (RDW) у новорожденных основных групп, проведено попарное сравнение групп по данным параметрам (тест Манна-Уитни). Получены различия между группой №1 и №3, между группой №2 и №3, между группами №1 и №2 ($p < 0,001$) по уровню HbF, то есть уровень HbF на 28-е сутки жизни у новорожденных с исчезновением органических дисфункций у доношенных новорожденных был выше, чем у недоношенных, самый высокий уровень HbF имел место у новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении. При попарном сравнении групп по показателю RDW получены различия между группами №1 и №3, №2 и №3 ($p < 0,01$), различий между группами №1 и №2 нет ($p = 0,3$), то есть гетерогенность популяции эритроцитов у новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ к концу неонатального периода была выше, чем у доношенных новорожденных и недоношенных новорожденных с НМТ при рождении. Следует отметить, что по окончанию неонатального периода трансфузии ЭМ имели место у 3 (2,7%) новорожденных с исчезновением органических дисфункций из группы №1, у 8 (4,8%) новорожденных из группы №2, у 17 (25%) новорожденных из группы №3 ($p < 0,001$, критерий χ^2), попарное сравнение в группах выявило различия между группами №1 и №3, №2 и №3 ($p < 0,001$, двухсторонний тест Фишера), различий в группах №2 и №3 нет ($p = 0,5$, двухсторонний тест Фишера).

В таблице 51 представлены результаты анализа морфологии эритроцитов с использованием световой иммерсионной микроскопии у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций. Новорожденные в группах сопоставимы по тяжести СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде составила в группе №1 – 5 (4-7), в

группе №2 – 5 (4-7), в группе №3 – 5 (4-7) баллов, $p=0,3$, тест Краскелла-Уоллиса.

Таблица 51 – Анализ морфологии эритроцитов у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций на 28-е сутки жизни

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	32	55	27	
Дискоциты, %	80 (72-86)	79 (70-82)	68 (67-77)	0,002
ИТ	0,27 (0,16-0,39)	0,27 (0,22-0,43)	0,45 (0,30-0,49)	0,002
ОИФ Эр, %	13 (9-17)	14 (13-20)	19 (9-21)	0,2
НИФ Эр, %	8 (5-10)	7 (6-9)	12 (10-13)	<0,001
Примечание: n – количество наблюдений, ИТ – индекс трансформации эритроцитов, ОИФ Эр – обратимо измененные формы эритроцитов, НИФ Эр – необратимо измененные формы эритроцитов, анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, данные в формате Me(UQ-LQ)				

Как показано в таблице 51, на 28-е сутки жизни в основных группах новорожденных выявлены различия по количеству эритроцитов с необратимо измененной формой, по количеству и дискоцитов, и по индексу трансформации эритроцитов, по данным параметрам проведено попарное сравнение между группами методом Манна-Уитни, различий между группами №1 и №2 не получено ($p>0,05$), получены различия между группой №1 и №3 ($p>0,05$), между группой №2 и №3 ($p>0,05$), то есть количество дискоцитов (эритроцитов в виде двояковогнутого диска), индекс трансформации эритроцитов (интегральный показатель, характеризующий способность эритроцитов к оптимальному газообмену), количество эритроцитов с необратимо измененной формой (предгемолитической формой) у новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ к концу неонатального периода было выше, чем у доношенных новорожденных с СПОН, и недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении. Полученные данные соотносятся с более высокой потребностью новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ в гемотрансфузиях ЭМ в постнеонатальном периоде.

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций на 28-е сутки жизни показаны в таблице 52. Новорожденные в группах сопоставимы по тяжести СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде составила в группе №1 – 5 (4-7), в группе №2 – 5 (4-7), в группе №3 – 5 (4-7) баллов, $p=0,2$, тест Краскелла-Уоллиса.

Таблица 52 – Показатели перекисного окисления липидов у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций на 28-е сутки жизни, индексы окисления

Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3	p
n	18	22	24	
ДК (E232/220)				
ГФ	0,37 (0,35-0,43)	0,38 (0,35-0,45)	0,45 (0,41-0,52)	0,03
ИФ	0,44 (0,37-0,52)	0,45 (0,38-0,54)	0,54 (0,45-0,66)	0,01
КД, СТ (E278/220)				
ГФ	0,16 (0,12-0,19)	0,17 (0,11-0,21)	0,19 (0,16-0,26)	0,04
ИФ	0,28 (0,24-0,45)	0,30 (0,23-0,47)	0,39 (0,31-0,52)	0,01
Примечание: n – количество наблюдений, ДК – диеновые конъюгаты, КД, СТ – кетодиены, сопряженные триены, ГФ – гептановая фаза, ИФ – изопропанольная фаза, анализ количественных данных – тест Краскелла-Уоллиса, данные в формате Me(UQ-LQ)				

Как показано в таблице 52, уровень ПОЛ в плазме выше у новорожденных в группе №3 (новорожденные с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении), так как показатели индексов окисления как в гептановой, так и в изопропанольной фазе при экстракции диеновых конъюгатов, кетодиенов, сопряженных триенов выше у новорожденных данной группы. Проведенное попарное сравнение между группами выявило статистически значимые различия между группами №1 и №3, между группами №2 и №3 ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни), различий между группами №1 и №2 нет, то есть у новорожденных с СПОН и ОНМТ и ЭНМТ при рождении уровень продуктов ПОЛ в плазме был самым высоким. Как было показано выше, у новорожденных данной группы частота тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии была значительно выше, чем у доношенных новорожденных с СПОН, и недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении. Частота ретинопатии, в том числе прогрессирование ретинопатии до III стадии имело место чаще у новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении, чем у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении. Полученные данные также соотносятся с более высоким уровнем индекса трансформации эритроцитов и более высоким количеством эритроцитов с необратимо измененной формой у новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении, поскольку изменение формы эритроцита связано с уровнем

интенсивности процессов ПОЛ [Льюис С.М., и др. 2009].

На рисунке 29 представлена частота выявления нормобластов в периферической крови в позднем неонатальном периоде у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций. Новорожденные в группах сопоставимы по тяжести СПОН, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде составила в группе №1 – 5 (4-7), в группе №2 – 5 (4-6), в группе №3 – 5 (4-6) баллов, $p=0,8$, тест Краскелла-Уоллиса.

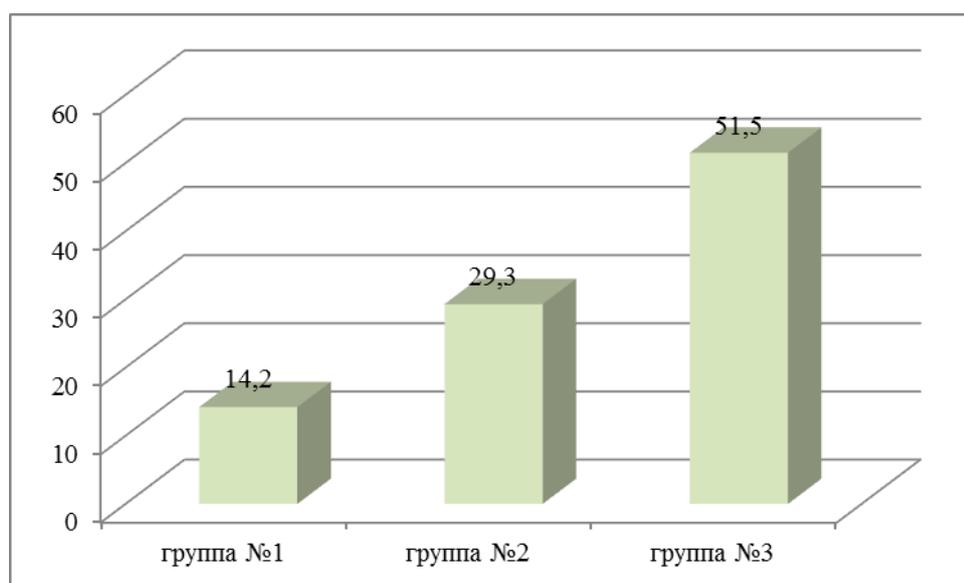


Рисунок 29 – Частота выявления нормобластов в периферической крови в позднем неонатальном периоде у новорожденных основных групп с исчезновением органических дисфункций.

Как показано на рисунке 29, частота выявления нормобластов в периферической крови в позднем неонатальном периоде, свидетельствующая об активации стрессового эритропоэза у новорожденных основных групп увеличивалась по мере снижения срока гестации и массы тела при рождении. Попарное сравнение групп выявило различия между группами №1 и №2, №1 и №3, №2 и №3 ($p<0,01$, двухсторонний тест Фишера).

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий по частоте анемии у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении, потребность в трансфузиях ЭМ по поводу нарастания тяжести анемии неонатальном периоде была выше у недоношенных

новорожденных с СПОН, самая высокая потребность в трансфузиях ЭМ имела место у новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении. У новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении к концу неонатального периода выявлен более высокий уровень интенсивности ПОЛ, более значительные изменения морфологии эритроцитов – увеличение количества эритроцитов с необратимо измененной формой, снижение количества дискоцитов, более высокие значения гетерогенности популяции эритроцитов, более высокие значения уровня фетального гемоглобина. У новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в неонатальном периоде имела место более высокая частота выявления нормобластов в периферической крови.

5.5 Динамические изменения показателей эритроидного кроветворения у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН

Сравнение показателей общего количества ретикулоцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, индекса продукции ретикулоцитов у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении (сравнение показателей эритроидного кроветворения между основными группами новорожденных – группой №1, группой №2, группой №3) на 7-е, 15-е, 28-е сутки жизни не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$, тест Краскелла-Уоллиса). Статистически значимые различия были получены при сравнении показателей системы эритрона в зависимости от тяжести и исхода СПОН. Учитывая отсутствие статистически значимых различий у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении, при сравнении показателей эритроидного кроветворения на 7-е, 15-е, 28-е сутки жизни, новорожденные с умеренными проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде (подгруппа №1Mod, подгруппа №2Mod, подгруппа №3Mod), объединены в группу Mod, новорожденные с тяжелыми проявлениями СПОН в

раннем неонатальном периоде (подгруппа №1Sev, подгруппа №2Sev, подгруппа №3Sev) объединены в группу Sev, новорожденные с СПОН, летальным исходом (подгруппа №1Let, подгруппа №2Let, подгруппа №3Let) объединены в группу Let. Новорожденные в группах Mod, Sev, Let сопоставимы по полу ($p > 0,2$, критерий χ^2), сроку гестации ($p > 0,3$, тест Краскелла-Уоллиса) на всех этапах исследования.

На рисунках 30-31 представлена динамика изменений общего количества ретикулоцитов в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

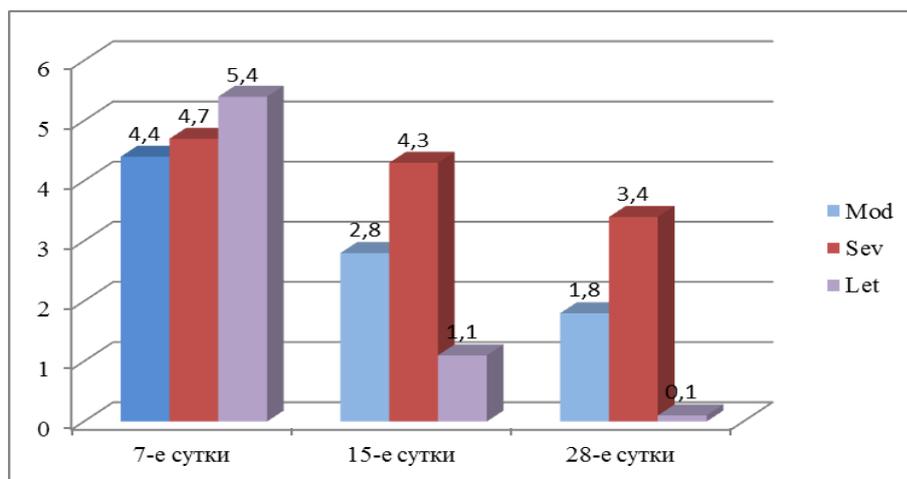


Рисунок 30 – Динамика изменения общего количества ретикулоцитов (%) в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

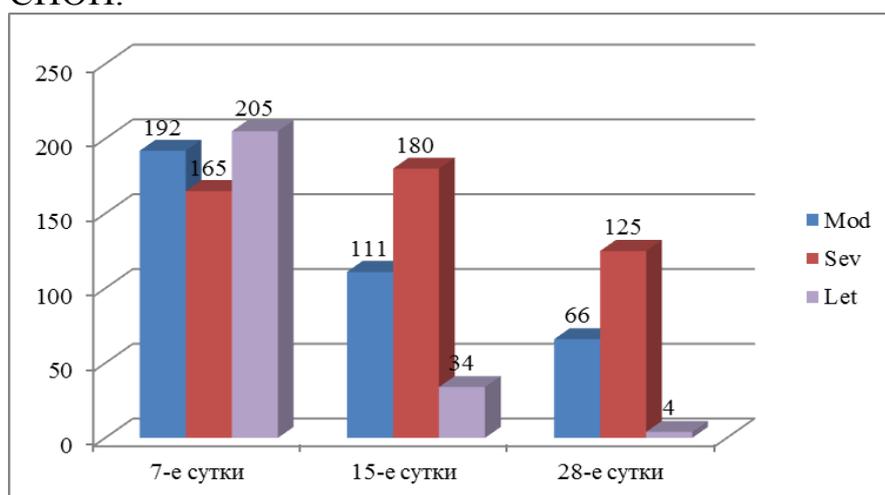


Рисунок 31 – Динамика изменения общего количества ретикулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Как показано на рисунках 30-31, уровень ретикулоцитов у новорожденных в группах снижается в динамике, однако статистически значимые различия

получены при сравнении абсолютных и относительных показателей уровня ретикулоцитов в группах Mod и Let ($p < 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона), статистически значимых различий по уровню ретикулоцитов в неонатальном периоде в группе Sev не получено ($p > 0,05$, тест Фридмана). Различий в уровне ретикулоцитов как в относительных, так и в абсолютных показателях, у новорожденных в группах в зависимости от тяжести и исхода СПОН на 7-е сутки жизни, нет ($p > 0,05$, тест Краскелла-Уоллиса). На 15-е сутки жизни выявлены статистически значимые различия в уровне ретикулоцитов у новорожденных в группах в зависимости от тяжести и исхода СПОН ($p < 0,001$, тест Краскелла-Уоллиса). Попарное сравнение в группах методом Манна-Уитни выявило различия между группами Mod и Sev, Sev и Let ($p < 0,01$), различий между группами Mod и Let нет ($p > 0,05$). На 28-е сутки жизни также получены статистически значимые различия в уровне ретикулоцитов как в относительных, так и в абсолютных показателях в группах новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН ($p < 0,001$, тест Краскелла-Уоллиса). Попарное сравнение в группах методом Манна-Уитни выявило различия между группами Mod и Sev, Mod и Let, Sev и Let ($p < 0,01$). На рисунках 32-33 представлена динамика изменений фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) и индекса продукции ретикулоцитов (PRI) в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

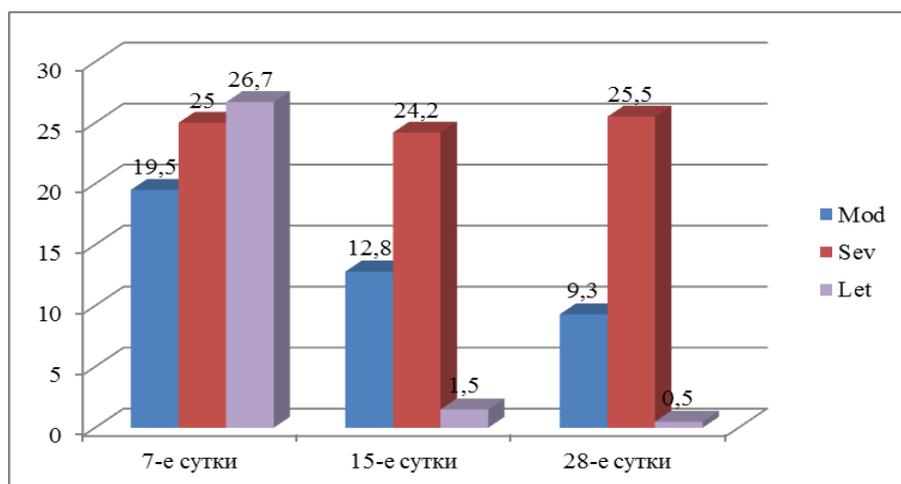


Рисунок 32 – Динамика изменения IRF в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Как показано на рисунке 32, у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН (группа Mod), фракция незрелых ретикулоцитов (IRF) на 7-е сутки ниже, чем у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН (группа Sev) и у новорожденных с летальным исходом (группа Let), статистически значимые различия получены между группами Mod и Sev, Mod и Let ($p < 0,01$), различий между группами Sev и Let ($p > 0,05$), тест Манна-Уитни. IRF у новорожденных в группе Mod снижается в динамике ($p < 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона). IRF у новорожденных в группе Sev в динамике не изменяется ($p > 0,05$, тест Фридмана). IRF у новорожденных в группе Let значительно снижается в динамике на 15-е сутки жизни ($p < 0,001$, тест Вилкоксона), и низкие значения IRF сохраняются на 28-е сутки жизни, значительно не изменяясь ($p > 0,05$, тест Вилкоксона). На 15-е сутки жизни выявлены статистически значимые различия по показателю IRF между группами Mod и Sev, Sev и Let ($p < 0,01$), различий между группами Mod и Let нет ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни). На 28-е сутки жизни выявлены статистически значимые различия показателя IRF между группами Mod и Sev, Sev и Let, Mod и Let ($p < 0,01$, тест Манна-Уитни).

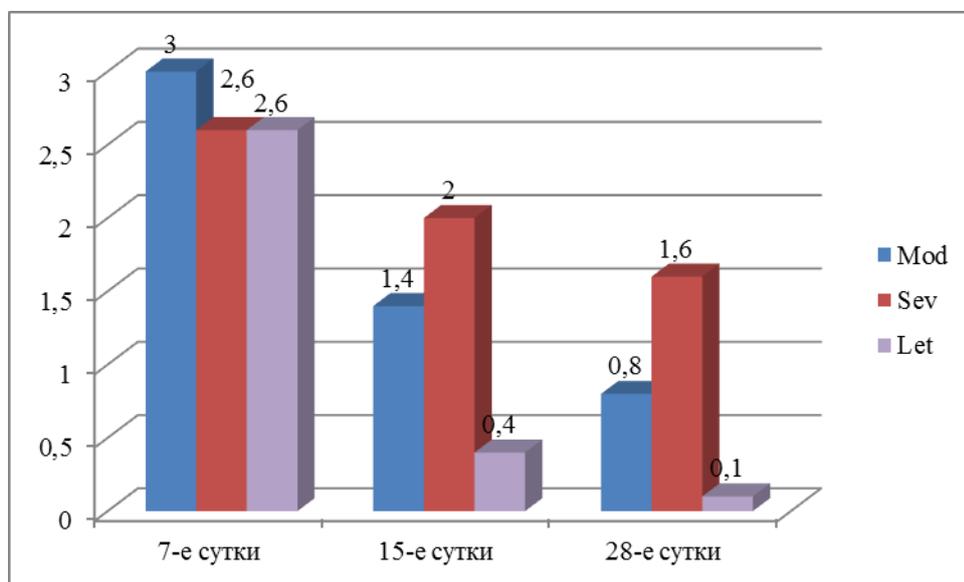


Рисунок 33 – Динамика изменения индекса продукции ретикулоцитов (PRI) в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Как показано на рисунке 33, индекс продукции ретикулоцитов (PRI) снижается в динамике во всех группах новорожденных ($p < 0,05$, тест Фридмана,

тест Вилкоксона). Различий по уровню PRI в группах новорожденных на 7-е сутки жизни нет ($p=0,9$, тест Краскелла-Уоллиса). На 15-е сутки жизни выявлены статистически значимые различия по показателю PRI между группами Mod и Sev, Sev и Let ($p<0,05$), различий между группами Mod и Let нет ($p>0,05$, тест Манна-Уитни). На 28-е сутки жизни выявлены статистически значимые различия показателя IRF между группами Mod и Sev, Sev и Let, Mod и Let ($p<0,05$, тест Манна-Уитни).

Таким образом, анализ показателей эритроидного кроветворения в динамике выявил некоторые особенности у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН. У новорожденных с СПОН на 7-е сутки жизни вне зависимости от тяжести и исхода СПОН, срока гестации и массы тела при рождении различий по уровню ретикулоцитов и индексу продукции ретикулоцитов не выявлено, однако фракция незрелых ретикулоцитов выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом, что указывает на более выраженную напряженность эритропоэза, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. В позднем неонатальном периоде у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН показатели эритроидного кроветворения снижаются, в то время как у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН напряженность эритропоэза сохраняется в течение всего неонатального периода – не изменяется в динамике уровень ретикулоцитов и фракция незрелых ретикулоцитов, имеет место только некоторое снижение индекса продукции ретикулоцитов к концу неонатального периода. У новорожденных с летальным исходом в позднем неонатальном периоде имеет место выраженное снижение всех показателей эритроидного кроветворения, при высокой частоте выявления нормобластов в периферической крови, как было показано выше. Учитывая современные представления о патогенезе СПОН как о нарушении баланса системного воспалительного и компенсаторного противовоспалительного ответов [D.E. Fry, 2000; T. Gustot, 2011; G. An et al, 2012], следует предполагать, что в группе новорожденных с летальным исходом нарушение баланса системного воспалительного и компенсаторного противовоспалительного ответов было

наиболее выраженным. Незрелость иммунной системы и несбалансированность реакций, регулирующих иммунный ответ, характерны для детей, особенно для новорожденных, в том числе родившихся преждевременно [Е.И. Дорофеева и соавт., 2013; Prolux et al, 2009; J.Y. Liu et al, 2011]. В ряде работ показано, что эритропоэз, имеющий место в физиологических условиях, подвержен ингибирующему влиянию провоспалительных цитокинов [М. Petakov M, et al, 1998; Y.E. Classens et al, 2006; Y. Robinson et al, 2008; F. Morceau t al, 2009; R.K. O'Donnell et al, 2013], в то же время, стрессовый эритропоэз не ингибируется провоспалительными цитокинами. [S. Millot et al, 2010; R. Kar et al, 2008; S.M. Nattangadi et al, 2011; R.K. O'Donnell et al, 2013]. О наличии активации стрессового эритропоэза у новорожденных с летальным исходом в нашем исследовании свидетельствуют полученные данные о реактивации и персистенции синтеза фетального гемоглобина, высокая гетерогенность популяции эритроцитов, высокая частота выявления нормобластов в периферической крови [А.И. Воробьев, 2002]. Для компенсаторного противовоспалительного ответа характерна, в частности, активация синтеза интерлейкина 4 [D.E. Fry, 2000; T. Gustot, 2011; G. An et al, 2012], являющегося, в целом, по данным ряда авторов негативным регулятором гемопоэза [K. Sawada et al, 1995; K.F. Tse et al, 2005], и в то же время способным обеспечивать пролиферацию ранних эритроидных предшественников [I. Dybedal, et al, 1995]. Следует отметить, у новорожденных с летальным исходом в сравнении с новорожденными с исчезновением органических дисфункций в позднем неонатальном периоде значительно чаще встречалась лейкопения и тромбоцитопения. Так, лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови менее $5,0 \times 10^9/\text{л}$) выявлена у 39 (48%) новорожденных из 81 в группе Let, и у 34 (9,7%) из 348 новорожденных с исчезновением органических дисфункций (группы Mod и Sev), $p < 0,001$, двухсторонний тест Фишера. Тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов в периферической крови менее $30 \times 10^9/\text{л}$) имела место у 36 (44%) новорожденных из 81 в группе Let, и у 25 (7,1%) из 348 новорожденных с исчезновением органических дисфункций (группы Mod и Sev), $p < 0,001$, двухсторонний тест Фишера. Нарушение гемопоэза со снижением

клеточности костного мозга и увеличением количества активно фагоцитирующих макрофагов с нарушением нормальной архитектуры костного мозга описано у взрослых пациентов со СПОН [R.J. Amos, et al, 1990].

Следует отметить, что при анализе мазков периферической крови новорожденных с СПОН мы неоднократно выявляли гемофагоцитирующие макрофаги (рисунок 34). 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].

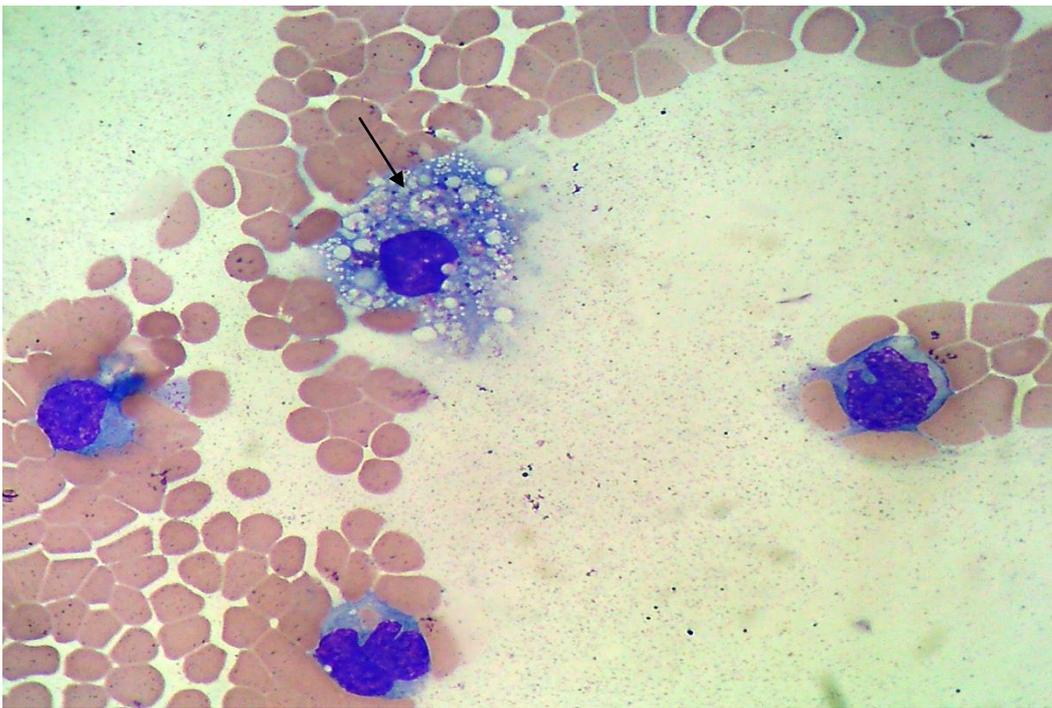


Рисунок 34 – Микрофотография мазка периферической крови новорожденного Д., 8-е сутки жизни, гестационный возраст 34 недели, подгруппа №2 Let, $\times 1000$ МИ, окраска по Романовскому-Гимза. Стрелкой показан макрофаг, фагоцитирующий тромбоциты.

Глава 6. ВКЛАД ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ТЯЖЕСТЬ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМОГО ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАТОРА, ОБУСЛОВЛИВАЮЩЕГО ТЯЖЕСТЬ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

6.1 Вклад этиологических факторов в тяжесть синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных

Как было показано в главе 3 (раздел 3.4), в основных группах новорожденных (группа №1 – доношенные новорожденные с СПОН, группа №2 – недоношенные новорожденные с НМТ при рождении с СПОН, группа №3 – недоношенные новорожденные с ОНМТ, ЭНМТ при рождении) при выделении подгрупп в зависимости от тяжести и исхода СПОН частота сепсиса в раннем неонатальном периоде подгруппах новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом была значительно выше, чем в подгруппах новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. Различия по частоте асфиксии при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН были получены в группе недоношенных новорожденных с НМТ при рождении, в то время как в группе доношенных новорожденных с СПОН и в группе недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении статистически значимых различий по частоте асфиксии в зависимости от тяжести и исхода СПОН получено не было. В основной группе №3 тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде ассоциировались с более низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте, чем умеренные проявления СПОН. Не было получено статистически значимых различий в основных группах новорожденных по частоте оперативного вмешательства в раннем неонатальном периоде в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

В таблицах 53-55 представлена частота умеренных и тяжелых проявлений СПОН в раннем неонатальном периоде у новорожденных основных групп в зависимости от наличия или отсутствия асфиксии при рождении, сепсиса, оперативного вмешательства, респираторного дистресс синдрома.

Таблица 53 – Частота умеренных и тяжелых проявлений СПОН у доношенных новорожденных (группа №1, n=132) в зависимости от этиологических факторов

Этиологические факторы СПОН	Mod СПОН (n=41)	Sev СПОН (n=91)	p
A (n=9), абс/% A0 (123), абс/%	1/2 40/98	8/9 83/91	0,3
S (n=28), абс/% S0 (n=104), абс/%	2/5 39/95	26/29 65/71	0,002
Op (n=40), абс/% Op0 (n=92), абс	10/24 31/76	30/33 61/67	0,4
R (n=60) R0 (n=72)	26/63 15/37	34/37 57/63	0,006
Примечание: Mod (moderate) СПОН – умеренные проявления СПОН, Sev (severe) СПОН – тяжелые проявления СПОН, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера A – асфиксия при рождении, A0 – отсутствие асфиксии при рождении; S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса; Op – оперативное вмешательство в раннем неонатальном периоде, Op0 – отсутствие оперативного вмешательства в раннем неонатальном периоде; R – респираторный дистресс синдром; R0 – отсутствие респираторного дистресс синдрома			

Как показано в таблице 53, у доношенных новорожденных асфиксия при рождении, оперативное вмешательство в раннем неонатальном периоде не имели статистически значимых различий по частоте умеренных и тяжелых проявлений СПОН, сепсис чаще сопровождался тяжелыми проявлениями СПОН, а развитие респираторного дистресс синдрома – умеренными проявлениями СПОН.

Таблица 54 – Частота умеренных и тяжелых проявлений СПОН у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении (группа №2, n=205) в зависимости от этиологических факторов

Этиологические факторы СПОН	Mod СПОН (n=83)	Sev СПОН (n=122)	p
A (n=15), абс/% A0 (n=190), абс/%	0/0 83/100	15/12 107/88	<0,001
S (n=33), абс/% S0 (n=172), абс/%	2/2 81/98	31/25 95/75	<0,001
Op (n=21), абс/%	5/6	16/13	0,2

Op0 (n=184), абс/%	78/94	106/87	
R (n=141), абс/%	68/81	73/59	<0,001
R0 (n=64), абс/%	15/19	49/41	
Примечание: Mod (moderate) СПОН – умеренные проявления СПОН, Sev (severe) СПОН – тяжелые проявления СПОН, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера А – асфиксия при рождении, А0 – отсутствие асфиксии при рождении; S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса; Op – оперативное вмешательство в раннем неонатальном периоде, Op0 – отсутствие оперативного вмешательства в раннем неонатальном периоде; R – респираторный дистресс синдром; R0 – отсутствие респираторного дистресс синдрома			

Как показано в таблице 54, у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении оперативное вмешательство в раннем неонатальном периоде не имело статистически значимых различий по частоте умеренных и тяжелых проявлений СПОН, асфиксия при рождении и сепсис чаще сопровождались тяжелыми проявлениями СПОН, развитие респираторного дистресс синдрома чаще сопровождалось развитием умеренных проявлений СПОН.

Таблица 55 – Частота умеренных и тяжелых проявлений СПОН у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (группа №3, n=92) в зависимости от этиологических факторов

Группы новорожденных	Mod СПОН (n=34)	Sev СПОН (n=58)	p
A (n=19), абс/%	7/21	12/26	1,0
A0 (n=186), абс/%	27/79	46/74	
S (n=12), абс/%	0/0	12/21	0,003
S0 (n=80), абс/%	34/100	46/	
Op (n=2), абс/%	1/3	1/2	1,0
Op0 (n=203), абс/%	33/97	57/98	
R (n=89), абс/%	34/100	55/95	0,3
R0 (n=3), абс/%	0/0	3/5	
Примечание: Mod (moderate) СПОН – умеренные проявления СПОН, Sev (severe) СПОН – тяжелые проявления СПОН, анализ качественных данных – двухсторонний тест Фишера А – асфиксия при рождении, А0 – отсутствие асфиксии при рождении; S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса; Op – оперативное вмешательство в раннем неонатальном периоде, Op0 – отсутствие оперативного вмешательства в раннем неонатальном периоде; R – респираторный дистресс синдром; R0 – отсутствие респираторного дистресс синдрома			

Как показано в таблице 55, у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении асфиксия, респираторный дистресс синдром, оперативное вмешательство в раннем неонатальном периоде не имели статистически значимых различий по частоте умеренных и тяжелых

проявлений СПОН, сепсис чаще сопровождался тяжелыми проявлениями СПОН.

Для количественной оценки наиболее значимого этиологического фактора, обуславливающего тяжесть СПОН у новорожденных, мы использовали множественную логистическую регрессию. В таблице 56 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 56 – 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 56, 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.

Учитывая высокую частоту тяжелых проявлений СПОН при развитии сепсиса

в раннем неонатальном периоде у включенных в исследование новорожденных, мы оценили состояние системы эритрона на 7-е сутки жизни у новорожденных с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев неонатального сепса в раннем неонатальном периоде.

6.2 Показатели системы эритрона у доношенных новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде

Сравнение уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов, количества гемотрансфузий не выявило статистически значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде среди новорожденных основной группы №1 (доношенные новорожденные с СПОН), $p > 0,3$, тест Манна-Уитни. В таблицах 57, 58, 59, 60 представлены данные об уровне фетального гемоглобина (HbF), эритроцитарных индексах, результаты анализа морфологии эритроцитов с использованием световой иммерсионной микроскопии, данные о кислотной устойчивости эритроцитов, показатели эритроидного кроветворения на 7-е сутки жизни у доношенных новорожденных с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде. Новорожденные, получившие трансфузию эритроцитарной массы в раннем неонатальном периоде ($n=11$), из анализа исключены. В анализе отсутствуют данные на 1 новорожденного, у которого имело место наступление летального исхода до окончания раннего неонатального периода. Новорожденные, включенные в анализ, сопоставимы по сроку гестации, массе тела при рождении, полу, ($p > 0,2$, тест Манна-Уитни, двухсторонний тест Фишера).

Таблица 57 – Уровень фетального гемоглобина, эритроцитарные индексы у доношенных новорожденных с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№1S	№1S0	p
n	26	95	
HbF, %	84 (78-90)	78 (73-84)	0,01
MCV, фл	110 (107-117)	106 (105-112)	0,01
MCH, пг	39 (37-42)	37 (35-38)	0,02
MCHC, г/л	345 (335-346)	346 (336-350)	0,1
RDW, %	17,3 (15,4-19,1)	15,2 (14,5-17,9)	0,02
Примечание: n – количество наблюдений, HbF – фетальный гемоглобин, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание Hb в эритроцитах, MCHC – средняя концентрация Hb в эритроцитах, Фл — фемтолитр (1 фл=1 мкм ³), пг — пикограмм (1 пг=1 ⁻¹² г), RDW – показатель разброса эритроцитов по объему, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ), №1S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №1S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса			

Как показано в таблице 57, уровень HbF, показатели MCV, MCH, RDW выше у новорожденных с сепсисом, различий по показателю MCHC нет. Повышение уровня HbF, как было показано выше, является признаком активации эритроидного кроветворения и компенсаторной реакцией, облегчающей газообмен [T. Dasgupta et al, 2010]. На более значительное ускорение эритропоэза у новорожденных с сепсисом также указывает более выраженный макроцитоз, гиперхромия и увеличение гетерогенности популяций эритроцитов.

Таблица 58 – Анализ морфологии эритроцитов у доношенных новорожденных с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№1S	№1S0	p
n	19	18	
Дискоциты, %	58 (56-62)	67 (58-78)	0,004
ИТ	0,7 (0,6-0,8)	0,5 (0,3-0,7)	0,004
ОИФ Эр, %	28 (25-32)	20 (15-27)	0,04
НИФ Эр, %	15 (11-16)	13 (7-15)	0,01
Примечание: n – количество наблюдений, 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), №1S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №1S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса			

Как показано в таблице 58, количество дискоцитов (эритроцитов с неизменной формой), а также количество эритроцитов как с обратимо

измененной формой, так и необратимо измененной формой ниже, а индекс трансформации эритроцитов выше у новорожденных с сепсисом, что указывает на более выраженные изменения морфологических характеристик эритроцитов, и, следовательно, более значительное нарушение газотранспортной функции эритроцитов.

Таблица 59 – Показатели кислотной устойчивости эритроцитов у доношенных новорожденных с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№1S	№1S0	p
n	16	17	
ОВГ, мин	17,0 (16,0-19,5)	12,5 (11,0-14,0)	0,001
СМСГ, мин	8,5 (7,5-9,0)	6,5 (6,0-7,5)	0,01
УМГ, %	14,7 (13,4-17,2)	15,0 (14,5-19,2)	0,2
ВСЭ, %	6,3 (5,1-9,5)	1,5 (0,3-5,5)	0,01
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), №1S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №1S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса			

Как показано в таблице 59, имеют место статистически значимые различия в показателях кислотной устойчивости эритроцитов у доношенных новорожденных с сепсисом. 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]. Увеличение времени наступления СМСГ свидетельствует об аномальной кислотной стойкости основной массы эритроцитов, изменении физико-химических свойств эритроцитарных мембран и нарушении газотранспортной функции эритроцитов.

Таблица 60 – Показатели эритроидного кроветворения у доношенных новорожденных с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№1S	№1S0	p
n	28	103	
Количество НБ/100 Л	2 (1-4)	1 (0-2)	0,001
n	17	24	

Rt общ, %	5,3 (4,4-6,2)	5,6 (3,8-6,2)	0,4
Rt общ, $\times 10^9/\text{л}$	260 (147-280)	205 (152-287)	0,9
IFR, %	22,6 (21,8-25,9)	21,3 (11,8-22,8)	0,04
RPI	4,4 (2,0-5,3)	3,5 (2,4-4,7)	0,6
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), №1S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №1S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса			

Как показано в таблице 60, у новорожденных в подгруппах различий по общему количеству ретикулоцитов и индексу продукции ретикулоцитов не получено, однако имеют место различия по количеству нормобластов в периферической крови и фракции незрелых ретикулоцитов, что указывает на более напряженное состояние эритроидного кроветворения в раннем неонатальном периоде у доношенных новорожденных с СПОН, развившемся в результате сепсиса.

Таким образом, анализ показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов показал, что у доношенных новорожденных с СПОН, развивающимся на фоне сепсиса, имеют место более значительное нарушение морфофункционального состояния эритроцитов и более выраженная активация эритроидного кроветворения, чем у новорожденных с развитием СПОН в отсутствие неонатального сепсиса.

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

Сравнение уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов, количества гемотрансфузий не выявило статистически значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в

раннем неонатальном периоде среди новорожденных основной группы №2 (недоношенные новорожденные с НМТ при рождении, с СПОН), $p > 0,3$, тест Манна-Уитни. В таблицах 61, 62, 63, 64 представлены данные об уровне фетального гемоглобина (HbF), эритроцитарных индексах, результатах анализа морфологии эритроцитов с использованием световой иммерсионной микроскопии, данные о кислотной устойчивости эритроцитов, показатели эритроидного кроветворения на 7-е сутки жизни у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении, с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде. Новорожденные, получившие трансфузию эритроцитарной массы в раннем неонатальном периоде ($n=17$), из анализа исключены. В анализе отсутствуют данные на 5 новорожденных, у которых имело место наступление летального исхода до окончания раннего неонатального периода. Новорожденные, включенные в анализ, сопоставимы по сроку гестации, массе тела при рождении, полу, ($p > 0,2$, тест Манна-Уитни, двухсторонний тест Фишера).

Таблица 61 – 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	№2S0	p
n	27	156	
HbF, %	97 (94-98)	93 (90-96)	<0,001
MCV, фл	112 (109-114)	110 (106-112)	0,004
MCH, пг	40 (39-41)	39 (36-40)	0,02
MCHC, 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: n – количество наблюдений, HbF – фетальный гемоглобин, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание Hb в эритроцитах, MCHC – средняя концентрация Hb в эритроцитах, Фл — фемптолитр ($1 \text{ фл} = 1 \text{ мкм}^3$), пг — пикограмм ($1 \text{ пг} = 10^{-12} \text{ г}$), RDW – показатель разброса эритроцитов по объему, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ), №2S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №2S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса

Как показано в таблице 61, уровень HbF, показатели MCV, MCH, RDW выше у новорожденных с сепсисом, различий по показателю MCHC нет, Увеличение уровня фетального гемоглобина, показателей, характеризующих макроцитоз, гиперхромия и гетерогенность популяции эритроцитов, свидетельствуют более

значительной напряженности эритропоэза у новорожденных с сепсисом.

Таблица 62 – 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	№2S0	p
n	24	41	
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: n – количество наблюдений, 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), №2S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №2S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса			

Как показано в таблице 62, количество дискоцитов (эритроцитов с неизменной формой), а также количество эритроцитов как с обратимо измененной формой, индекс трансформации эритроцитов 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 63 – 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	№2S0	p
n	23	38	
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), №2S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №2S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса			

Как показано в таблице 63, имеют место статистически значимые различия в

показателях кислотной устойчивости эритроцитов в подгруппах недоношенных новорожденных с НМТ в зависимости от этиологии СПОН. Более высокие значения показателей ОБГ 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 64 – 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, $\times 10^9/\text{л}$	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), №2S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №2S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса			

Как показано в таблице 64, у новорожденных в подгруппах различий по общему количеству ретикулоцитов и индексу продукции ретикулоцитов не получено, однако имеют место различия по количеству нормобластов в периферической крови и фракции незрелых ретикулоцитов, 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 СПОН, НМТ при рождении, развивающимся 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.

6.4 Показатели системы эритрона у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении с синдромом полиорганной недостаточности в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде

Сравнение уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов, количества гемотрансфузий не выявило статистически значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде среди новорожденных основной группы №3 (недоношенные новорожденные с ОНМТ, ЭНМТ при рождении, с СПОН), $p > 0,6$, тест Манна-Уитни. В таблицах 65, 66, 67, 68 представлены данные об уровне фетального гемоглобина (HbF), эритроцитарных индексах, результатах анализа морфологии эритроцитов с использованием световой иммерсионной микроскопии, данные о кислотной устойчивости эритроцитов, показатели эритроидного кроветворения на 7-е сутки жизни у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении, с СПОН в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде. Новорожденные, получившие трансфузию эритроцитарной массы в раннем неонатальном периоде ($n=10$), из анализа исключены. В анализе отсутствуют данные на 1 новорожденного, у которого имело место наступление летального исхода до окончания раннего неонатального периода. Новорожденные, включенные в анализ, сопоставимы по сроку гестации, массе тела при рождении, полу, ($p > 0,2$, тест Манна-Уитни, двухсторонний тест Фишера).

Таблица 65 – Уровень фетального гемоглобина, эритроцитарные индексы у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№3S	№3S0	p
n	10	72	
HbF, %	98 (97-99)	95 (94-98)	0,02
MCV, фл	111 (110-116)	107 (104-112)	0,01

МСН, пг	40 (38-42)	38 (37-39)	0,03
МСНС, г/л	344 (335-348)	445 (334-353)	0,6
RDW, %	19,7 (18,3-25,3)	14,9 (13,0-19,3)	0,001
Примечание: n – количество наблюдений, HbF – фетальный гемоглобин, MCV – средний объем эритроцитов, МСН – среднее содержание Hb в эритроцитах, МСНС – средняя концентрация Hb в эритроцитах, Фл — фемптолитр (1 фл=1 мкм ³), пг — пикограмм (1 пг=1 ⁻¹² г), RDW – показатель разброса эритроцитов по объему, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ), №3S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №3S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса			

Как показано в таблице 65, уровень HbF, показатели MCV, МСН, RDW выше у новорожденных с сепсисом, различий по показателю МСНС нет. Увеличение уровня фетального гемоглобина, показателей, характеризующих макроцитоз, гиперхромия и гетерогенность популяции эритроцитов, свидетельствуют более значительной напряженности эритропоэза у новорожденных с сепсисом.

Таблица 66 – Анализ морфологии эритроцитов у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№3S	№3S0	p
n	12	18	
Дискоциты, %	54 (44-60)	66(56-72)	0,01
ИТ	0,9 (0,6-1,3)	0,5 (0,4-0,8)	0,01
ОИФ Эр, %	30 (23-33)	22 (14-25)	0,01
НИФ Эр, %	19 (15-22)	15 (11-19)	0,2
Примечание: n – количество наблюдений, 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), №3S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №3S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса			

Как показано в таблице 66, количество дискоцитов (эритроцитов с неизменной формой), а также количество эритроцитов с обратимо измененной формой, индекс трансформации эритроцитов выше в подгруппе 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 67 – Показатели кислотной устойчивости эритроцитов у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№3S	№3S0	p
n	12	22	
ОВГ, мин	19,5 (16,0-20,0)	14,0 (12,5-16,0)	0,02
СМСГ, мин	7,5 (7,0-8,0)	8,0 (7,5-8,0)	0,1
УМГ, %	15,2 (12,4-16,5)	16,9 (14,6-20,7)	0,1
ВСЭ, %	15,7 (7,6-18,7)	7,2 (6,4-9,5)	0,04
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), №3S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №3S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса			

Как показано в таблице 67, имеют место статистически значимые различия в показателях кислотной устойчивости эритроцитов в подгруппах недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ в зависимости от этиологии СПОН. 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]. Различий по показателям СМСГ и УМГ в подгруппах не получено, то есть по уровню изменений физико-химических свойств эритроцитарных мембран основной массы эритроцитов, циркулирующих в периферической крови, подгруппы новорожденных сопоставимы.

Таблица 68 – Показатели эритроидного кроветворения у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в раннем неонатальном периоде, 7-е сутки жизни

Показатели	№3S	№3S0	p
n	12	79	
Количество НБ/100 Л	3 (2-9)	2 (1-4)	0,03
n	12	22	
Rt общ, %	4,2 (3,6-7,0)	5,0 (2,6-6,9)	0,9
Rt общ, $\times 10^9$ /л	152 (95-246)	184 (98-292)	0,8
IFR, %	29,4 (24,6-39,2)	19,2 (16,3-24,8)	0,004
RPI	1,7 (1,0-4,2)	2,2 (1,1-5,2)	0,7
Примечание: НБ/100 Л – количество нормобластов в периферической крови на 100			

лейкоцитов, Rt – ретикулоциты, IFR – фракция незрелых ретикулоцитов, PRI – индекс продукции ретикулоцитов, анализ количественных данных – тест Манна-Уитни, данные в формате Me(UQ-LQ), №3S – диагностические критерии сепсиса присутствуют, №3S0 – нет диагностических критериев неонатального сепсиса

Как показано в таблице 68, у новорожденных в подгруппах различий по общему количеству ретикулоцитов и индексу продукции ретикулоцитов не получено, имеют место различия по количеству нормобластов в периферической крови и фракции незрелых ретикулоцитов, что указывает на более напряженное состояние эритроидного кроветворения в раннем неонатальном периоде у новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ и сепсисом.

Таким образом, анализ показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов показал, что у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении, развивающимся в результате сепсиса, имеет место более значительное нарушение морфофункционального состояния эритроцитов и более выраженная активация эритроидного кроветворения, чем у новорожденных с развитием СПОН в отсутствие сепсиса.

Глава 7. ИНФОРМАТИВНОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОВОКУПНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ КРИТЕРИЕВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

7.1 Прогностическая значимость срока гестации, массы тела при рождении, оценки по шкалам Апгар, SNAPPE II, в отношении риска развития СПОН у новорожденных

Как было показано выше, развитие СПОН в раннем неонатальном периоде имело место у 429 (88,4%) новорожденных, поступивших за время проведения исследования в ОРИИТ ЧОДКБ, в то время как у 56 (11,6%) новорожденных дисфункция системы органов дыхания, являвшаяся показанием для поступления в ОРИИТ, на фоне проводимого лечения была купирована, развития СПОН не произошло. У 81 (18,9%) новорожденных, у которых в раннем неонатальном периоде имело место развитие СПОН, впоследствии наступил летальный исход. В нашем исследовании мы показали, что развитие СПОН у новорожденных сопровождалось нарушением морфофункционального состояния эритроцитов и изменениями в регуляции эритроидного кроветворения на фоне высокого уровня продуктов ПОЛ в плазме крови и клинических признаков активации системного воспалительного ответа. Оценить факторы риска развития СПОН у новорожденных, в том числе прогностическую ценность оценки по шкалам Апгар и SNAPPE II в отношении риска развития СПОН у новорожденных стало одной из задач нашего исследования. В качестве факторов, оказывающих влияние на риск развития СПОН у новорожденных, мы рассмотрели гестационный возраст, массу тела при рождении, оценку по шкале Апгар на 1 минуте, оценку по шкале Апгар на 5 минуте, оценку по шкале SNAPPE II (см. табл. 1, гл. 1, п. 1.1), которая проводилась в первые 12 часов с момента поступления новорожденных в ОРИИТ

ЧОДКБ. На рисунках 35-39 и в таблице 69 представлены результаты ROC-анализа по вышеуказанным факторам.

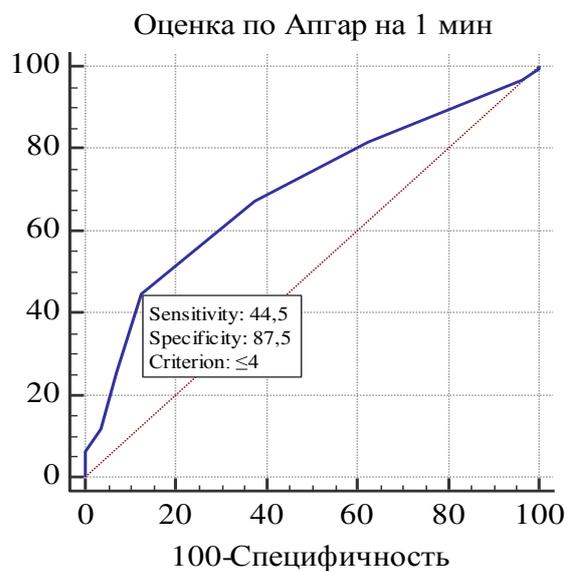


Рисунок 35 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале Апгар на 1 минуте после рождения как фактора риска СПОН (Sensitivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,693, (95% ДИ 0,702-0,782), $p < 0,001$).

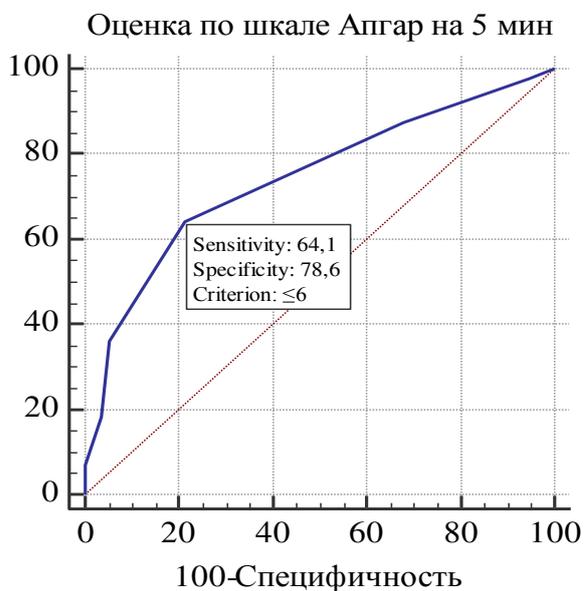


Рисунок 36 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале Апгар на 5 минуте после рождения как фактора риска СПОН (Sensitivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,744, (95% ДИ 0,650-0,734), $p < 0,001$).

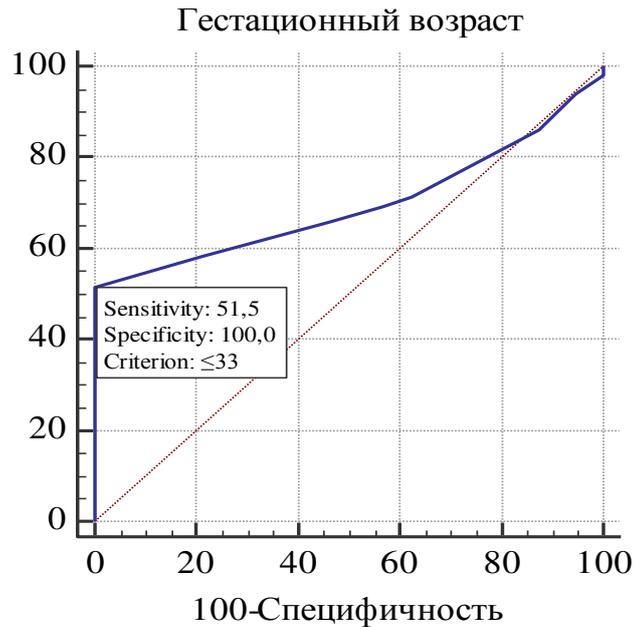


Рисунок 37 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки гестационного возраста как фактора риска СПОН (Sensitivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,696 (95% ДИ 0,653-0,737), $p < 0,001$).

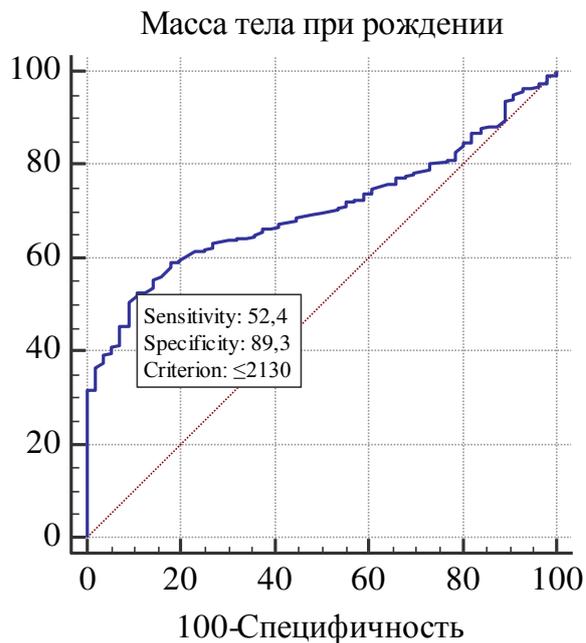


Рисунок 38 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки гестационного возраста как фактора риска СПОН (Sensitivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,703, (95% ДИ 0,660-0,743), $p < 0,001$).

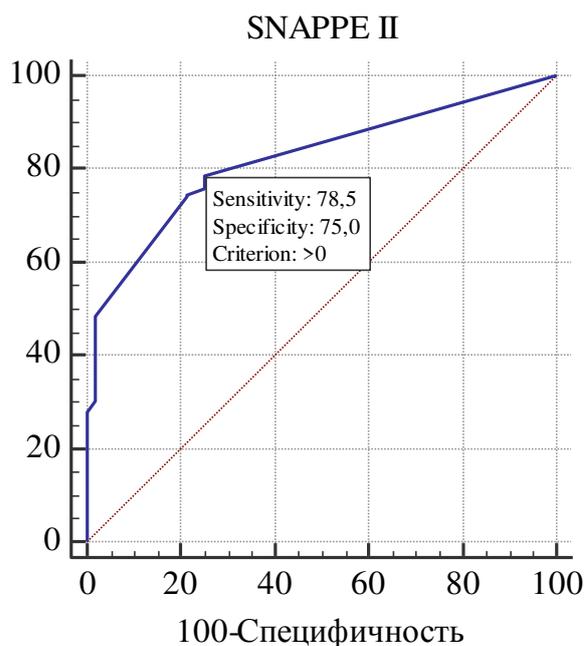


Рисунок 39 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по SNAPPE II в первые 12 часов с момента поступления в ОРИТ как фактора риска СПОН (Sensitivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,822, (95% ДИ 0,785-0,85), $p < 0,001$).

Таблица 69 – Результаты ROC-анализа по факторам риска развития СПОН у новорожденных

Фактор	Пороговое значение	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ
Гестационный возраст, нед	≤ 33	51,5%	100%	0,696	0,653-0,737
Масса тела при рождении, г	≤ 2130	52,4	89,3	0,703	0,660-0,743
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	≤ 4	44,5%	87,5%	0,693	0,650-0,734
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	≤ 6	64,1%	78,6%	0,744	0,702-0,782
Шкала SNAPPE II, баллы	> 0	78,5%	75%	0,822	0,785-0,855

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC

Как показано в таблице 69 и на рисунках 35-39, среднее качество диагностического теста (AUC в пределах 0,6-0,7) в отношении риска развития СПОН у новорожденных показала оценка по шкале Апгар на первой минуте 4 и менее баллов, срок гестации 33 и менее недели. Хорошее качество диагностического теста (AUC в пределах 0,7-0,8) показала оценка по шкале Апгар

6 и менее баллов на 5 минуте, масса тела при рождении 2130 г и менее. Оценка по шкале SNAPPE II в первые 12 часов с момента поступления более 0 баллов показала очень хорошее качество диагностического теста (AUC в пределах 0,8-0,9). Таким образом, оценка по шкале SNAPPE II показала наилучший результат в отношении прогнозирования риска развития СПОН у новорожденных – попарное сравнение ROC-кривых выявило статистически значимые различия ($p < 0,001$) положительной оценки по шкале SNAPPE II от рассчитанных пороговых значений срока гестации, массы тела при рождении, оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте (рисунок 40).

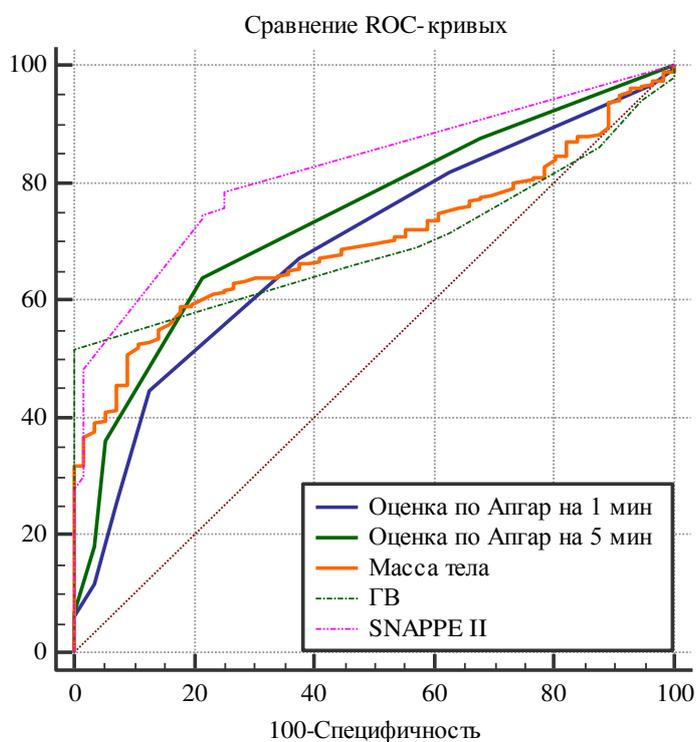


Рисунок 40 – Сравнение ROC-кривых, отражающих прогностическую значимость оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте после рождения, срока гестации, массы тела при рождении, оценки по шкале SNAPPE II как факторов риска развития СПОН у новорожденных.

Следует отметить, что оценка по шкале SNAPPE II требует измерения у новорожденного артериального давления, кислотно-основного баланса, почасового диуреза, в то время как оценка по шкале Апгар на 5 минуте 6 и менее баллов, масса тела при рождении 2130 г и менее позволяет оценить риск развития

СПОН у новорожденного с хорошим качеством диагностического теста и организовать в раннем неонатальном периоде мониторинг витальных функций, с целью как можно более ранней диагностики и своевременной терапии СПОН.

7.2 Прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска летального исхода и выделения умеренных и тяжелых проявлений СПОН у новорожденных

Как было показано выше, количественная оценка тяжести органических дисфункций с использованием шкал позволила выделять умеренные и тяжелые проявления СПОН. Наличие умеренных проявлений СПОН у пациентов значимо увеличивало их пребывание в отделении реанимации, и в целом, в стационаре, по сравнению с пациентами, у которых проявления СПОН отсутствовали [P.S. Barie PS et al, 1994; 1996; J.L. Vincent et al, 2003; J.C. Marshall 2008]. Тяжелые проявления СПОН у детей характеризовались значительно более высокими показателями летальности, чем умеренные проявления СПОН [S. Leteurte et al., 1999, 2010]. На рисунках 41-45 и в таблице 70 представлены результаты ROC-анализа, отражающие прогностическую значимость оценки по шкалам SNAPPE II (n=429), CRIB II (n=190), в первые 12 часов с момента поступления новорожденного в ОРИТ и прогностическую значимость максимальной оценки по шкале NEOMOD (n=429) в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН.

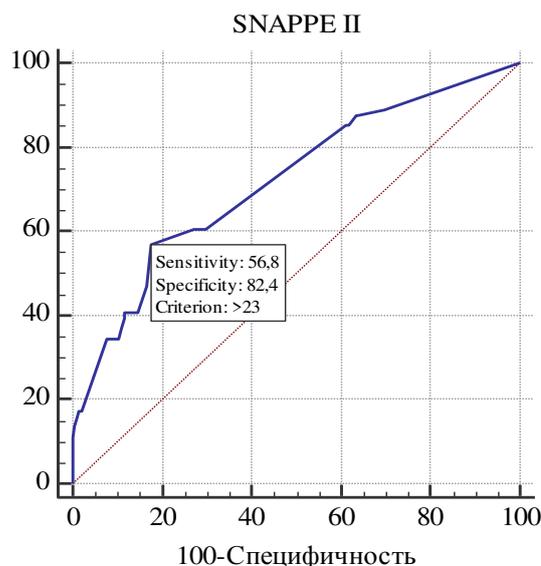


Рисунок 41 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале SNAPPE II в первые 12 часов с момента поступления новорожденного с СПОН в ОРИТ в отношении риска летального исхода. Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,719, (95% ДИ 0,676-0,758), $p < 0,001$.

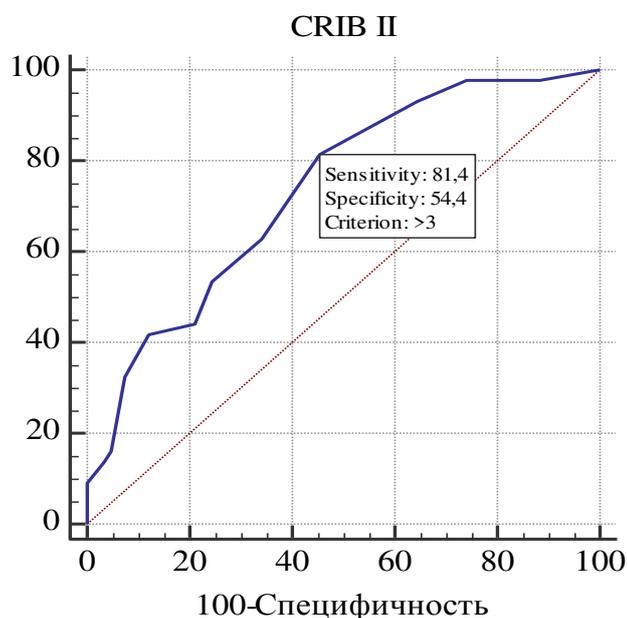


Рисунок 42 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале CRIB II в первые 12 часов с момента поступления новорожденного с СПОН в ОРИТ в отношении риска летального исхода. Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,735, (95% ДИ 0,666-0,796), $p < 0,001$.

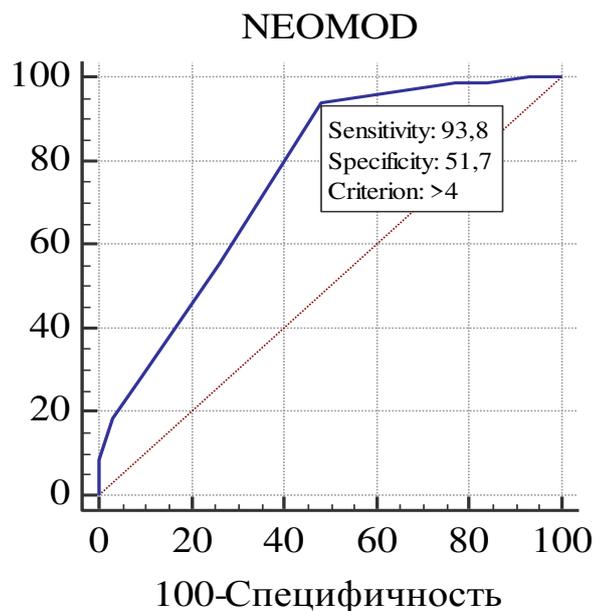


Рисунок 43 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода среди включенных в исследование новорожденных с СПОН. Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,760, (95% ДИ 0,719-0,797), $p < 0,001$.

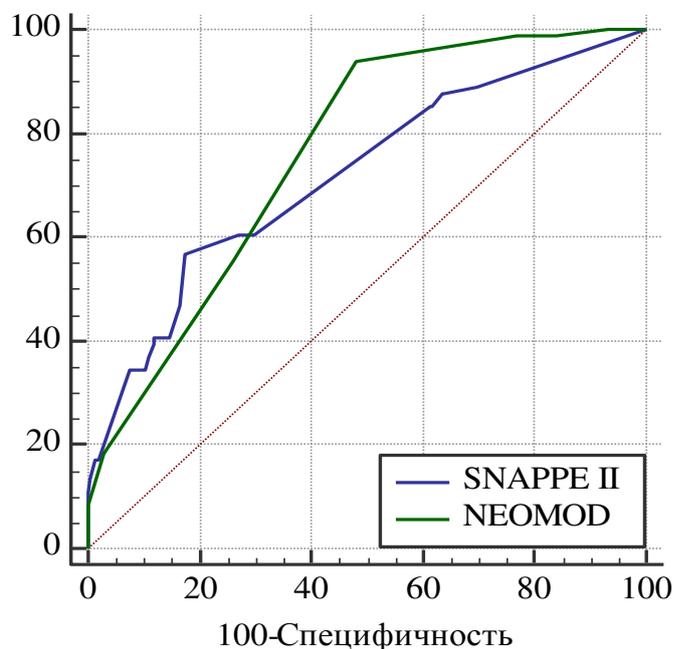


Рисунок 44 – Сравнение ROC-кривых, отражающих прогностическую значимость оценки по шкалам SNAPPE II, NEOMOD в отношении риска летального исхода среди новорожденных с СПОН ($n=429$), $p=0,09$.

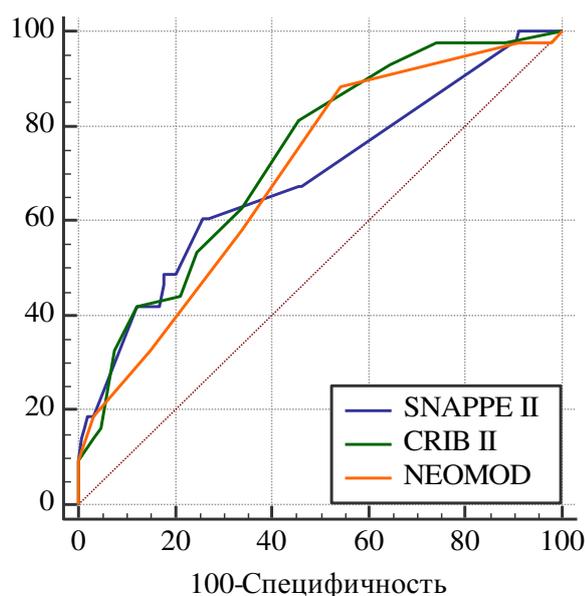


Рисунок 45 – Сравнение ROC-кривых, отражающих прогностическую значимость оценки по шкалам SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска летального исхода среди новорожденных с СПОН сроком гестации менее 33 недель (n=190), $p > 0,2$ при попарном сравнении кривых.

Таблица 70 – Данные ROC-анализа, отражающие прогностическую ценность оценки по шкалам SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН

Показатель	Cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ
Оценка по шкале SNAPPE II в первые 12 часов с момента поступления новорожденного в ОРИИТ (n=429)	>23	56,8%	82,4%	0,719	0,676-0,758
Оценка по шкале CRIB II в первые 12 часов с момента поступления новорожденного в ОРИИТ (n=190)	>3	81,4%	54,4%	0,735	0,666-0,796
Максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде (n=429)	>4	93,8%	51,7%	0,760	0,719-0,797

Примечание: Cut off – пороговое значение, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC

Как показано на рисунках 41-45 и в таблице 70, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 и более баллов обладала более высоким значением AUC и показателем чувствительности в сравнении оценкой по шкале SNAPPE II более 23 баллов и оценкой по шкале CRIB II более 3 баллов. Попарное сравнение ROC-кривых, отражающих прогностическую значимость оценки по вышеперечисленным шкалам, не выявило статистически значимых различий, однако, учитывая, что при оценке риска летального исхода высокая чувствительность диагностического теста позволяет учитывать максимальное количество случаев высокого риска летального исхода у новорожденного, максимальная оценка по шкале NEOMOD для выделения умеренных и тяжелых проявлений СПОН и оценки риска летального исхода является более предпочтительной.

Только у 2 (0,6%) из 348 новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций в динамике и выписанных под наблюдение участкового педиатра по месту жительства, в позднем неонатальном периоде имело место превышение максимальной в раннем неонатальном периоде оценки по шкале NEOMOD – у одного доношенного новорожденного (группа №1) с выявленным в позднем неонатальном периоде ВПР ЖКТ (частичная атрезия тонкого кишечника) и проведенным оперативным вмешательством, и у одного недоношенного новорожденного с НМТ при рождении (группа №2) с развитием сепсиса в позднем неонатальном периоде. У остальных 346 новорожденных максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде была максимальной за весь период наблюдения.

На рисунках 46-48 и в таблице 71 представлены результаты ROC-анализа, отражающие прогностическую значимость максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода у включенных в исследование новорожденных вне зависимости от срока гестации, и в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении.

Доношенные новорожденные с СПОН

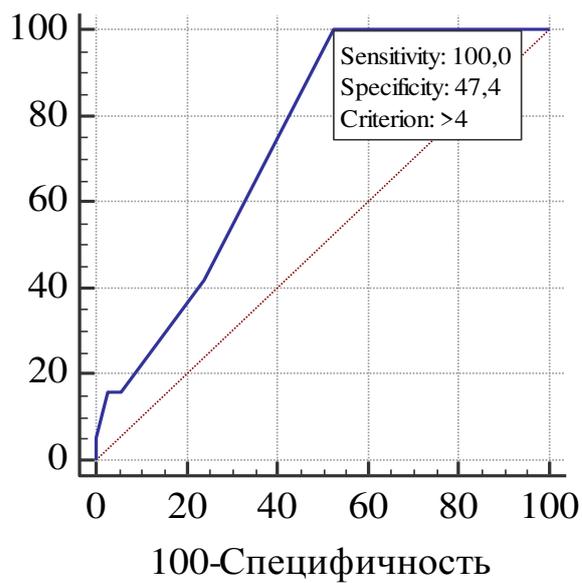


Рисунок 46 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода среди доношенных новорожденных с СПОН (n=132), Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,737, (95% ДИ 0,761-0,804), $p < 0,001$.

Новорожденные с СПОН, НМТ

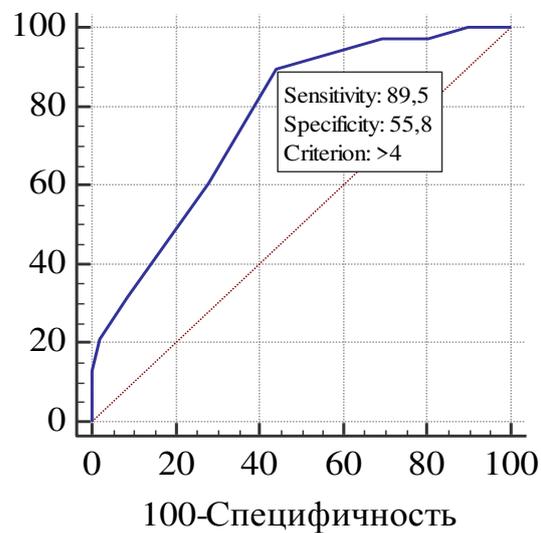


Рисунок 47 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода среди недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении (n=205), Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,769, (95% ДИ 0,710-0,821), $p < 0,001$.

Новорожденные с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ

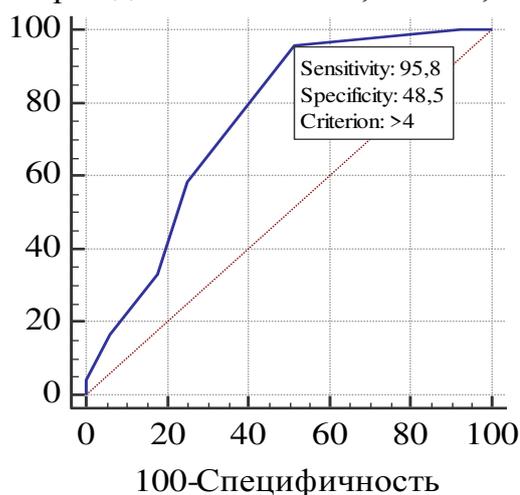


Рисунок 48 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода среди недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении (n=92), Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,750, (95% ДИ 0,649-0,834), $p < 0,001$.

Таблица 71 – Данные ROC-анализа, отражающие прогностическую ценность максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН

Фактор	Пороговое значение	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ
Новорожденные с СПОН (n=429)	>4	93,8%	51,7%	0,760	0,719-0,797
Доношенные новорожденные с СПОН (n=132)	>4	100,0%	47,4%	0,737	0,761-0,804
Недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении (n=205)	>4	89,5%	55,8%	0,769	0,710-0,821
Недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении (n=92)	>4	95,8%	48,5%	0,750	0,649-0,834

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC

Как показано на рисунках 46-48 и в таблице 71, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде предсказывала риск наступления летального исхода у новорожденных с СПОН как вне зависимости от срока гестации и массы тела при рождении, так и в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении с высокой чувствительностью и хорошим качеством диагностического теста (показатель AUC 0,7-0,8), то есть у новорожденных с СПОН, с оценкой по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 и более вероятность летального исхода была значительно выше, чем у новорожденных с оценкой по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 4 и менее баллов. Среди включенных в исследование новорожденных с СПОН (n=429) летальный исход имел место у 77 (95,1%) новорожденных с максимальной оценкой по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 и более баллов, и у 4 (4,9%) новорожденных с максимальной оценкой по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 4 и менее баллов ($p < 0,001$, двухсторонний тест Фишера).

Таким образом, учитывая значительно более высокие показатели летальности у новорожденных с максимальной оценкой по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 и более баллов, данное пороговое значение было предложено нами для выделения умеренных и тяжелых проявлений СПОН у новорожденных. Умеренными проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде считали максимальную оценку по шкале NEOMOD 4 и менее баллов, тяжелыми проявлениями СПОН – максимальную оценку по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 и более баллов.

Расчет абсолютного риска летального исхода (АР) у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН (оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 и более баллов) и у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН (оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 4 и менее баллов), расчет отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) летального исхода проведен по следующим формулам [О.Ю. Реброва, 2002]:

$AP_{\text{тяж. СПОН}} = A / (A + B)$, где

$AP_{\text{тяж. СПОН}}$ — абсолютный риск летального исхода у новорожденных с тяжелыми

проявлениями СПОН, А — количество умерших новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН, В — количество выживших новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН;

$AP_{\text{умер. СПОН}} = C / (C + D)$, где

$AP_{\text{умер. СПОН}}$ — абсолютный риск летального исхода у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН, С — количество умерших новорожденных с умеренными проявлениями СПОН, D — количество выживших новорожденных с умеренными проявлениями СПОН;

$OR = AP_{\text{тяж. СПОН}} / AP_{\text{умер. СПОН}}$;

$ОШ = (A/B) / (C/D)$.

AP летального исхода у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде составил 28%, а для новорожденных с умеренными проявлениями СПОН — 2 %, $OR=14$, $ОШ=17$, то есть риск летального исхода для новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН (оценка по шкале NEOMOD 5 и более баллов) в раннем неонатальном периоде в 14 раз выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН, шансов наступления летального исхода у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде в 17 раз больше чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН.

Таким образом, анализ представленных данных свидетельствует о целесообразности выделения тяжелых и умеренных проявлений СПОН у новорожденных.

7.3 Прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска развития тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных

Как было показано выше, поражение ЦНС тяжелой степени имело место у 49 (14,1%) из 348 новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций, в том числе у доношенных новорожденных в 5 (4,4%) случаев, у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в 25 (15,5%) случаев, у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в 19 случаях (27,9%) случаев.

Частота бронхолегочной дисплазии (БЛД) среди новорожденных с исчезновением органических дисфункций имела место в 89 (25,6%) из 348 с СПОН с исчезновением органических дисфункций, в том числе у доношенных новорожденных в 9 (7,9%) случаев, у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в 39 (23,4%) случаев, у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в 41 случаях (60,3%) случаев.

Среди недоношенных новорожденных с СПОН ретинопатия имела место в 132 (56,2,4%) случаев из 235 новорожденных с исчезновением органических дисфункций, в том числе у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в 74 (44,3%) случаев, у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в 58 случаях (85,3%) случаев, прогрессирование ретинопатии до III стадии имело место в 8 (4,8%) случаях недоношенных новорожденных с НМТ при рождении и в 12 (17,6 %) случаях недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

Частота тяжелого поражения ЦНС, БЛД, ретинопатии у новорожденных СПОН, исчезновением органических дисфункций увеличивалась со снижением срока гестации и массы тела при рождении. Возможность прогнозирования тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии, ретинопатии в раннем неонатальном периоде с использованием шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD позволит

разработать мероприятия по снижению частоты тяжелого поражения ЦНС, БЛД, ретинопатии у новорожденных.

На рисунках 49-53 и в таблице 72 представлена прогностическая значимость оценки по шкалам CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в отношении тяжелого поражения ЦНС у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций.

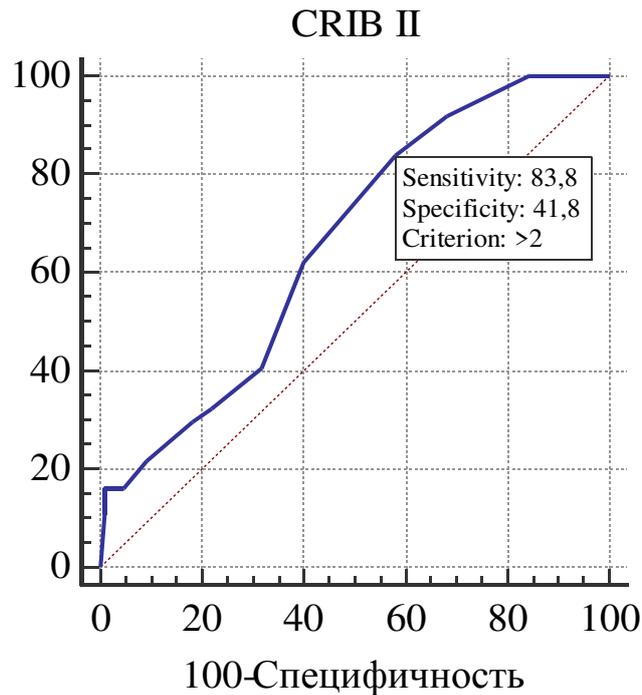


Рисунок 49 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале CRIB II в отношении тяжелого поражения ЦНС у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций со сроком гестации менее 33 недель (n=147). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,660 (95% ДИ 0,578-0,736), p<0,001.

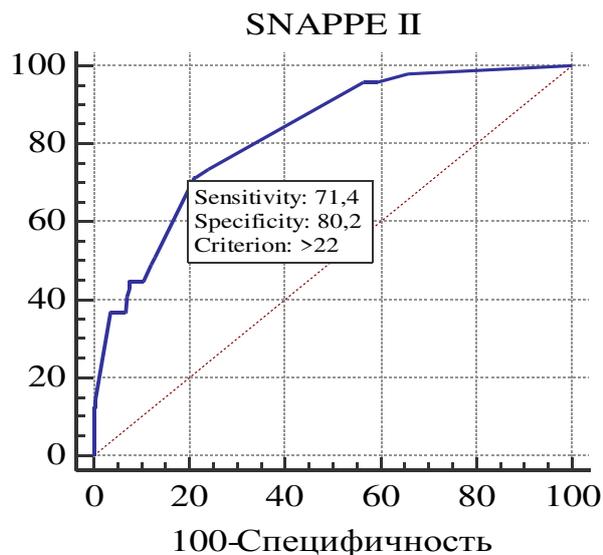


Рисунок 50 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале SNAPPE II в отношении тяжелого поражения ЦНС у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций (n=348). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,823 (95% ДИ 0,782-0,859), $p < 0,001$.

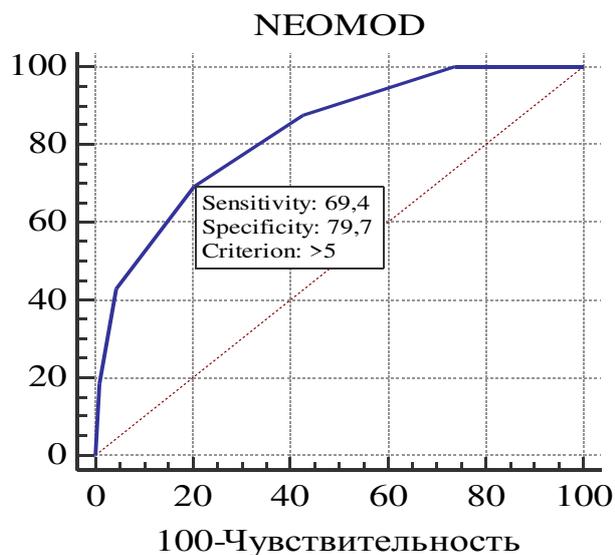


Рисунок 51 – ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале NEOMOD в отношении тяжелого поражения ЦНС у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций (n=348). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,830 (95% ДИ 0,790-0,866), $p < 0,0001$.

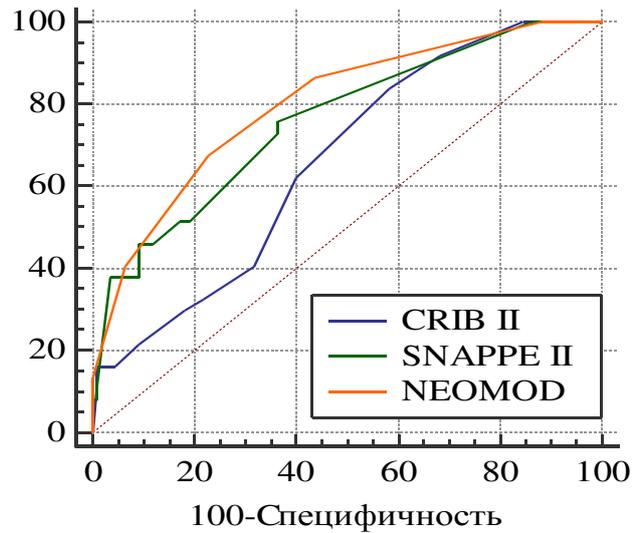


Рисунок 52 – Сравнение ROC-кривых, отражающих прогностическую значимость оценки по шкалам CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в отношении тяжелого поражения ЦНС у новорожденных с СПОН со сроком гестации менее 33 недель с исчезновением органических дисфункций (n=147). Сравнение CRIBII и SNAPPE (p=0,07), CRIB II и NEOMOD (p=0,006), SNAPPE II и NEOMOD (p=0,2).

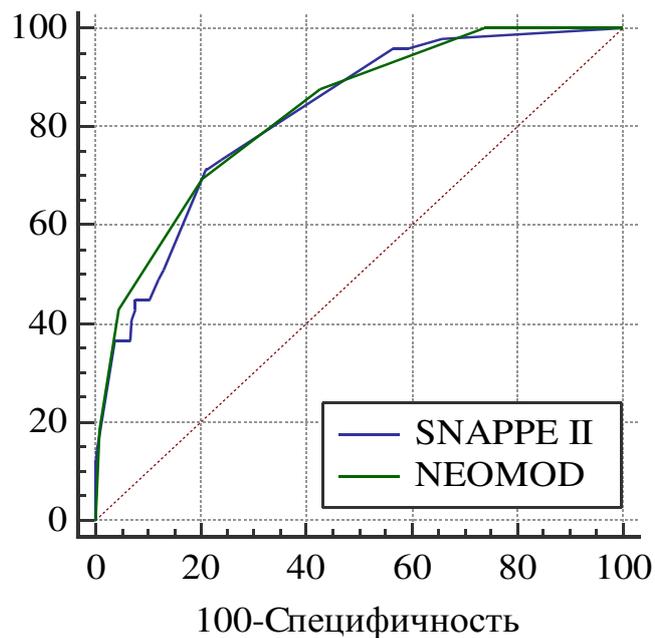


Рисунок 53 – Сравнение ROC-кривых, отражающих прогностическую значимость оценки по шкалам SNAPPE II и NEOMOD в отношении тяжелого поражения ЦНС у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций (n=348), p=0,7.

Таблица 72 — Прогностическая значимость оценки по шкалам CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в отношении развития тяжелого поражения ЦНС у новорожденных с исчезновением органических дисфункций

Шкала	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ
CRIB II (n=147), ГВ<33 недель	>2	83,8	41,8	0,660	0,578-0,736
SNAPPE II (n=147), ГВ<33 недель	>18	73,7	64,0	0,751	0,673-0,818
NEOMOD (n=147), ГВ<33 недель	>5	76,4	72,7	0,800	0,726-0,862
SNAPPE II (n=348)	>22	71,4	80,2	0,823	0,782-0,859
NEOMOD (n=348)	>5	69,4	79,7	0,830	0,790-0,866
Примечание: cut off - пороговое значение, ГВ — гестационный возраст, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC					

Как показано на рисунках 49-53 и в таблице 72, оценка по шкалам CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в раннем неонатальном периоде обладают определенной прогностической значимостью в отношении тяжелого поражения ЦНС у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций. Следует отметить, что несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отношении прогностической ценности шкал SNAPPE II и NEOMOD в отношении прогноза тяжелого поражения ЦНС как у новорожденных со сроком гестации 32 недели и менее, так и вне зависимости от срока гестации, шкала NEOMOD показала наилучший результат.

На рисунках 54-58 и в таблице 73 представлена прогностическая значимость оценки по шкалам CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в отношении развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций.

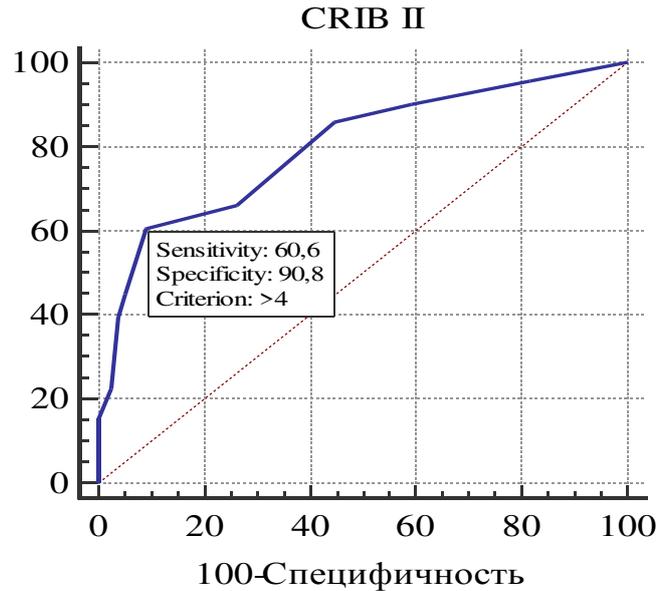


Рисунок 54 — ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале CRIB II в отношении развития БЛД у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций со сроком гестации менее 33 недель (n=147). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,800 (95% ДИ 0,726-0,861), $p < 0,0001$.

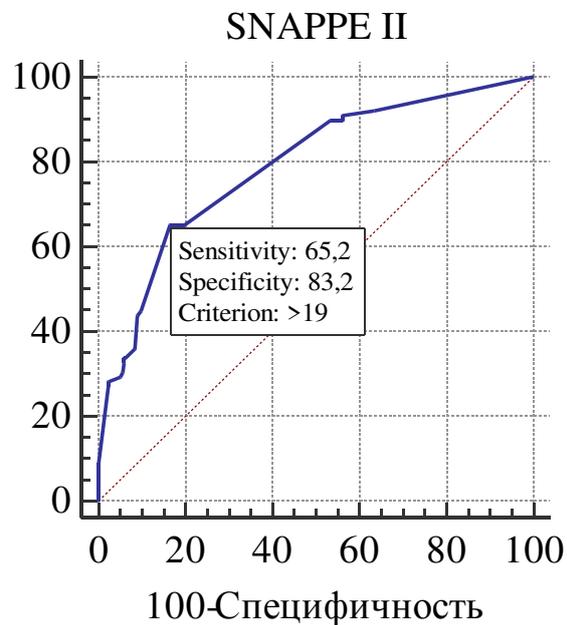


Рисунок 55 — ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале SNAPPE II в отношении развития БЛД у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций (n=348). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,791 (95% ДИ 0,748-0,829), $p < 0,0001$.

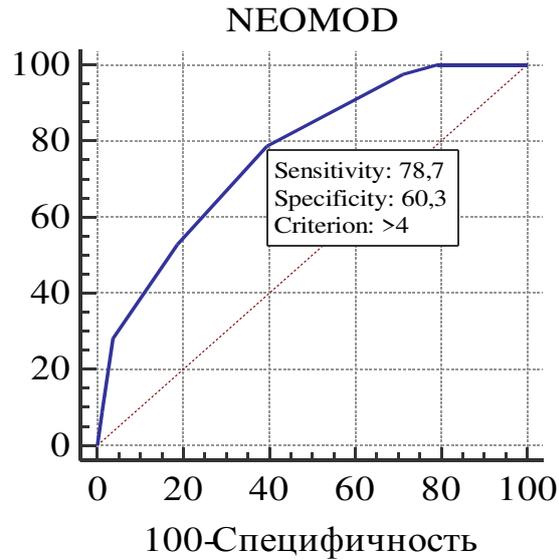


Рисунок 56 — ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале NEOMOD в отношении развития БЛД у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций (n=348). Sensitivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,769 (95% ДИ 0,724-0,809), $p < 0,0001$.

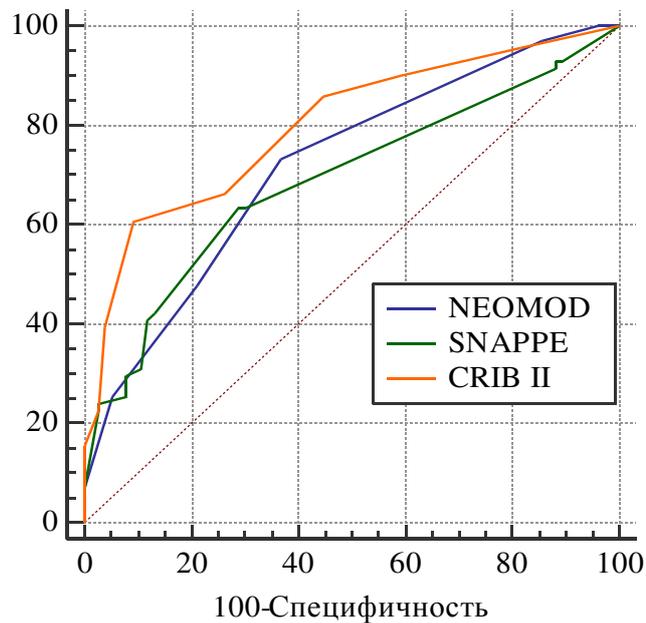


Рисунок 57 — Сравнение ROC-кривых, отражающих прогностическую значимость оценки по шкалам CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в отношении развития БЛД у новорожденных с СПОН со сроком гестации менее 33 недель с исчезновением органических дисфункций (n=147). Сравнение CRIB II и SNAPPE II ($p=0,04$), CRIB II и NEOMOD ($p=0,1$), SNAPPE II и NEOMOD ($p=0,5$).

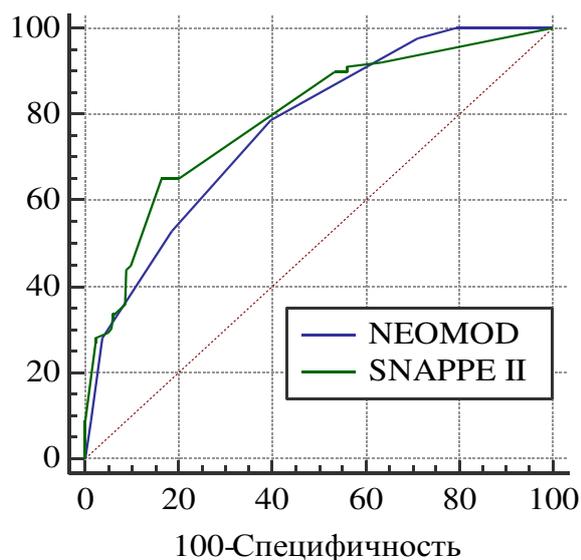


Рисунок 58 — Сравнение ROC-кривых, отражающих прогностическую значимость оценки по шкалам SNAPPE II и NEOMOD в отношении развития БЛД у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций (n=348), p=0,4.

Таблица 73 — Прогностическая значимость оценки по шкалам CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в отношении развития БЛД у новорожденных с исчезновением органических дисфункций

Шкала	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ
CRIB II (n=147), ГВ<33 недель	>4	60,6	90,8	0,800	0,726-0,821
SNAPPE II (n=147), ГВ<33 недель	>19	65,2	71,1	0,698	0,621-0,767
NEOMOD (n=147), ГВ<33 недель	>4	78,7	63,2	0,750	0,677-0,814
SNAPPE II (n=348)	>19	65,2	83,2	0,791	0,748-0,829
NEOMOD (n=348)	>4	78,7	60,3	0,769	0,724-0,809

Примечание: cut off - пороговое значение, ГВ — гестационный возраст, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC

Как показано на рисунках 54-58 и в таблице 73, наилучшим образом в раннем неонатальном периоде риск развития БЛД у новорожденных со сроком гестации менее 33 недель прогнозирует шкала CRIB II, однако статистически значимых различий по уровню прогностической значимости со шкалой NEOMOD шкала CRIB II не имеет. Риск развития БЛД у новорожденных вне зависимости от срока гестации шкалы NEOMOD и SNAPPE II предсказывают с сопоставимым

уровнем прогностической значимости.

В таблице 74 и на рисунках 59-63 и представлена прогностическая значимость оценки по шкалам CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в отношении риска прогрессирования ретинопатии до III стадии у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций.

Таблица 74 — Прогностическая значимость оценки по шкалам CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в отношении ретинопатии до III стадии у новорожденных с исчезновением органических дисфункций

Шкала	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ
CRIB II (n=147), ГВ<33 недель	>4	77,8	72,1	0,827	0,756-0,885
SNAPPE II (n=147), ГВ<33 недель	>18	94,4	61,2	0,832	0,761-0,888
NEOMOD (n=147), ГВ<33 недель	>6	88,9	95,3	0,957	0,910-0,984
SNAPPE II (n=235) ГВ<37 недель	>18	90,0	66,0	0,829	0,775-0,875
NEOMOD (n=235) ГВ<37 недель	>6	85,0	94,4	0,921	0,879-0,952

Примечание: cut off - пороговое значение, ГВ — гестационный возраст, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC

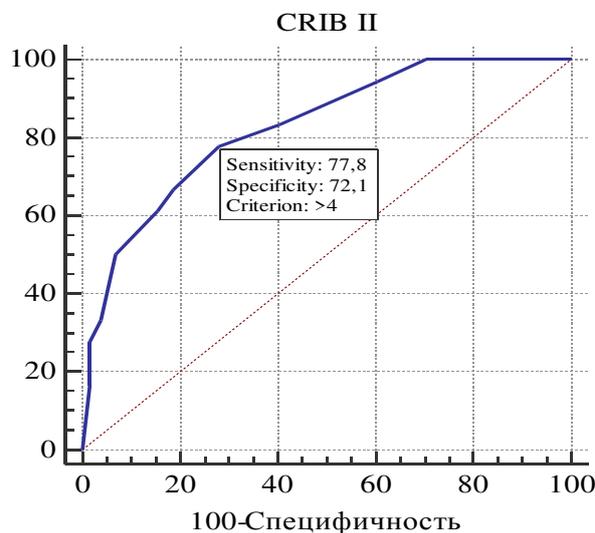


Рисунок 59 — ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале CRIB II в отношении риска прогрессирования ретинопатии до III стадии у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций с ГВ менее 33 недель (n=147). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,827 (95% ДИ 0,756-0,885), p<0,0001.

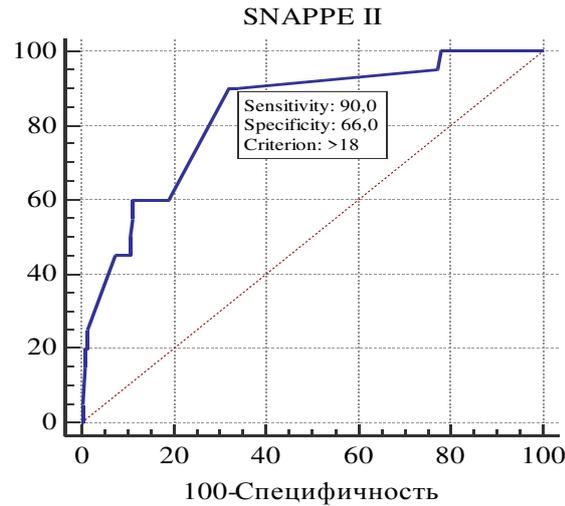


Рисунок 60 — ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале SNAPPE II в отношении риска прогрессирования ретинопатии до III стадии у недоношенных новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций (n=235). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,829 (95% ДИ 0,775-0,875), $p < 0,0001$.

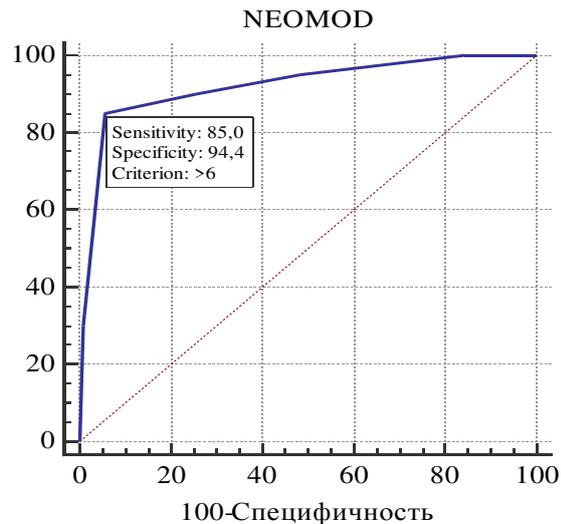


Рисунок 61 — ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале NEOMOD в отношении риска прогрессирования ретинопатии до III стадии у недоношенных новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций (n=235). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,921 (95% ДИ 0,879-0,952), $p < 0,0001$.

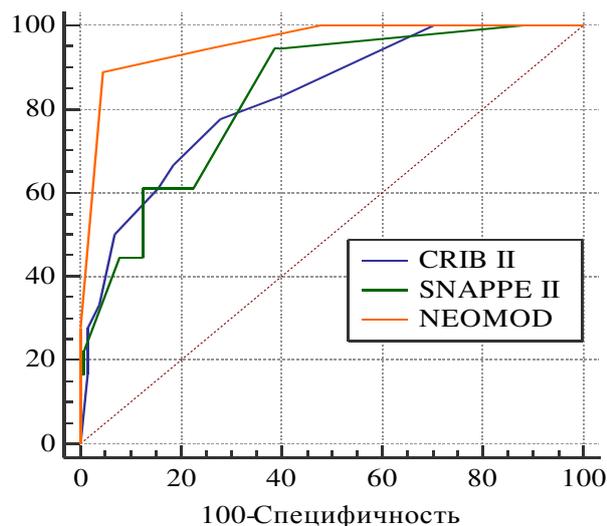


Рисунок 62 — Сравнение ROC-кривых, отражающих прогностическую значимость оценки по шкалам CRIB II, SNAPPE II, NEOMOD в отношении прогрессирования ретинопатии до III стадии у новорожденных с СПОН со сроком гестации менее 33 недель с исчезновением органичных дисфункций (n=147). Сравнение CRIB II и SNAPPE II ($p=0,9$), CRIB II и NEOMOD ($p=0,003$), SNAPPE II и NEOMOD ($p=0,0002$).

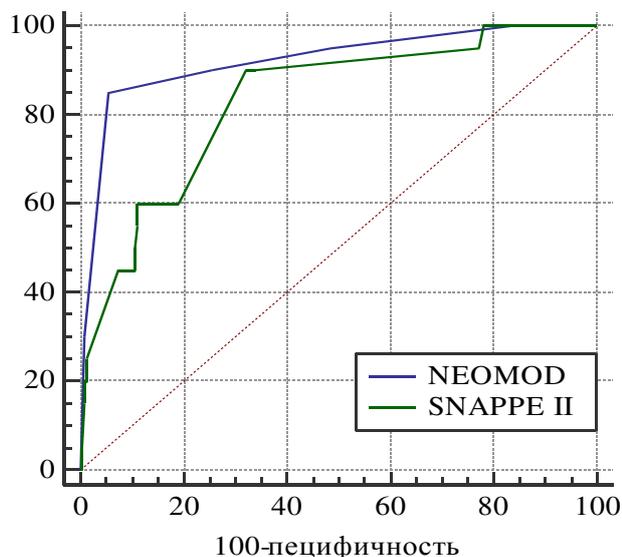


Рисунок 63 — Сравнение ROC-кривых, отражающих прогностическую значимость оценки по шкалам SNAPPE II и NEOMOD в отношении прогрессирования ретинопатии до III стадии у недоношенных новорожденных с СПОН с исчезновением органичных дисфункций (n=235), $p=0,0001$.

Как показано в таблице 74 и на рисунках 59-63, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде наилучшим образом прогнозировала вероятность прогрессирования ретинопатии в первые месяцы

жизни до III стадии у недоношенных детей с СПОН с исчезновением органических дисфункций.

Таким образом, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде наилучшим образом в сравнении оценкой по шкале CRIB II и оценкой по шкале SNAPPE II в первые 12 часов с момента поступления в ОРИТ у недоношенных новорожденных с СПОН, с исчезновением органических дисфункций прогнозировала прогрессирование ретинопатии до III стадии (различия статистически значимы), формирование тяжелого поражения ЦНС у новорожденных вне зависимости от срока гестации (различия статистически не значимы), уровень прогностической значимости шкалы NEOMOD при прогнозировании риска развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных вне зависимости от срока гестации не имел статистически значимых различий в сравнении с оценкой по шкале CRIB II и SNAPPE II.

7.4 Прогностическая значимость совокупности клинических и лабораторных критериев, показателей системы эритрона в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в раннем неонатальном периоде

Как было показано выше, летальный исход в раннем неонатальном периоде имел место у 7 (9%) из 81 новорожденного с СПОН и летальным исходом, у 1 новорожденного из группы №1 (доношенные новорожденные с СПОН), у 5 новорожденных из группы №2 (недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении), у 1 новорожденного из группы №3 (недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении). На рисунке 64 и в таблице 75 представлены данные по прогностической значимости показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в раннем

неонатальном периоде. Уровень гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), фетального гемоглобина (HbF), среднего объема эритроцитов (MCV), показателя разброса эритроцитов по объему (RDW), количества нормобластов (Нб) в периферической крови оценивался в течение первых 12 часов с момента поступления новорожденного в ОРИТ.

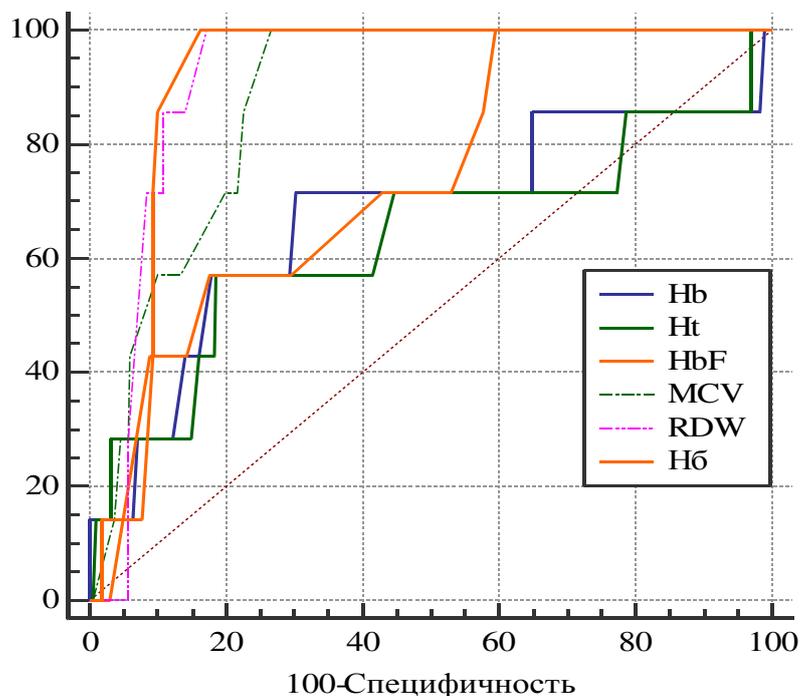


Рисунок 64 — ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость уровня Hb, Ht, HbF, MCV, RDW, количества Нб в периферической крови при поступлении новорожденного в ОРИТ в отношении риска летального исхода в раннем неонатальном периоде (n=429).

Таблица 75 — Прогностическая значимость показателей системы эритрона в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в раннем неонатальном периоде

Показатель	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ	p
Гемоглобин (Hb), г/л	≤ 142	71,4	71,6	0,676	0,629-0,720	0,2
Гематокрит (Ht), %	≤ 39,4	57,1	80,0	0,624	0,576-0,670	0,4
Фетальный гемоглобин (HbF), %	>88	100,0	40,8	0,739	0,686-0,787	0,008
Средний объем эритроцитов (MCV), фл	>111	100,0	70,0	0,871	0,835- 0,902	<0,0001
Показатель разброса эритроцитов по объему	>21,4	100,0	83,0	0,931	0,902-0,953	<0,0001

(RDW), %						
Нормобласты (Нб) на 100 лейкоцитов	>9	100,0	84,8	0,917	0,886-0,941	<0,0001
Примечание: cut off - пороговое значение, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC						

Как показано на рисунке 64 и в таблице 75, статистически значимый уровень прогностической значимости хорошего (HbF), очень хорошего (MCV), и отличного (RDW и количество НБ в периферической крови) качества в отношении риска летального исхода в раннем неонатальном периоде показали уровень фетального гемоглобина, средний объем эритроцитов, показатель разброса эритроцитов по объему и количество нормобластов в периферической крови.

На рисунке 65 представлена прогностическая значимость оценки по шкале NEOMOD в первые сутки с момента поступления новорожденного в ОРИТ в отношении риска летального исхода в раннем неонатальном периоде.

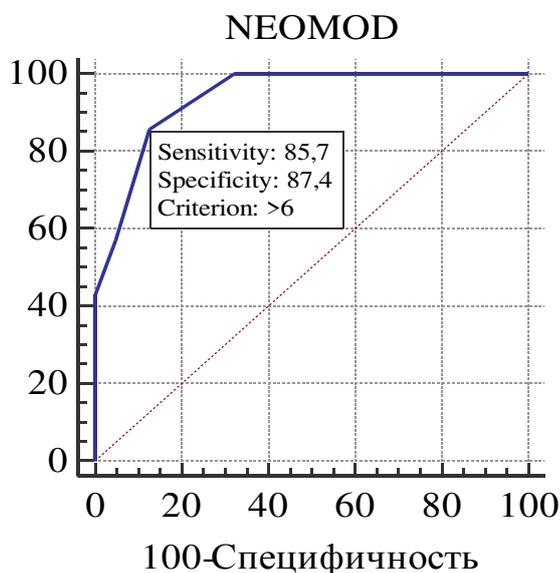


Рисунок 65 — ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость оценки по шкале NEOMOD в первые сутки с момента поступления в ОРИТ в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в раннем неонатальном периоде (n=429). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,940 (95% ДИ 0,913-0,960), p<0,0001.

Как показано на рисунке 65, оценка по шкале NEOMOD в первые сутки с

момента поступления новорожденного в ОРИИТ более 6 баллов прогнозирует наступление летального исхода в раннем неонатальном периоде со статистически значимым уровнем прогностической значимости очень хорошего качества.

Таким образом, оценка по шкале NEOMOD в первые сутки с момента поступления новорожденного с СПОН в ОРИИТ, оценка показателей системы эритрона позволяет прогнозировать наступление летального исхода у новорожденного в раннем неонатальном периоде с высокой степенью точности.

7.5 Прогностическая значимость совокупности клинических и лабораторных критериев, показателей системы эритрона в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде

Как было показано выше, летальный исход в позднем неонатальном периоде имел место у 50 (62%) из 81 новорожденного с СПОН, у 10 новорожденных из группы №1 (доношенные новорожденные с СПОН), у 24 новорожденных из группы №2 (недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении), у 16 новорожденных из группы №3 (недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении). На рисунке 66 и в таблице 76 представлены данные по прогностической значимости показателей системы эритрона в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде. Уровень гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), фетального гемоглобина (HbF), среднего объема эритроцитов (MCV), показателя разброса эритроцитов по объему (RDW), количества нормобластов (Нб) в периферической крови оценивался на 7-е сутки жизни.

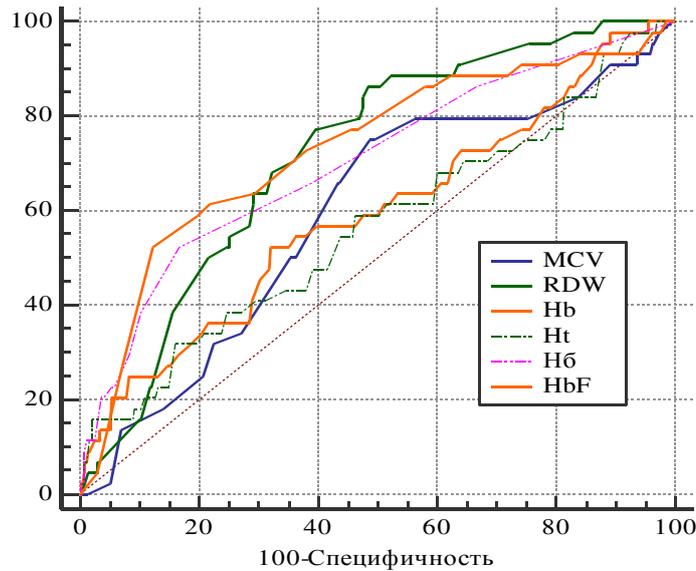


Рисунок 66 — ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость уровня Hb, Ht, HbF, MCV, RDW, количества Hб в периферической крови на 7-е сутки жизни в отношении риска летального исхода в позднем неонатальном периоде (n=422).

Таблица 76 — Прогностическая значимость показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде

Показатель	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ	p
Гемоглобин (Hb), г/л	≤ 134	54,0	66,1	0,587	0,538-0,634	0,06
Гематокрит (Ht), %	≤ 36,7	32,0	82,5	0,557	0,508-0,605	0,2
Фетальный гемоглобин (HbF), %	>95	59,6	77,3	0,718	0,672-0,762	<0,0001
Средний объем эритроцитов (MCV), фл	>109	75,0	51,2	0,593	0,542-0,642	0,04
Показатель разброса эритроцитов по объему (RDW), %	>17,3	78,3	60,4	0,722	0,675-0,766	<0,0001
Нормобласты на 100 лейкоцитов	>2	52,0	80,9	0,701	0,655-0,744	<0,0001

Примечание: cut off - пороговое значение, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC

На рисунке 66 и в таблице 76, показано, что статистически значимый уровень прогностической значимости хорошего качества показали уровень HbF, RDW и количество нормобластов в периферической крови. Уровень прогностической значимости данных показателей, оцениваемых на 7-е сутки жизни в отношении риска летального исхода у новорожденного в позднем неонатальном периоде был ниже, чем при оценке тех же показателей, оцениваемых при поступлении новорожденного в ОРИТ. Учитывая значительные колебания клинических, лабораторных, инструментальных показателей у новорожденных с СПОН в течение неонатального периода, мы оценили прогностическую значимость показателей системы эритрона на 7-е сутки жизни в отношении риска летального исхода, который имел место у новорожденных с 8-х по 15-е сутки жизни (рисунок 67 и таблица 77).

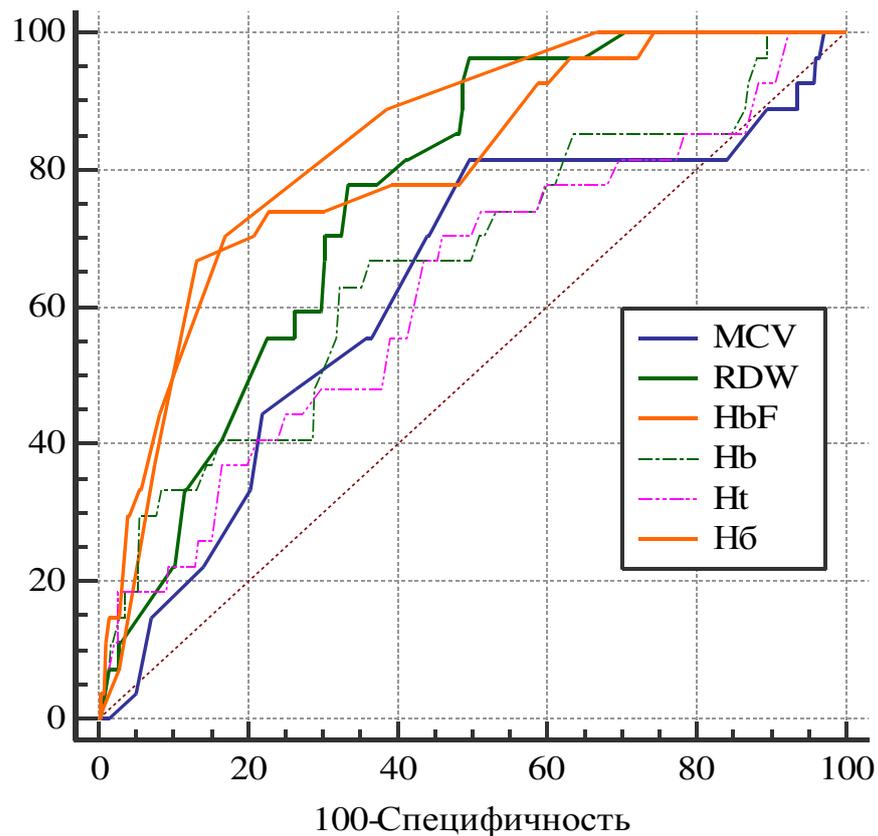


Рисунок 67 — ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость уровня Hb, Ht, HbF, MCV, RDW, количества нормобластов (Hб) в периферической крови на 7-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН с 8-х по 15-е сутки жизни (n=422).

Таблица 77 — Прогностическая значимость показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН с 7-х по 15-е сутки жизни

Показатель	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ	p
Гемоглобин (Hb), г/л	≤ 134	66,7	66,1	0,666	0,619-0,711	0,003
Гематокрит (Ht), %	≤ 44,3	73,3	52,3	0,557	0,508-0,605	0,02
Фетальный гемоглобин (HbF), %	>95	75,0	76,5	0,793	0,750-0,831	<0,0001
Средний объем эритроцитов (MCV), фл	>109	81,5	50,4	0,627	0,577-0,675	0,03
Показатель разброса эритроцитов по объему (RDW), %	>16,5	96,6	50,4	0,764	0,718-0,805	<0,0001
Нормобласты на 100 лейкоцитов	>2	70,0	80,6	0,831	0,791-0,865	<0,0001
Примечание: cut off - пороговое значение, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC						

Как показано на рисунке 67 и в таблице 77, уровень прогностической значимости показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в отношении риска наступления летального исхода увеличился при сокращении периода, в течение которого наступил летальный исход. Наилучший результат в отношении риска наступления летального исхода у новорожденного с СПОН в ближайшие 8 суток показали уровень фетального гемоглобина, показатель разброса эритроцитов по объему, количество нормобластов в периферической крови, оценка которых была произведена на 7-е сутки жизни.

Показатели относительного и абсолютного количества ретикулоцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, индекса продукции ретикулоцитов на 7-е сутки жизни не показали статистически значимого удовлетворительного качества прогностической значимости в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН (рисунок 68).

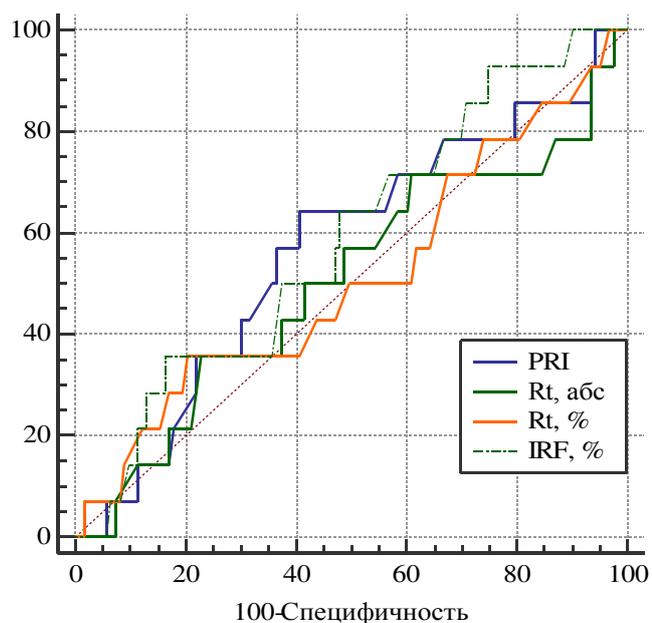


Рисунок 68 — ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость абсолютного ($\cdot 10^9/\text{л}$) и относительного количества ретикулоцитов (Rt), фракции незрелых ретикулоцитов (IRF), индекса продукции ретикулоцитов (PRI) на 7-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода в позднем неонатальном периоде у новорожденных с СПОН (n=137).

В таблице 78 и на рисунке 69 и представлены уровень прогностической значимости показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов на 15-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН с 15 по 28-е сутки жизни. Следует отметить, что в раннем неонатальном периоде частота трансфузий эритроцитарной массы среди новорожденных с СПОН составила 8,4 %, низкая частота трансфузий в раннем неонатальном периоде, проведение одной трансфузии эритроцитарной массы не оказывало значимого влияния на уровень фетального гемоглобина, средний объем эритроцитов, что позволило использовать данные параметры в качестве прогностических, в то время как частота трансфузий в позднем неонатальном периоде у новорожденных с СПОН значительно выросла и составила 32,2%, часть новорожденных в позднем неонатальном периоде получили 2 и более трансфузии эритроцитарной массы (22,1%), что оказало значительное влияние на уровень фетального гемоглобина,

средний объем эритроцитов, в частности — показатели уровня фетального гемоглобина и среднего объема эритроцитов значительно снижались при проведении повторных трансфузий эритроцитарной массы, в то время как на прогностическую значимость в отношении неблагоприятного исхода у новорожденных с СПОН оказывало влияние увеличение данных показателей. Показатель разброса эритроцитов по объему увеличивался после проведения трансфузий эритроцитарной массы, увеличение данного показателя ассоциировалось с вероятностью неблагоприятного исхода, что позволило использовать данный показатель в качестве прогностического вне зависимости от наличия или отсутствия гемотрансфузии в позднем неонатальном периоде у новорожденных с СПОН.

Таблица 78 — Прогностическая значимость показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов на 15-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН с 16-х по 28-е сутки жизни

Показатель	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ	p
Гемоглобин (Hb), г/л	≤ 115	75,0	74,2	0,747	0,701-0,789	0,0007
Гематокрит (Ht), %	≤ 38,4	85,0	52,7	0,717	0,670-0,762	0,0007
Показатель разброса эритроцитов по объему (RDW), %	>16,7	80,0	86,3	0,888	0,853-0,917	<0,0001
Нормобласты на 100 лейкоцитов	>0	100,0	76,6	0,906	0,873-0,933	<0,0001
Примечание: cut off - пороговое значение, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC						

Как показано в таблице 78, показатели уровня гемоглобина и гематокрита у новорожденных с СПОН на 15-е сутки жизни позволяют прогнозировать риск наступления летального исхода в позднем неонатальном периоде со статистически значимым хорошим уровнем значимости диагностического теста, уровень прогностической значимости показателя разброса эритроцитов по объему и наличие нормобластов в периферической крови показали статистически значимый очень хорошее и отличное качество диагностического теста.

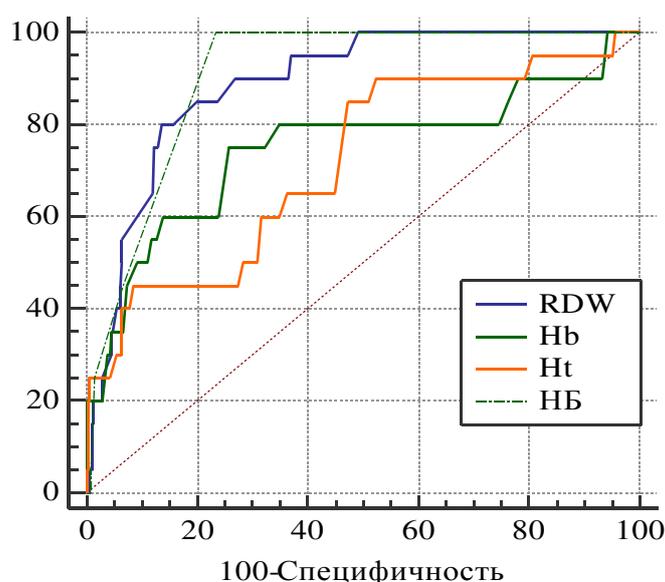


Рисунок 69 — ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость уровня Hb, Ht, RDW, количества нормобластов (НБ) в периферической крови на 15-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН с 16-х по 28-е сутки жизни (n=392).

В таблице 79 и на рисунке 70 и представлены данные, отражающие уровень прогностической значимости относительного (Rt, %) и абсолютного количества ретикулоцитов (Rt *10⁹/л), фракции незрелых ретикулоцитов (IRF), индекса продукции ретикулоцитов (PRI) на 15-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде.

Таблица 79 — Прогностическая значимость показателей эритроидного кроветворения на 15-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде

Показатель	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ	p
Rt, *10 ⁹ /л	≤ 42	100,0	91,0	0,936	0,871-0,974	<0,0001
Rt, %	≤ 1,1	100,0	89,0	0,922	0,853-0,965	<0,0001
IRF, %	<1	80,0	89,0	0,785	0,694-0,859	0,04
PRI	≤ 0,5	100,0	87,0	0,932	0,866-0,972	<0,0001

Примечание: cut off - пороговое значение, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC

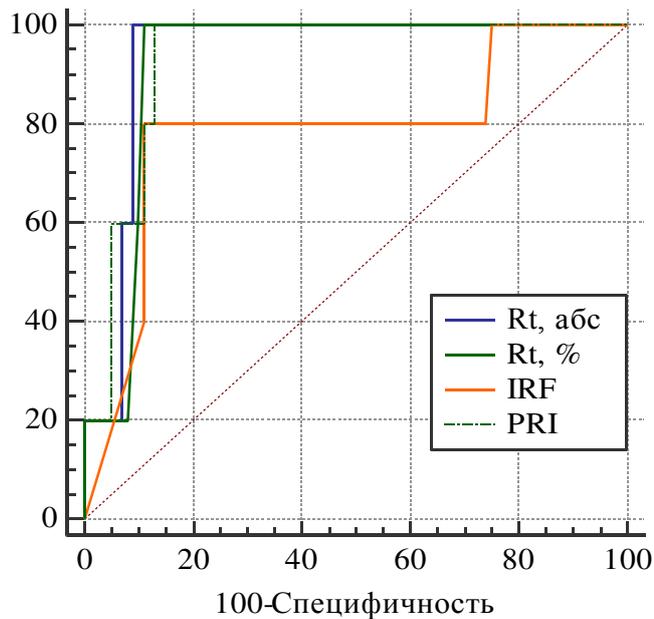


Рисунок 70 — ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость абсолютного ($\cdot 10^9/\text{л}$) и относительного количества ретикулоцитов (Rt), фракции незрелых ретикулоцитов (IRF), индекса продукции ретикулоцитов (PRI) на 15-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде ($n=105$).

Как показано в таблице 79 и на рисунке 70, абсолютное и относительное количество ретикулоцитов, индекс продукции ретикулоцитов у новорожденных с СПОН на 15-е сутки жизни предсказывали вероятность наступления летального исхода в позднем неонатальном периоде с хорошим и отличным качеством диагностического теста.

На рисунке 71 представлена ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде.

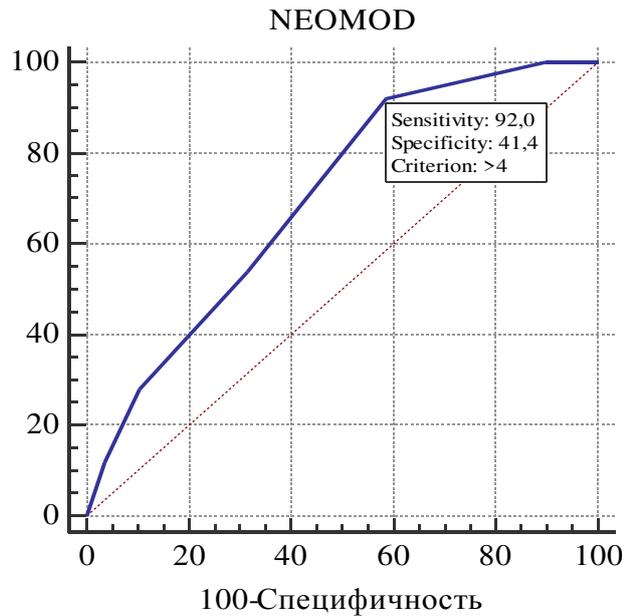


Рисунок 71 — ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде (n=422). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,701 (95% ДИ 0,655-0,745), $p < 0,0001$.

Как показано на рисунке 71, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде позволяет прогнозировать риск летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде с высокой чувствительностью, но с низкой специфичностью, что позволяет по окончании раннего неонатального периода выделить новорожденных в группу высокого риска летального исхода. Мониторинг показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в неонатальном периоде позволяет увеличить точность прогноза, учитывая, что ряд показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов обладает более высокими показателями специфичности в отношении риска летального исхода в позднем неонатальном периоде.

7.6 Прогностическая значимость совокупности клинических и лабораторных критериев, показателей системы эритрона в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в постнеонатальном периоде

Как было показано выше, летальный исход в постнеонатальном периоде имел место в 24 (29,6%) из 81 новорожденного с СПОН, летальным исходом, у 8 новорожденных из группы №1 (доношенные новорожденные с СПОН), у 9 новорожденных из группы №2 (недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении), у 7 новорожденных из группы №3 (недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении). В таблице 80 и на рисунке 72 и представлены данные по прогностической значимости в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в постнеонатальном периоде уровня гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), показателя разброса эритроцитов по объему (RDW), количества нормобластов в периферической крови, которые оценивали на 28-е сутки жизни.

Таблица 80 — Прогностическая значимость показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов на 28-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН с в постнеонатальном периоде

Показатель	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ	p
Гемоглобин (Hb), г/л	≤ 113	45,8	70,7	0,540	0,488-0,592	0,5
Гематокрит (Ht), %	> 37,8	54,2	65,5	0,544	0,492-0,595	0,6
Показатель разброса эритроцитов по объему (RDW), %	>16,8	87,5	93,0	0,946	0,910-0,970	<0,0001
Нормобласты на 100 лейкоцитов	>0	87,3	97,4	0,932	0,901-0,955	<0,0001
Примечание: cut off - пороговое значение, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC						

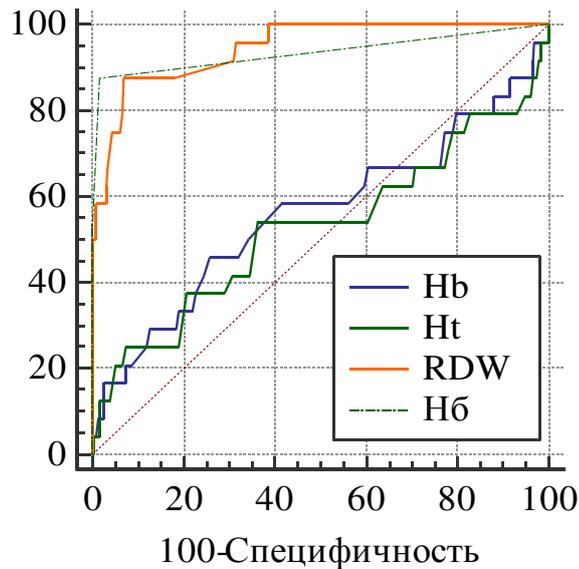


Рисунок 72 — ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость уровня Hb, Ht, RDW, количества Hб в периферической крови на 28-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН в постнеонатальном периоде (n=372).

Как показано в таблице 80 и на рисунке 72, уровень гемоглобина и гематокрита на 28-е сутки жизни не показали статистически значимого прогностического уровня удовлетворительного качества в отношении риска летального исхода в постнеонатальном периоде, в то время как количество нормобластов и показатель разброса эритроцитов по объему показали статистически значимый прогностический уровень с отличным качеством диагностического теста.

В таблице 81 и на рисунке 73 и представлены данные, отражающие уровень прогностической значимости относительного (Rt, %) и абсолютного количества ретикулоцитов (Rt *10⁹/л), фракции незрелых ретикулоцитов (IRF), индекса продукции ретикулоцитов (PRI) на 28-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН в постнеонатальном периоде.

Таблица 81 — Прогностическая значимость показателей эритроидного кроветворения в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН в постнеонатальном периоде

Показатель	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ	p
Rt, *10 ⁹ /л	≤ 8	88,9	100,0	0,986	0,940-0,999	<0,0001
Rt, %	≤ 1,0	100,0	90,5	0,982	0,948-0,995	<0,0001
IRF, %	<3	88,9	90,5	0,905	0,832-0,954	0,04
PRI	≤ 0,1	88,9	100,0	0,979	0,929-0,997	<0,0001

Примечание: cut off - пороговое значение, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC

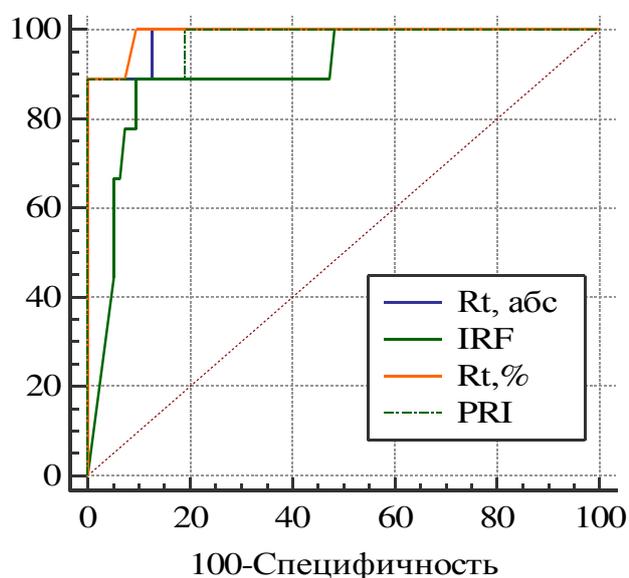


Рисунок 73 — ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость абсолютного (*10⁹/л) и относительного количества ретикулоцитов (Rt), фракции незрелых ретикулоцитов (IRF), индекса продукции ретикулоцитов (PRI) на 15-е сутки жизни в отношении риска наступления летального исхода у новорожденных с СПОН в позднем неонатальном периоде (n=104).

Как показано в таблице 81 и на рисунке 73, абсолютное и относительное количество ретикулоцитов, индекс продукции ретикулоцитов у новорожденных с СПОН на 28-е сутки жизни предсказывали вероятность наступления летального исхода в постнеонатальном периоде со статистически значимым отличным качеством диагностического теста.

На рисунке 74 представлена ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в постнеонатальном периоде.

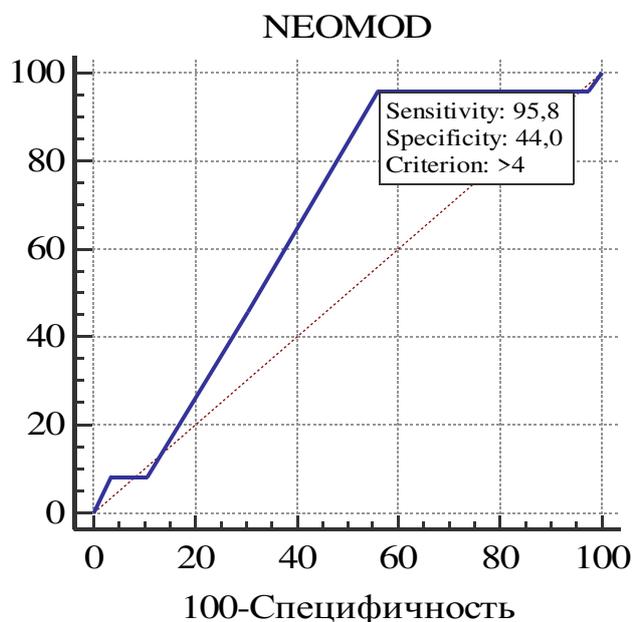


Рисунок 74 — ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН в постнеонатальном периоде неонатальном периоде (n=372). Sensivity - чувствительность, Specificity – чувствительность, Criterion – пороговое значение, AUC 0,664 (95% ДИ 0,614-0,712), $p < 0,0001$.

Как показано на рисунке 74, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде позволяет прогнозировать риск летального исхода у новорожденных с СПОН в постнеонатальном периоде с высокой чувствительностью, но с низкой специфичностью, статистически значимым уровнем прогностической значимости среднего качества, высокий риск летального исхода, определенный с использованием шкалы NEOMOD, может являться показанием для тщательного мониторинга динамики показателей системы эритронов с целью уточнения прогноза и индивидуализации терапии.

7.7 Прогностическая значимость совокупности клинических и лабораторных критериев, показателей системы эритрона в отношении риска неблагоприятного исхода у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций

Как было показано выше, исчезновение органических дисфункций имело место у 348 из 429 новорожденных, у которых в раннем неонатальном периоде имело место развитие СПОН. Из новорожденных с исчезновением органических дисфункций (n=348) мы выделили группу новорожденных («группа неблагоприятного исхода»), у которых на момент выписки из стационара было установлено тяжелое поражение ЦНС, бронхолегочная дисплазия средней и тяжелой степени, прогрессирование ретинопатии до III стадии (n=69, 19,8% случаев) с целью прогнозирования данных состояний в неонатальном периоде. Группа новорожденных с неблагоприятным исходом включала 40 мальчиков и 29 девочек, средний срок гестации составил Me 30 (UQ 29-LQ 32) недели, средняя масса при рождении Me 1550 (UQ 1230-LQ 1820) г, средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте составила Me 4 (UQ 3-LQ 5) баллов, средняя оценка по шкале Апгар на 5 минуте составила Me 5 (UQ 4-LQ 6) баллов, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде составила Me 6 (UQ 5-LQ 7) баллов то есть в группе новорожденных с исчезновением органических дисфункций и неблагоприятным исходом преобладали недоношенные дети с низкой и очень низкой массой тела при рождении, родившиеся с низкой оценкой по шкале Апгар и имевшие тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде.

На рисунке 75 и в таблице 82 представлены данные о прогностической значимости срока гестации, массы тела при рождении, оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте после рождения, максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска развития неблагоприятного исхода у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций.

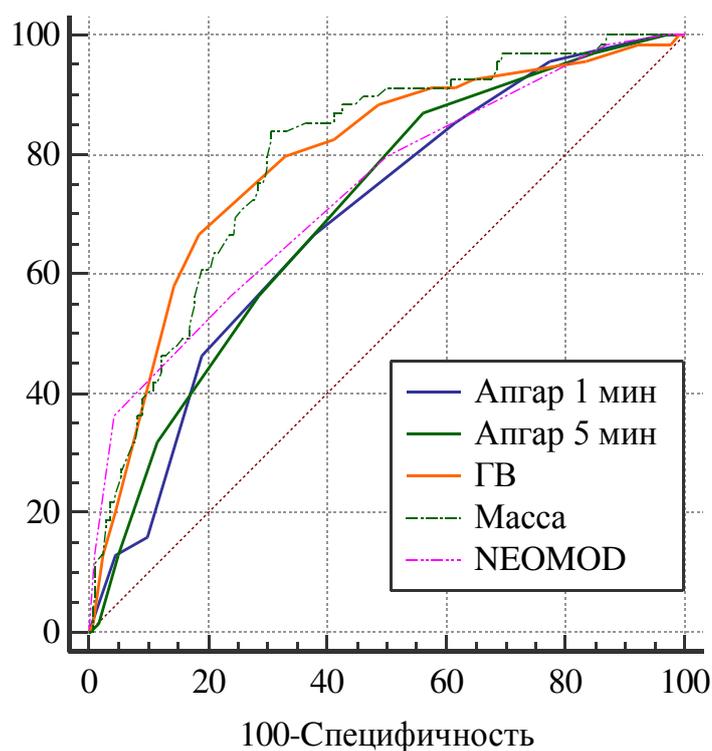


Рисунок 75 — ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, гестационного возраста, массы тела при рождении, оценки по шкале NEOMOD в отношении риска неблагоприятных исходов у новорожденных с СПОН с исчезновением органических дисфункций (n=348).

Таблица 82 — Прогностическая значимость шкальной оценки, срока гестации и массы тела при рождении в отношении риска развития неблагоприятных исходов у новорожденных с СПОН, исчезновением органических дисфункций

Показатель	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ	p
МТ при рождении, г	≤ 1910	84,1	69,2	0,795	0,749-0,836	<0,0001
ГВ, недели	≤ 31	66,7	81,4	0,789	0,743-0,831	<0,0001
Оценка по шкале Апгар, 1 мин, баллы	≤ 4	66,7	62,0	0,691	0,639-0,739	<0,0001

Оценка по шкале Апгар, 5 мин, баллы	≤ 6	87,0	43,7	0,704	0,653-0,751	<0,0001
Оценка по шкале NEOMOD, баллы	>5	56,5	76,0	0,736	0,686-0,781	

Примечание: cut off - пороговое значение, ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC

Как показано в таблице 82, ГВ и МТ при рождении, оценка по шкале Апгар и NEOMOD прогнозировали риск развития неблагоприятных исходов у новорожденных с СПОН, исчезновением органических дисфункций со статистически значимым уровнем прогностической значимости среднего (оценка по шкале Апгар на 1 минуте) и хорошего (остальные показатели) качества. Самыми высокими показателями ДЧ обладали МТ при рождении и оценка по шкале Апгар на 5 мин после рождения, а самыми высокими показателями ДС срок гестации и оценка по шкале NEOMOD. В таблице 83 и на рисунке 76 и представлены данные о прогностической значимости выявления нормобластов (Нб) в периферической крови у новорожденных с СПОН, исчезновением органических дисфункций в отношении риска развития неблагоприятных исходов.

Таблица 83 — Прогностическая значимость выявления Нб в периферической крови у новорожденных с СПОН, исчезновением органических дисфункций в отношении риска развития неблагоприятных исходов

Показатель	cut off	ДЧ	ДС	AUC	95% ДИ	p
Кол-во Нб на 100 Л, 3 сутки жизни	>2	79,7	46,6	0,657	0,604-0,707	<0,0001
Кол-во Нб на 100 Л, 7 сутки жизни	>2	100,0	40,9	0,760	0,711-0,804	<0,0001
Кол-во Нб на 100 Л, 11 сутки жизни	>0	82,6	83,2	0,834	0,790-0,871	<0,0001
Кол-во Нб на 100 Л, 15 сутки жизни	>0	72,5	92,1	0,821	0,777-0,860	<0,0001
Кол-во Нб на 100 Л, 20 сутки жизни	>5	34,8	95,0	0,648	0,595-0,698	<0,0001

Примечание: cut off - пороговое значение, кол-во Нб на 100 Л — количество Нб в периферической крови в расчете на 100 лейкоцитов; ДЧ (%) – диагностическая чувствительность, ДС (%) – диагностическая специфичность, AUC – area under curve, численное значение площади под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для значения AUC

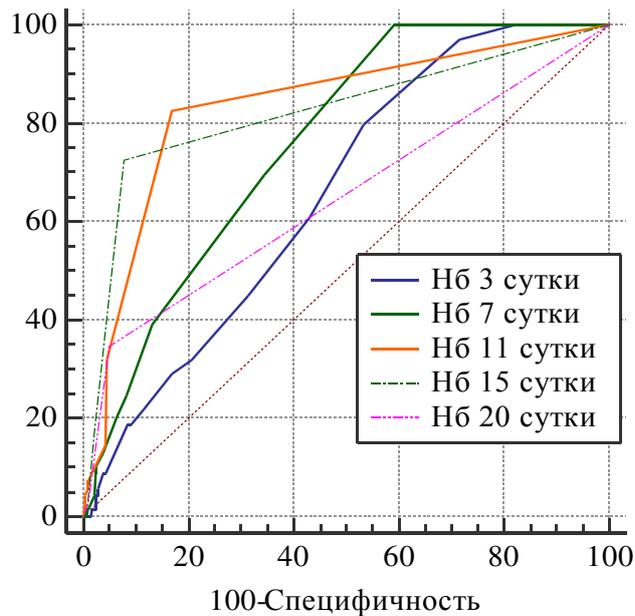


Рисунок 76 — ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость выявления нормобластов (Нб) в периферической крови на 3-и, 7-е, 11-е, 15-е, 20-е сутки жизни у новорожденных с СПОН, исчезновением органических дисфункций в отношении риска развития неблагоприятных исходов.

Как показано в таблице 89 и на рисунке 76, выявление нормобластов в периферической крови на 11-е и 15-е сутки жизни прогнозирует риск развития неблагоприятных исходов у новорожденных с СПОН с более высоким уровнем прогностической значимости, чем масса тела при рождении, гестационный возраст и оценка по шкале NEOMOD, что позволяет использовать данные показатели с целью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение степени тяжести поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии, ретинопатии.

7.8 Разработка алгоритма по ведению новорожденных в ОРИТ с использованием определенных прогностических факторов риска летального исхода

На основании определенных нами критериев риска летального исхода у

новорожденных с СПОН мы разработали алгоритм ведения новорожденных в ОРИТ, позволяющий индивидуализировать терапию с целью снижения риска летального исхода у новорожденного. Алгоритм представлен на рисунке 77. Как показано на рисунке 77, алгоритм ведения новорожденных в ОРИТ с использованием определенных на основании оценки параметров системы эритрона критериев высокого риска летального исхода позволяет отсрочить мероприятия по отлучению от ИВЛ, отмене инотропной поддержки, расширению объема энтерального питания ($\uparrow V$) при высоком риске летального исхода у новорожденного. Высокий риск летального исхода у новорожденного с СПОН требует тщательного контроля гемодинамики, оценки риска сепсиса и проведении соответствующих диагностических и терапевтических мероприятий, а при низком риске летального исхода – инициировать мероприятия по отлучению от ИВЛ, отмене инотропной поддержки, расширению объема энтерального питания, что позволит снизить вероятность нарастания тяжести СПОН. Следует отметить, что постоянное совершенствование методов первичной неонатальной реанимации и методов выхаживания новорожденных высокого риска способствует снижению риска развития СПОН у новорожденных, снижению заболеваемости и смертности среди новорожденных, перенесших критическое состояние. Использование разработанного нами алгоритма позволит в дальнейшем совершенствовать выхаживание новорожденных высокого риска без увеличения затрат, позволит прогнозировать исход у новорожденного без увеличения инвазивности диагностических манипуляций.

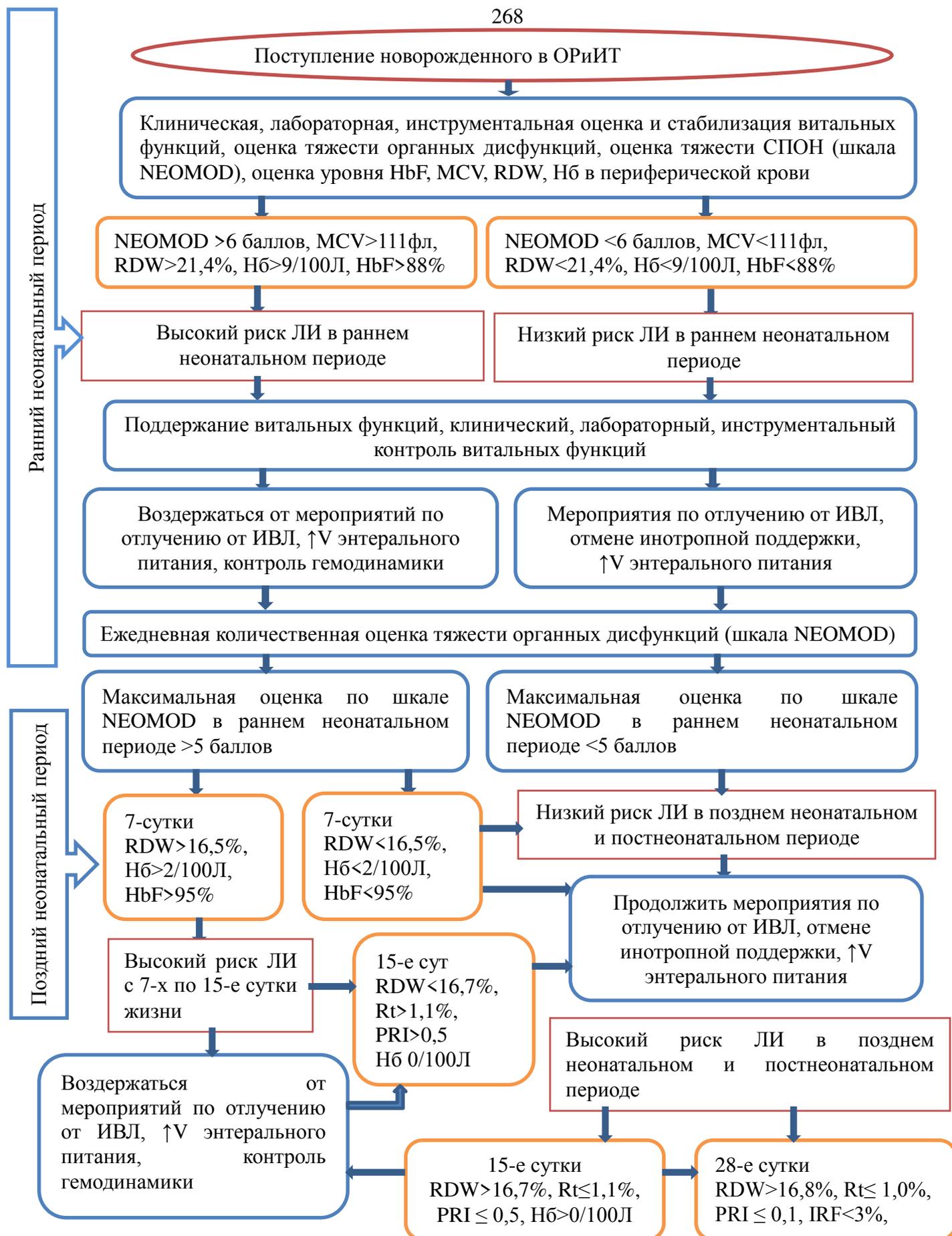


Рисунок 77 – Алгоритм по ведению новорожденных в ОРИТ с использованием прогностических факторов риска летального исхода (ЛИ).

Глава 8. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

8.1 Характеристика включенных в исследование детей

Как было показано выше, II этап исследования проведен в 2017 году в период с мая по июнь, на II этапе в исследование включены дети дошкольного возраста, перенесшие критические состояния в неонатальном периоде, родившиеся с сентября 2009 по май 2011 г.

В таблице 84 представлена сравнительная характеристика детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде.

Таблица 84 – 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)	49 (49)	38 (39)	0,192
• ОНМТ (1000–1499 г)	14 (14)	15 (15)	0,953
• ЭНМТ (<1000 г)	4 (4)	6 (6)	0,733
Примечание: ОРИИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧОДКБ – челябинская областная детская клиническая больница; НМТ/ОНМТ/ЭНМТ – низкая (1500-2499 г), очень низкая (1000-1499 г) и экстремально низкая масса тела (< 1000 г)			

Как показано в таблице 84, группы детей сопоставимы по полу, доле детей, родившихся недоношенными и с низкой массой тела. Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 мин после рождения была низкой у большинства включенных в исследование детей, выявлены различия групп в оценке по шкале Апгар на 5 мин после рождения – среди детей основной группы оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 5 мин после рождения имела место чаще, чем в группе сравнения. Сравниваемые группы были сопоставимы по срокам поступления в ОРИИТ с момента рождения. Вместе с тем, детей основной группы позже выписывали из стационара. В таблицах 85-86 представлена структура перинатальной патологии у детей основной группы и группы сравнения в зависимости от срока гестации.

Таблица 85 – Структура перинатальной патологии у доношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Показатель	Основная группа n=31	Группа сравнения n=30	<i>p</i> *
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
САМ, абс. (%)	18 (58)	16 (53)	0,799
Неонатальный сепсис, абс. (%)	13 (42)	2 (7)	0,002
ЦИ, I / II / III степени, 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 частоты церебральной ишемии проводился для df=2 (degrees of freedom — степень свободы). РДС — респираторный дистресс-синдром, САМ — синдром аспирации меконием, ЦИ — церебральная ишемия, ЗВУР — задержка внутриутробного развития.			

Таблица 86 – Структура перинатальной патологии у недоношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Показатель	Основная группа <i>n</i> =69	Группа сравнения <i>n</i> =68	<i>p</i> *
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 степени, абс. (%)	0 (0)/46 (67)/23 (33)	2 (3)/59 (87)/7 (10)	0,011*
ВЖК, абс. (%) I / II / III степени	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 частоты церебральной ишемии и внутрижелудочковых кровоизлияний проводился для <i>df</i> =2. РДС — респираторный дистресс-синдром, ЦИ — церебральная ишемия, ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние, ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция, ЗВУР — задержка внутриутробного развития.			

Как показано в таблицах 85-86, сравниваемые группы имеют различия по частоте респираторного дистресс-синдрома, неонатального сепсиса, церебральной ишемии, у недоношенных детей — по частоте внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Различий по частоте врожденной пневмонии, менингита, неонатальной аспирации мекония, задержки внутриутробного развития в группах детей не обнаружено. Следует отметить, что у всех включенных в исследование детей имела место сочетанная патология перинатального периода.

Диагноз бронхолегочной дисплазии на момент выписки из отделения новорожденных ЧОДКБ имел место у 35 (35%) детей основной группы и у 9 (9%) группы сравнения ($p=0,000$). Легкая степень бронхолегочной дисплазии имела место в 24 случаях в основной группе и в 5 — в группе сравнения, средняя степень тяжести — в 9 и 3, тяжелая степень — в 2 и 1 соответственно ($p=0,529$).

В таблице 87 представлен социальный анамнез детей, включенных в исследование (возраст родителей указан на момент анализа состояния здоровья).

Таблица 87 – Особенности социального анамнеза детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Показатель	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
Возраст матери, лет	27 (27–30)	26 (25–28)	0,278
Возраст отца, лет	29 (28–32)	28 (27–30)	0,269
Высшее образование, абс. (%)			
• у матери	15 (15)	20 (20)	0,355
• у отца	9 (9)	13 (13)	0,373
Неполная семья*	24 (24)	21 (21)	0,736
Место проживания (село), абс. (%)	38 (38)	54 (55)	0,387
Примечание: * — проживание только с одним из родителей.			

Как показано в таблице 87, сравниваемые группы сопоставимы по возрасту родителей, распространенности высшего образования среди родителей, месту проживания, проживанию с одним из родителей.

8.2 Частота острых респираторных инфекций у детей дошкольного возраста с различной тяжестью СПОН в неонатальном периоде

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).

В таблице 88 представлены данные о рассчитанном на каждый год жизни инфекционном индексе (ИИ) [Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Сарвилина И.В., 2012].

Таблица 88 – Показатели инфекционного индекса, рассчитанные на каждый год жизни у обследованных детей в группах

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.

Из таблицы 88 следует, что имеют место различия по показателю инфекционного индекса, рассчитанного на каждый год жизни в сравниваемых группах.

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 раз могли быть отнесены 60 (60%) детей в основной группе и 42 (43%) ребенка в группе сравнения ($p=0,011$). Распределение количества ЧБД в основной группе и группе сравнения в зависимости от возраста представлено на рисунке 78.

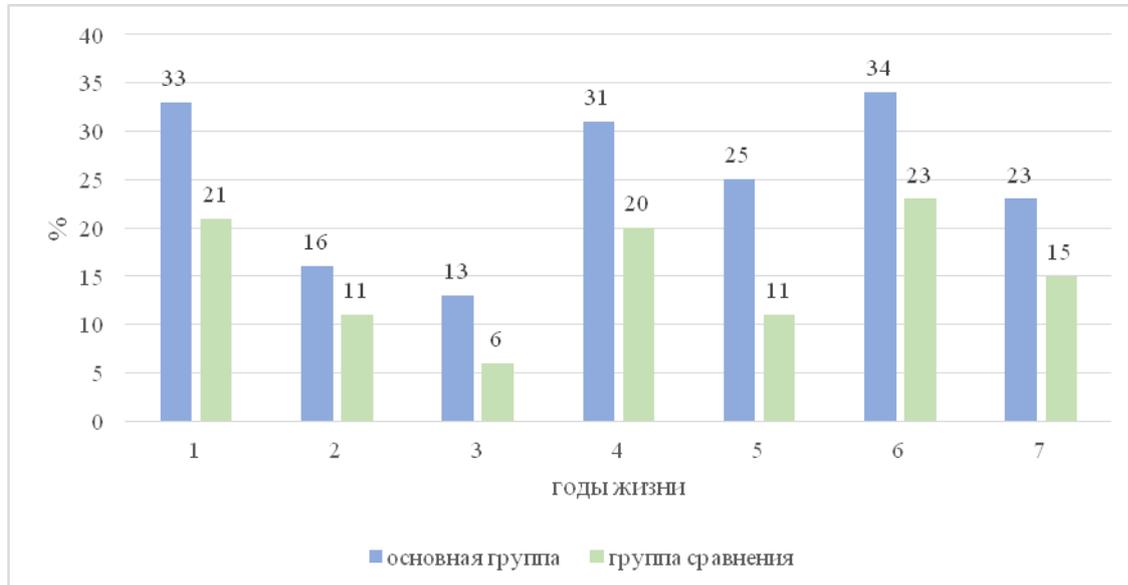


Рисунок 78 – Повозрастной анализ доли часто болеющих среди детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде.

Различия основной ($n=100$) и группы сравнения ($n=98$) по количеству ЧБД (рисунок 1) зафиксированы для детей в возрасте 5 лет ($p=0,016$). Основная группа – 25, группа сравнения – 11 часто болеющих детей.

На рисунке 79 представлена структура ОРИ у детей основной группы и группы сравнения.

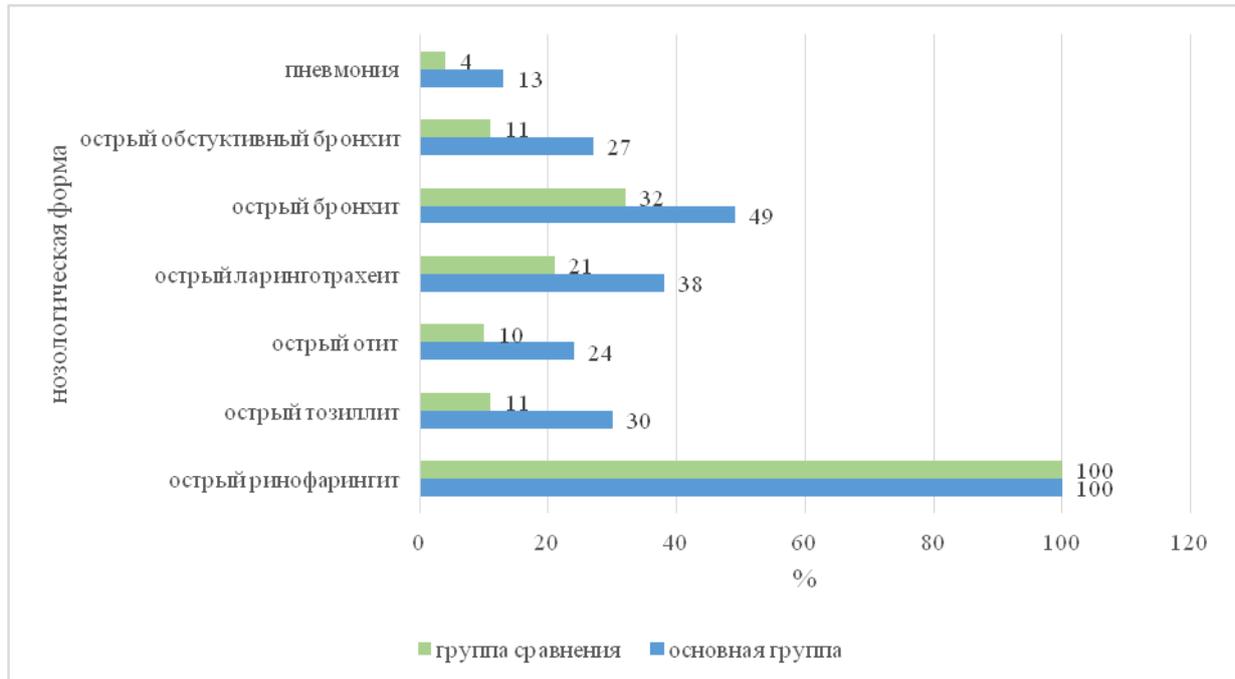


Рисунок 79 – Структура ОРИ, зафиксированных на протяжении периода жизни (до 7 лет) у детей с разной тяжестью органических дисфункций в неонатальном периоде.

В структуре ОРИ (рисунок 79), 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.

Сравнение ИИ, рассчитанного на каждый год жизни у включенных в исследование детей в зависимости от срока гестации на момент рождения

(доношенные и недоношенные), статистически значимых различий не выявил. Анализ проводился как в основной группе и группе сравнения, так и среди включенных в исследование детей в целом. Сравнение количества ЧБД в зависимости от срока гестации на момент рождения в возрасте от 1 года до 7 лет не выявило статистически значимых различий при проведении анализа в основной группе и группе сравнения, и среди включенных в исследование детей в целом.

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 и соавт. Данные исследователи отмечают, что принадлежность ребенка к категории ЧБД является информационно значимым параметром в математической модели, позволяющей прогнозировать состояние здоровья ребенка в зависимости от тяжести состояния в неонатальном периоде [Е.А. Курзина и соавт., 2010; 2013].

Анализ частоты нозологических форм ОРВИ 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%) случаев 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%) случаев из 137 среди детей, родившихся недоношенными ($p=0,015$). Статистически значимых различий по частоте пневмонии, острых ларинготрахеитов, острых бронхитов, острых тонзиллитов у детей в зависимости от срока гестации на момент рождения не выявлено.

Полученные нами данные о более высокой частоте обструктивного бронхита у недоношенных детей, перенесших критические состояния в

неонатальном периоде в сравнении с доношенными детьми, о наличии БЛД в анамнезе у детей с эпизодами обструктивного бронхита 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].

Антибактериальная терапия в неонатальном периоде была назначена всем включенным в исследование детям. Длительность антибактериальной терапии в основной группе составила 30 (95% ДИ 28-35) сут, в группе сравнения – 23 (95% ДИ 21-28) сут ($p < 0,001$). Количество назначенных в связи с развитием критического состояния антибактериальных препаратов в основной группе детей составило 6 (95% ДИ 5-6), в группе сравнения – 4 (95% ДИ 3-4) ($p < 0,001$). Наиболее часто назначали антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов – их получали все дети, включенные в исследование. Аминогликозиды получали 92 (92%) ребенка основной группы и 81 (83%) – группы сравнения ($p = 0,077$); карбапенемы, соответственно – 30 (30%) и 10% детей ($p = 0,001$); гликопептиды – 36 (36%) и 17 (17%) детей, ($p = 0,005$); фторхинолоны – 14 (14%) и 7 (7%) детей ($p = 0,181$); макролиды – 20 (20%) и 15 (15%) детей ($p = 0,496$), метронидазол – 31 (31%) и 13 (13%) детей ($p = 0,005$); флуконазол – 69 (69%) и 44 (45%) ($p = 0,001$). Длительность антибактериальной терапии, назначенной в неонатальном периоде детям, родившимся доношенными, составила 25 (95% ДИ 22-28) сут, у детей, родившихся недоношенными – 30 (95% ДИ 28-35) сут ($p < 0,001$). Количество назначенных доношенным детям антибактериальных препаратов составило 4 (95% ДИ 3-4), недоношенным детям – 5 (95% ДИ 4-5) ($p < 0,001$).

Сравнение длительности антибактериальной терапии в зависимости от наличия или отсутствия эпизодов обструктивного бронхита у включенных в исследование детей выявило статистически значимые различия – 45 (95% ДИ 40-54) и 28 (95% ДИ 27-28) сут, соответственно ($p < 0,001$). Количество назначенных антибактериальных препаратов детям с эпизодами обструктивного бронхита составило 6 (95% ДИ 6-7), без эпизодов обструктивного бронхита – 4 (95% ДИ 4-

4) ($p < 0,001$). Следует отметить, что среди детей с эпизодами обструктивного бронхита в раннем и дошкольном возрасте бронхолегочная дисплазия 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 ($p < 0,001$).

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что назначение детям антибактериальных препаратов в первые месяцы жизни ассоциируется с риском обструктивного бронхита и бронхиальной астмы, а также других аллергических заболеваний и ожирения в последующей жизни. Данная ассоциация трактуется либо как возможность опосредованного влияния антибактериальных препаратов на микробиом и нарушение, в частности, адаптивного иммунитета к вирусной инфекции, которая, в свою очередь, увеличивает вероятность возникновения острой респираторной вирусной инфекции нижних дыхательных путей, либо как генетически детерминированная повышенная восприимчивость к вирусной инфекции, которая увеличивает вероятность назначения антибактериальной терапии ребенку при острой инфекции дыхательных путей [B. Alm, L. Erdes, P. Möllborg et al., 2008; A. Semic-Jusufagic, D. Belgrave, A. Pickles, et al., 2014; K. Yamamoto-Hanada, L. Yang, M. Narita et al., 2017]. Назначение антибактериальных препаратов новорожденному в критическом состоянии связано с высокой вероятностью у новорожденного системной бактериальной инфекции, что позволяет трактовать выявленную нами взаимосвязь длительности антибактериальной терапии и количества назначенных антибактериальных препаратов с повышенной восприимчивостью в последующей жизни к ОРИ у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде как результат опосредованного влияния антибактериальных препаратов на микробиом.

Следует отметить, что для человека перинатальный период является критическим для развития и становления нервной, эндокринной и иммунной системы. К настоящему времени накоплены данные о взаимном регуляторном влиянии нервной, эндокринной и иммунной системы на протяжении всей жизни,

начиная с эмбрионального периода. В частности, описано влияние на состояние иммунной системы тиреоидных гормонов, соматотропного гормона, гонадотропин-рилизинг гормона, серотонина. Развитие критического состояния у новорожденного сопровождается активацией системного воспалительного ответа и синтезом цитокинов, воздействие которых на нервную систему сопровождается уменьшением количества дофаминергических и серотонинергических нейронов, изменением чувствительности гонадотропин-рилизинг гормона к стрессу, что оказывает влияние на становление нейроэндокринной регуляции иммунного ответа, предрасположенность организма к различным заболеваниям [Л.А. Захарова, 2010; 2014].

Таким образом, частота ОРИ у детей, перенесших критические состояния в период новорожденности, связана с тяжестью органических дисфункций в неонатальном периоде. Уровень заболеваемости ОРИ в первые 6-7 лет жизни у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. Пневмония, бронхит, обструктивный бронхит, отит, тонзиллит, ларинготрахеит как нозологическая форма ОРИ чаще встречается у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Среди детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде и родившихся от преждевременных родов, частота обструктивного бронхита и отита выше, чем у детей, родившихся доношенными. Дети с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде имели более длительные курсы антибактериальной терапии и им было назначено больше антибактериальных препаратов, чем детям с умеренными проявлениями СПОН в неонатальном периоде. Повышенная восприимчивость к ОРИ у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде, вероятно, связана с нарушением становления нейроэндокринной регуляции иммунного ответа в результате воздействия на организм новорожденного медиаторов системного воспалительного ответа и повторных курсов антибактериальной терапии, оказавших влияние на состояние микробиома, изменивших механизмы противовирусной защиты. В то же время высокая восприимчивость к ОРИ у детей

с тяжелыми проявлениями СПОН может быть следствием генетически детерминированных особенностей регуляции иммунной системы, предрасполагающей как к высокой восприимчивости к ОРИ, так и к развитию тяжелых проявлений СПОН при развитии критического состояния в неонатальном периоде.

8.3 Частота хронических заболеваний у детей дошкольного возраста с различной тяжестью СПОН в неонатальном периоде

Хронические заболевания были выявлены у 56 (56%) детей основной группы и у 26 (26%) группы сравнения ($p < 0,001$). В таблице 89 представлено ранговое распределение выявленной хронической патологии у включенных в исследование детей по основным классам заболеваний. Ранжирование по частоте встречаемости хронических заболеваний проведено в основной группе детей; данные представлены в сопоставлении обеих групп участников детей.

Таблица 89 – Ранговое распределение хронических заболеваний у включенных в исследование детей по основным классам выявленных заболеваний

Класс заболеваний	Код по МКБ-10	Основная группа n=100, абс (%)	Группа сравнения n=98, абс (%)	p
Психические расстройства и расстройства поведения	F00–F99	40 (40)	16 (16)	0,001
Болезни нервной системы	G00–G98	30 (30)	14 (14)	0,010
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00–H59	28 (28)	23 (24)	0,517
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	E00–E90	16 (16)	5 (5)	0,011
Болезни крови и кроветворных органов, и	D50–D89	13 (13)	10 (10)	0,348

отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм				
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00–M99	10 (10)	4 (4)	0,088
Болезни органов пищеварения	K00–K93	10 (10)	1 (1)	0,005
Болезни органов дыхания	J00–J99	7 (7)	3 (3)	0,174
Болезни мочеполовой системы	N00–N99	4 (4)	0 (0)	0,121
Болезни системы кровообращения	I00–I99	2 (2)	0 (0)	0,254
Болезни уха и сосцевидного отростка	H60–H95	2 (2)	4 (4)	0,332
Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00–L99	2 (2)	4 (4)	0,332

Как показано в таблице 89, психические расстройства и расстройства поведения, болезни нервной системы, болезни глаза и его придаточного аппарата встречались у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде наиболее часто.

В структуре психических расстройств и расстройств поведения грубая задержка психомоторного развития 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 задержкой психомоторного развития.

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 ретинопатии недоношенных наблюдались у офтальмолога 6 (6%) детей с тяжелым СПОН; случаев рубцовой ретинопатии недоношенных среди детей с умеренным СПОН не было ($p=0,029$). Следует отметить, что у детей часто имела место сочетанная патология глаза и его придаточного аппарата.

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.

В структуре болезней крови и кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, во всех выявленных случаях имела место железодефицитная анемия легкой степени.

В структуре болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани наиболее распространенной нозологической формой были контрактуры суставов верхних и нижних конечностей — в 10 (10%) и 1 (1%) ($p=0,005$) случаях соответственно у детей основной группы и группы сравнения с тяжелыми формами ДЦП.

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%) (исход язвенно-некротического энтероколита, оперативное вмешательство в неонатальном периоде).

В структуре болезней органов дыхания выявлены бронхиальная астма у 5 (5%) и 2 (2%) ($p=0,231$), аллергический ринит — у 5 (5%) и 3 (3%) ($p=0,372$) детей с тяжелым и умеренным СПОН соответственно. Сочетание бронхиальной астмы и аллергического ринита имело место в большинстве выявленных случаев заболеваний органов дыхания.

У детей с тяжелым СПОН случаи диспансерного наблюдения имели место у 2 (2%) по поводу дисфункции синусового узла в структуре болезней системы кровообращения и у 4 (4%) по поводу инфекции мочевыводящих путей в структуре болезней мочеполовой системы. В структуре болезней уха и сосцевидного отростка наиболее частой нозологической формой была тугоухость — у 2 (2%) и 3 (3%) детей с тяжелым и умеренным СПОН соответственно ($p=0,490$). В структуре болезней кожи и подкожной клетчатки выявленной нозологической формой был атопический дерматит.

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 задержки психомоторного развития 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.

Частота патологии глаза и придаточного аппарата 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 и придаточного аппарата у недоношенных детей с выявленной ретинопатией ($n=77$) составила 34 (44%) случая, среди детей без ретинопатии ($n=60$) — 7 (12%) ($p<0,001$). Следует отметить, что частота рубцовой ретинопатии ($n=6$) из всех выявленных случаев ретинопатии недоношенных ($n=77$) составила 7,8% случаев. Рубцовая ретинопатия имела место у 6 из 11 детей с выявленной амблиопией.

Частота анемии среди детей, родившихся доношенными, составила 2 (3%) случая, среди родившихся недоношенными — 21 (15,3%) ($p=0,028$).

Статистически значимых различий по частоте заболеваний эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ, костно-мышечной

системы и соединительной ткани, мочеполовой системы, системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, заболеваний уха и сосцевидного отростка, кожи и подкожной клетчатки у включенных в исследование детей в зависимости от срока гестации не получено.

Среди детей, перенесших неонатальный сепсис ($n=46$), грубая задержка психомоторного развития 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%) ($p=0,008$).

Среди детей, перенесших неонатальный сепсис, частота ВЖК II–III степени составила 10 (22%) случаев, ПВЛ — 9 (19%), церебральной ишемии III степени — 8 (17%); очень низкую и экстремально низкую массу тела (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 задержка психомоторного развития имела место в 9 (31%) случаях, среди детей без ВЖК ($n=89$) 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 задержки психомоторного развития 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%) ($p<0,001$).

Среди детей с бронхиальной астмой ($n=7$, в том числе 2 родившихся доношенными и 5 — недоношенными) в структуре перинатальной патологии в 4 случаях имел место неонатальный сепсис, в 2 — бронхолегочная дисплазия, в 1 — врожденная пневмония, в 1 — респираторный дистресс-синдром, в 1 — синдром аспирации меконием.

Полученная в нашем исследовании взаимосвязь между тяжестью состояния в неонатальном периоде и состоянием здоровья детей в последующие возрастные периоды была показана 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 работе Н. Мерзловой и соавт. 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. Мерзловой и соавт., составила 70% [Н.Б. Мерзлова, Ю.В. Курносков, Л.Н. Винокурова, и соавт., 2013]. В нашем исследовании получены аналогичные данные: доля ДЦП в структуре инвалидности у детей, перенесших критические состояния, составила 80%. Частота ДЦП по данным исследования Н. Мерзловой и соавт. среди детей с ОНМТ и ЭНМТ, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, составила 25% [Н.Б. Мерзлова, Ю.В. Курносков, Л.Н. Винокурова, и соавт., 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.

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. 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.

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, Е.Ю. Сергеенко, М.М. Фрадкина и соавт].

Частота выявленной патологии глаза и придаточного аппарата в дошкольном возрасте в нашем исследовании не увеличивалась в зависимости от тяжести состояния в неонатальном периоде, большинство детей с выявленной патологией глаза и придаточного аппарата рождены на сроке гестации ≤ 33 нед. Частота патологии глаза и придаточного аппарата у детей дошкольного возраста была значительно выше среди детей с выявленной в первые месяцы жизни ретинопатией; рубцовая ретинопатия имела место у большинства детей с выявленной амблиопией. По данным исследования И. 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].

Более высокая частота железодефицитной анемии легкой степени у детей дошкольного возраста, родившихся недоношенными, свидетельствует о длительно сохраняющемся с перинатального периода дефиците железа и, возможно, о нарушениях усвоения железа на протяжении первых лет жизни, а также о необходимости устранения у них дефицита железа, поскольку такой дефицит оказывает неблагоприятное воздействие на уровень физического и нервно-психического развития ребенка [И.С. Тарасова, 2011].

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. 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 группе детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде частота неонатального сепсиса, ПВЛ и ВЖК была значительно выше, чем у детей с умеренными проявлениями СПОН. Наличие неонатального сепсиса, ПВЛ и ВЖК, перенесенных в неонатальном периоде, значительно увеличивали частоту ДЦП и задержки психомоторного развития у детей. Повышенная частота хронических заболеваний у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде, вероятно, связана с воздействием на организм новорожденного, прежде всего на центральную нервную систему, медиаторов системного воспалительного ответа и других индукторов апоптоза, что влечет за собой каскад патобиологических реакций. В периоде новорожденности у младенцев с тяжелой сочетанной перинатальной патологией развивается каскад патофизиологических процессов, которые клинически проявляются синдромом полиорганной недостаточности, «срывом» компенсаторных механизмов; на тканевом и клеточном уровнях наблюдается активация индукторов системного воспаления, оксидативного стресса, нарушений микроциркуляции; происходит дисбаланс гемостаза, развивается митохондриальная дисфункция, что способствует выраженности нейронального апоптоза [T. Gustot, 2011; L.B. Ware, J.P. Fessel, A.K. May, 2012; M. Sharron, C.E. Hoyt, A.A. Wiles, et al., 2012], таким образом, страдание целостного организма реализуется преимущественно в глубоких расстройствах нейроэндокринной регуляции и отсроченном формировании грубой органической патологии центральной нервной системы.

Таким образом, частота хронических заболеваний среди детей дошкольного возраста, перенесших тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде, значительно выше, чем среди детей, перенесших умеренные проявления СПОН. Наиболее распространенной патологией у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, являются психические расстройства и расстройства поведения, заболевания нервной системы, болезни глаза и придаточного аппарата. Частота психических расстройств и расстройств поведения, в том числе грубой задержки психомоторного развития, частота

заболеваний нервной системы, в том числе детского церебрального паралича, значительно выше у детей, перенесших тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде. Тяжелые проявления СПОН не связаны с увеличением частоты заболеваний глаза и придаточного аппарата. Частота детского церебрального паралича значительно выше у детей, перенесших неонатальный сепсис. У детей от преждевременных родов частота грубой задержки психомоторного развития и детского церебрального паралича выше при наличии ВЖК II–III степени и ПВЛ. Формирование в неонатальном периоде органического поражения центральной нервной системы у детей с тяжелыми проявлениями СПОН увеличивает риск детского церебрального паралича и грубой задержки психомоторного развития. 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.

8.4 Физическое и нервно-психическое развитие детей дошкольного возраста с различной тяжестью СПОН в неонатальном периоде

В таблице 90 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 90 – 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.			

Как показано в таблице 90, сравниваемые группы сопоставимы по возрасту на момент оценки физического развития, имеются различия по средним значениям массы тела и роста, показателям WAZ, HAZ. Различий по показателю BAZ – нет.

На рисунках 80-82 показано распределение Z-оценок массы тела, роста, индекса массы тела к возрасту у детей, перенесших критические состояния в соответствии с нормами ВОЗ по физическому развитию детей.

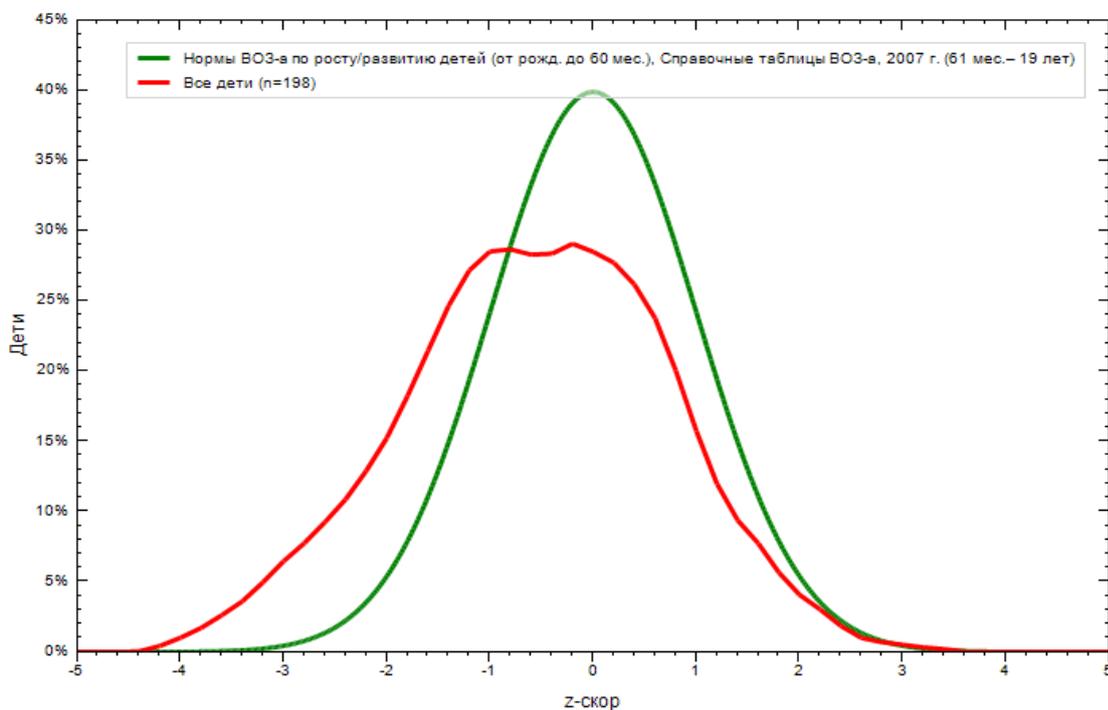


Рисунок 80 – Распределение Z-оценок массы тела по отношению к возрасту (WAZ) у детей, включенных в исследование в сравнении с нормами ВОЗ.

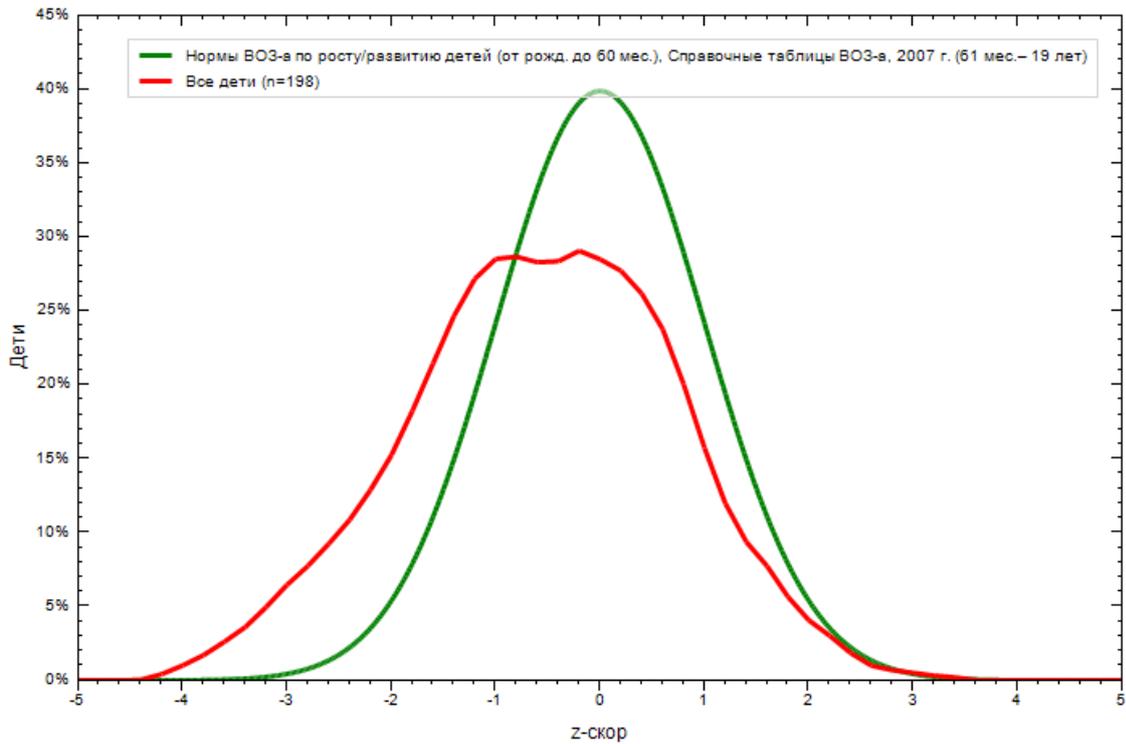


Рисунок 81 – Распределение Z-оценок роста по отношению к возрасту (WAZ) у детей, включенных в исследование в сравнении с нормами ВОЗ.

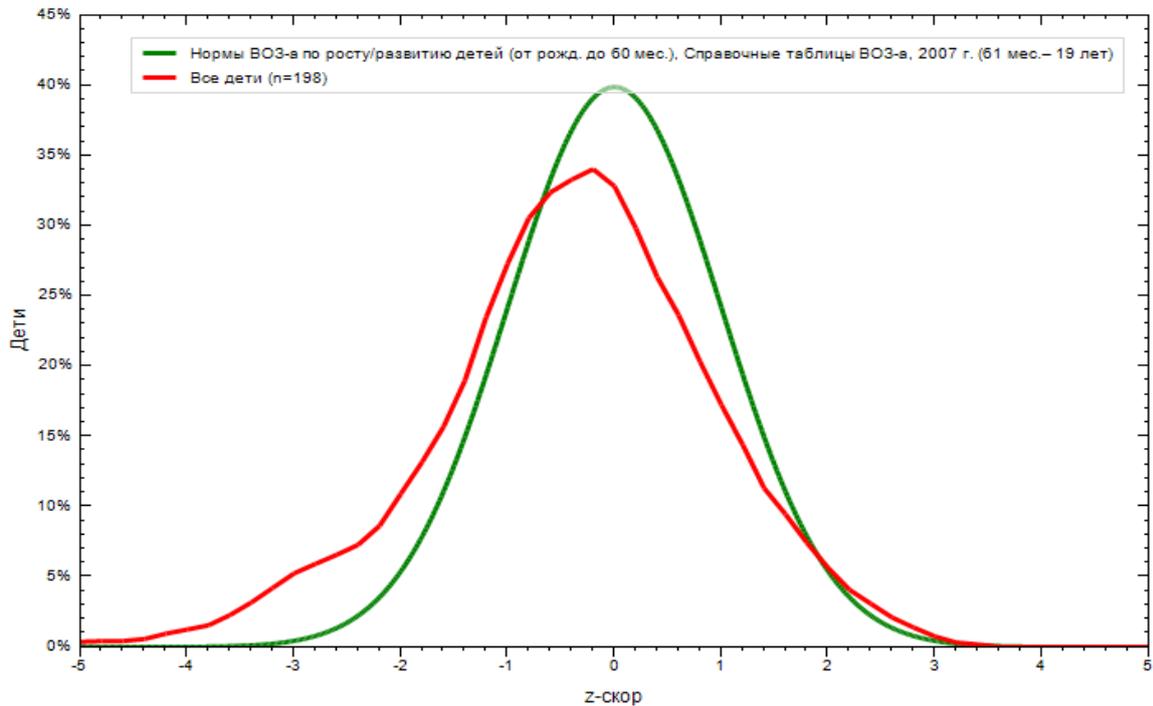


Рисунок 82 – Распределение Z-оценок индекса массы тела по отношению к возрасту (WAZ) у детей, включенных в исследование в сравнении с нормами ВОЗ.

Как показано на рисунках 80-82, кривые распределения Z-оценок массы тела, роста, индекса массы тела к возрасту у детей, перенесших критические

состояния в неонатальном периоде в сравнении с нормами физического развития детей сдвинуты влево, то есть имеют более низкие значения.

На рисунках 83-85 представлены доли детей основной группе и группе сравнения с нормальными значениями Z-оценок массы тела, роста, индекса массы тела к возрасту и доли детей дефицитом и избытком массы тела на основании показателя WAZ, с низкорослостью и высокорослостью на основании показателя HAZ, с дефицитом, избытком массы тела и ожирением на основании показателя BAZ.



Рисунок 83 – Доли детей (%) в группах с нормальными значениями массы тела, дефицитом и избытком массы тела.

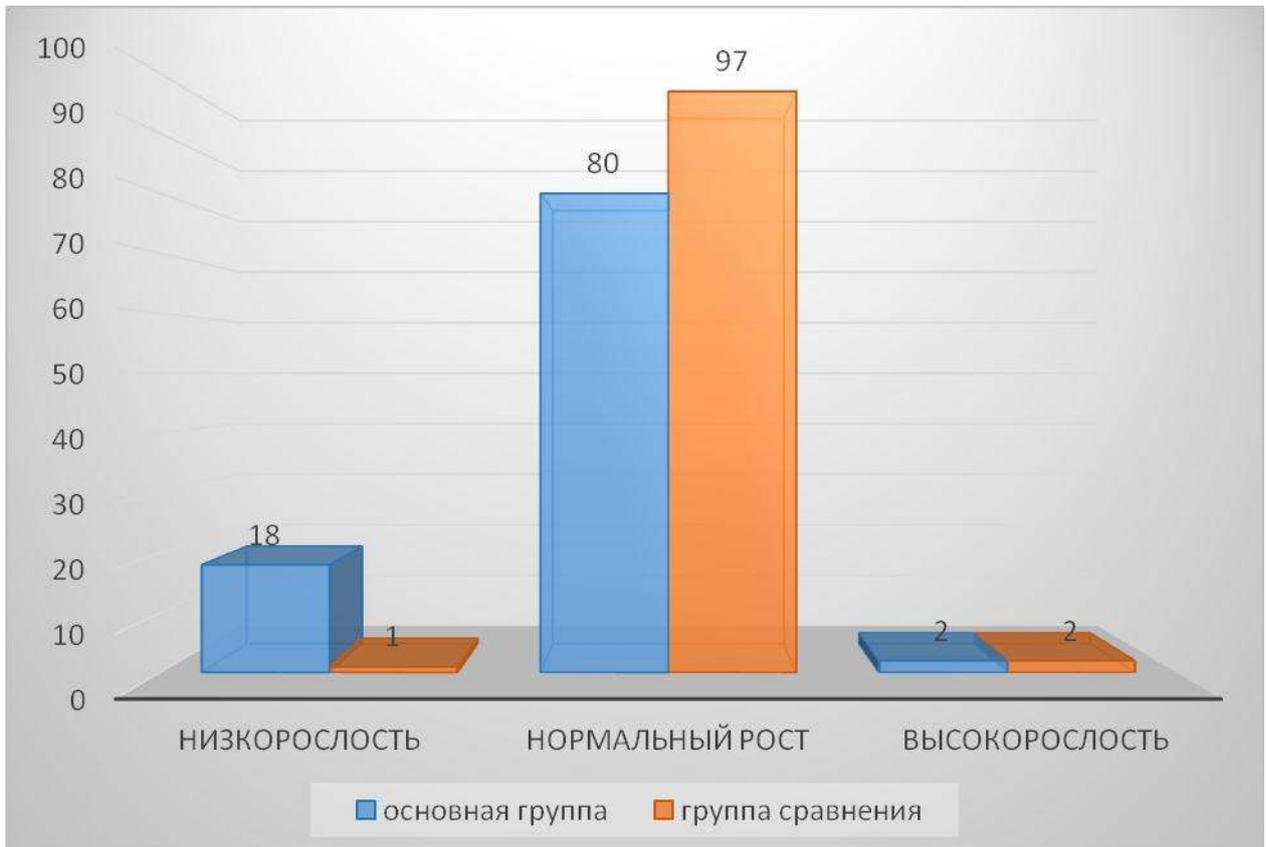


Рисунок 84 – Доли детей (%) в группах с нормальными значениями роста, низкорослостью и высокорослостью.

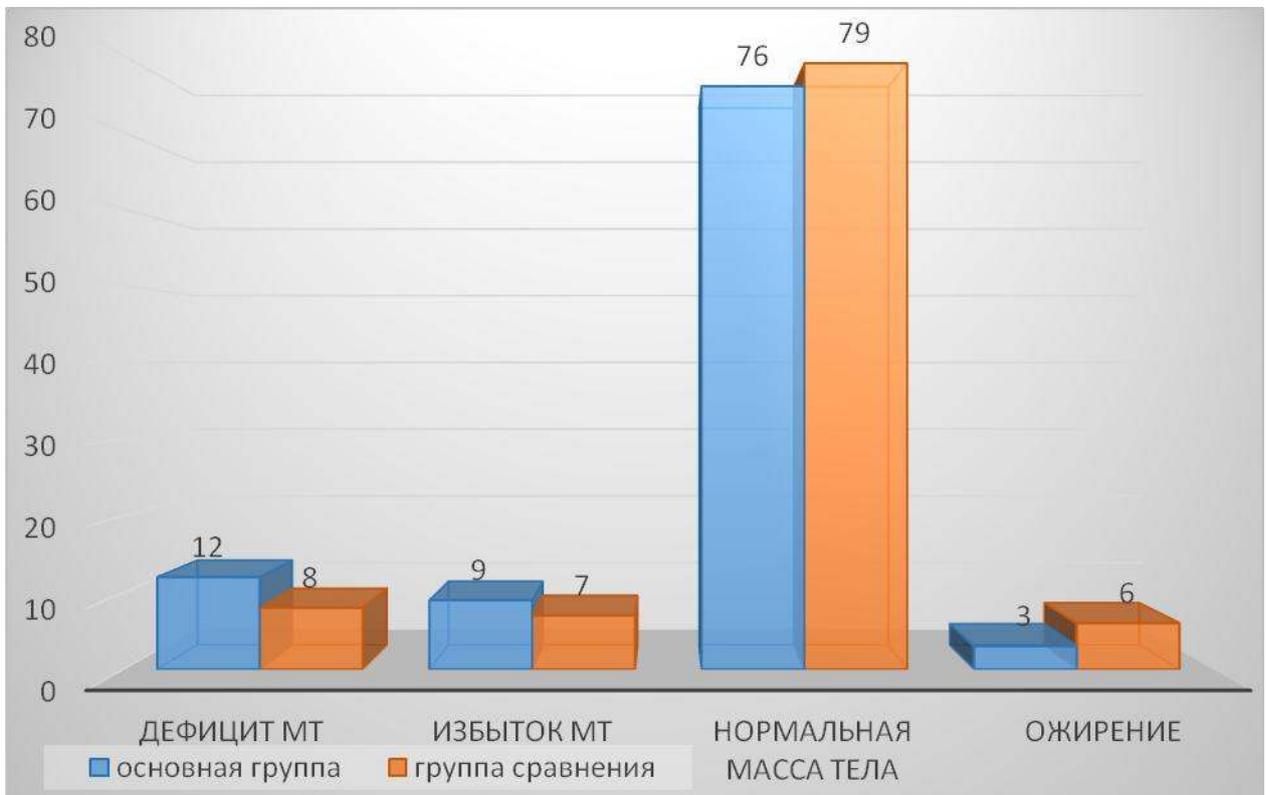


Рисунок 85 – Доли детей (%) в группах с нормальными значениями индекса массы тела, дефицитом массы тела, избытком массы тела и ожирением.

Анализ величины показателя WAZ (рисунок 83) 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 (рисунок 84) 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 (рисунок 85) 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 91 представлена частота выявленных нарушений при оценке нервно-психического развития детей основной группы и группы сравнения.

Таблица 91 – 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

Как показано в таблице 91, частота выявленных нарушений в нервно-психическом развитии была значительно выше в основной группе детей, перенесших тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде.

Грубая задержка психомоторного развития в основной группе детей имела место в 18 (18%) случаев, в группе сравнения в 1 (1%) случаев ($p < 0,001$). 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 ($p < 0,001$).

Как было показано выше, перинатальный период для человека является критическим для развития и становления нервной, эндокринной и иммунной системы. К настоящему времени накоплены данные о взаимном регуляторном влиянии нервной, эндокринной и иммунной системы на протяжении всей жизни, начиная с эмбрионального периода. Развитие критического состояния у новорожденного сопровождается активацией системного воспалительного ответа и синтезом цитокинов, воздействие которых на нервную систему сопровождается уменьшением количества дофаминергических и серотонинергических нейронов, изменением чувствительности гонадотропин-рилизинг гормона к стрессу, что оказывает влияние на становление в том числе и нейроэндокринной регуляции физического развития, что сказывается на темпах физического развития детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде. Выявленная в нашем исследовании более высокая частота низкорослости и нарушений нервно-психического развития у детей, перенесших тяжелые проявления СПОН, свидетельствует о значительном повреждающем воздействии на органном и тканевом уровне факторов критического состояния [Л.А Захарова, 2010; 2014].

Таким образом, изучение состояния здоровья детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, позволяет оценить эффективность постоянно совершенствующихся перинатальных медицинских технологий. Тяжесть состояния ребенка в неонатальном периоде, возможно, является интегративным критерием, позволяющим изучать универсальные механизмы формирования здоровья у детей с тяжелыми заболеваниями неонатального периода. Тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде ассоциируются с низким уровнем физического развития, высокой частотой нарушений в нервно-психическом развитии, в том числе грубой задержки психомоторного развития в дошкольном возрасте. Высокая частота низкорослости у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде, вероятно, связана с воздействием в неонатальном периоде медиаторов системного

воспалительного ответа на становление нейроэндокринных механизмов регуляции роста. Выделение детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде в группу высокого риска по формированию органической патологии ЦНС, нарушению физического и нервно-психического развития позволит осуществлять лечебные и реабилитационные мероприятия в ранние сроки, обеспечивая максимально возможное восстановление нарушенных функций, окажет влияние на уровень физического и нервно-психического развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) до настоящего времени является основной непосредственной причиной смерти пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. У новорожденных детей отмечаются самые высокие показатели смертности от СПОН, по этой причине СПОН можно считать одной из самых актуальных проблем неонатологии.

Патогенез СПОН до настоящего времени остается не до конца изученным несмотря на большое количество проведенных исследований. Основными звеньями патогенеза СПОН по современным представлениям являются системный воспалительный ответ, оксидативный стресс и нарушение микроциркуляции. Увеличение интенсивности системного воспалительного ответа, нарушение микроциркуляции, активация оксидативного стресса могут быть обусловлены, в том числе, и нарушением функционального состояния эритроцитов, что позволяет предполагать влияние выраженности изменений в системе эритронов у индивидуума на исход патологического процесса.

Оформление концепции СПОН началось в 70-е годы XX века. Единое определение СПОН было дано R.C. Bone et al. в 1992 году, данное определение не содержало уточнений о степени дисфункции органов, в результате появилось множество новых определений СПОН, что усложнило возможность сопоставлять результаты клинических испытаний. В настоящее время наряду с дихотомической оценкой наличия или отсутствия органной недостаточности для оценки тяжести СПОН используются специально разработанные шкалы. Первые описания СПОН у новорожденных появились в 90-е годы, проблема СПОН в неонатологии изучается параллельно с совершенствованием перинатальных технологий, позволяющих выхаживать новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Наличие у эритроцитов газотранспортной функции, сопряженной с состоянием эритроцитарной мембраны и цитоскелета, которые обеспечивают

деформируемость эритроцитов, мощная система антиоксидантных ферментов с одной стороны, и сильных окислителей (железо в составе гемоглобина), с другой, обуславливают участие системы эритрона в нарушении микроциркуляции, активации оксидативного стресса и системного воспалительного ответа, основных факторов патогенеза СПОН.

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность шкал оценки тяжести СПОН в отношении летального исхода в больших группах пациентов, шкалы часто переоценивают вероятность смерти у конкретного пациента. Невозможность предсказать точный прогноз у конкретного пациента с СПОН только с использованием шкальной оценки, ставит перед исследователями задачу использования физиологических и биохимические параметров в качестве маркеров, которые наряду с оценкой по шкале могли бы уточнить прогноз и индивидуализировать терапию СПОН.

Количественные и качественные характеристики эритроцитов новорожденных зависят от гестационного возраста и изменяются в течение неонатального периода, изучение состояния системы эритрона у новорожденных в условиях активации системного воспалительного ответа является сложной задачей, требующей оценки параметров системы эритрона у новорожденных с СПОН и в зависимости от срока гестации, и в зависимости от постнатального возраста, решение данной задачи облегчается использованием автоматизированных устройств, позволяющих получить представления о показателях системы эритрона с использованием небольших объемов крови. Необходимость тщательного мониторинга гомеостаза у новорожденных в критических состояниях позволяет оценивать параметры системы эритрона в динамике и использовать их в качестве маркеров, с помощью которых возможно уточнить прогноз и индивидуализировать терапию СПОН.

В настоящем исследовании изучены показатели системы эритрона у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации, тяжести, исхода. Определен вклад этиологических факторов в тяжесть СПОН, произведена оценка прогностической значимости совокупности клинических данных, показателей

эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных с СПОН, разработан алгоритм ведения новорожденных с СПОН в отделении реанимации и интенсивной терапии с использованием определенных прогностических критериев летального исхода, изучено состояние здоровья детей дошкольного возраста, перенесших СПОН в неонатальном периоде.

Для решения поставленных задач с учетом современных данных по проблеме СПОН, методам исследования и особенностям эритроцитов у новорожденных, на основании сформулированных критериев включения и исключения, в проспективное когортное исследование методом сплошной выборки включено 485 новорожденных детей, поступивших в раннем неонатальном периоде в отделения реанимации и интенсивной терапии Челябинской областной детской клинической больницы, исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

В первые 12 часов с момента поступления новорожденные оценивались по шкале SNAPPE II, новорожденные со сроком гестации 32 недели и менее оценивались также по шкале CRIB II. Ежедневно до наступления исхода все включенные в исследование новорожденные оценивались по шкале NEOMOD. Шкала NEOMOD использовалась как инструмент оценки наличия и тяжести органных дисфункций, оценки тяжести СПОН в динамике. Исходом считали выписку новорожденного из стационара после исчезновения органных дисфункций, либо наступление летального исхода. СПОН у новорожденных определяли как недостаточность двух и более систем органов и наличие двух и более клинических критериев синдрома системного воспалительного ответа, данным критериям соответствовали 429 новорожденных. Наличие в раннем неонатальном периоде у включенных в исследование новорожденных дисфункции одной системы органов, наличие менее двух клинических критериев ССВО определялось как отсутствие СПОН. Отсутствие СПОН имело место у 56 новорожденных. Исследование было проведено в два этапа, первый этап исследования содержит два раздела, IA и IB.

На IA этапе исследования произведен анализ анамнестических данных,

особенностей клинических проявлений органных дисфункций в основных и контрольных группах новорожденных, проведен анализ данных лабораторного и инструментального обследования, лечебных мероприятий в контрольных группах новорожденных, проведено сравнение показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в зависимости от наличия или отсутствия СПОН срока гестации и массы тела при рождении у новорожденных в группах на 7-е сутки жизни.

На IV этапе исследования произведен анализ анамнестических данных, особенностей клинических проявлений, данных лабораторного и инструментального обследования, лечебных мероприятий, анализ показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных в подгруппах в зависимости от тяжести и исхода СПОН. Изучен вклад этиологических факторов в тяжесть СПОН у новорожденных, определен наиболее значимый фактор, обуславливающий тяжесть СПОН в раннем неонатальном периоде, в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев неонатального сепсиса в раннем неонатальном периоде на 7-е сутки жизни у новорожденных с СПОН проведен анализ параметров системы эритона.

Изучена информативность и прогностическая значимость срока гестации, массы тела при рождении, шкал Апгар и SNAPPE II в отношении риска развития СПОН. Изучена информативность и прогностическая значимость совокупности клинических и лабораторных критериев, показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных с СПОН, разработан алгоритм ведения новорожденных с СПОН с использованием определенных прогностических критериев летального исхода.

На II этапе исследования 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.

Анализ показателей системы эритрона проведен с использованием не требующих больших объемов крови методов исследования и в то же время, обладающих информативностью. У новорожденных в динамике произведено определение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, эритроцитарных индексов, концентрации фетального гемоглобина. Изучение морфологии эритроцитов проведено с использованием световой иммерсионной и атомно-силовой микроскопии, рассчитаны индекс трансформации и коэффициент сферичности эритроцитов, количественно характеризующие способность эритроцитов к выполнению ими кислородтранспортной функции. Физико-химические свойства эритроцитарных мембран определены с использованием кислотной устойчивости эритроцитов. Изучена интенсивность процессов перекисного окисления липидов в плазме. Состояние эритроидного кроветворения в неонатальном периоде определено с использованием подсчета количества нормобластов в мазках в периферической крови с использованием световой микроскопии, определения количества и степени зрелости ретикулоцитов с использованием люминесцентной микроскопии, и расчетом фракции незрелых ретикулоцитов и индекса продукции ретикулоцитов.

Статистическая обработка материала проведена с использованием непараметрических методов. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Мощность исследования оценивали по номограмме Альтмана. Для изучения вклада этиологических факторов в тяжесть СПОН у новорожденных использована логистическая регрессия. Для оценки информативности и клинической значимости клинических, лабораторных данных проведен ROC-анализ.

Согласно дизайну исследования, на IA этапе из включенных в исследование новорожденных в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении, наличия или отсутствия СПОН, сформировано 3 основные группы – доношенные новорожденные с СПОН (группа №1), недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении (группа №2), недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ,

ЭНМТ при рождении (группа №3), и две группы контроля – доношенные новорожденные без СПОН (группа №1К), недоношенные новорожденные без СПОН, НМТ при рождении (группа №2К). Основные группы новорожденных были сопоставимы по тяжести СПОН в раннем неонатальном периоде, полу, не было выявлено статистически значимых различий в основных группах новорожденных по уровню летальности.

Новорожденные основной группы №1 были сопоставимы по возрасту на момент поступления в ОРИИТ, полу, сроку гестации, массе тела при рождении с группой контроля №1К. Срок гестации и масса тела основной группы новорожденных №2 были ниже, чем в группе контроля №2К, произведена коррекция групп по сроку гестации, из основной группы новорожденных №2 исключены новорожденные со сроком гестации менее 34 недель, после коррекции группы новорожденных сопоставимы по полу, сроку гестации, массе тела при рождении. Оценка по шкале SNAPPE в первые 12 часов с момента поступления в ОРИИТ, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде у новорожденных основных групп была выше, чем у новорожденных групп контроля.

Анализ антенатального анамнеза в основных группах новорожденных выявил следующие различия – паритет беременности, частота преэклампсии, нарушений маточно-плацентарного кровообращения, хориоамнионита были выше у недоношенных новорожденных с СПОН, угроза прерывания беременности чаще имела место у недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении. Следует отметить, что вышеперечисленные факторы в целом являются факторами риска преждевременных родов. Анализ интранатального анамнеза в основных группах новорожденных выявил более высокую частоту мекония в околоплодных водах у доношенных новорожденных с СПОН и более высокую частоту оперативного родоразрешения у недоношенных новорожденных с СПОН.

Сравнение антенатального анамнеза новорожденных основных групп и групп контроля выявил более высокую частоту курения и большее количество выкуриваемых сигарет в день во время беременности у матерей, более высокую

частоту отсутствия наблюдения матери во время беременности в женской консультации у новорожденных с СПОН. Среди матерей основной группы №2 чаще имели место кольпит и преэклампсия в сравнении с матерями группы контроля №2К. Новорожденные группы контроля №2К чаще, чем новорожденные группы №2 рождались от самостоятельных родов.

Анализ первичных реанимационных мероприятий в родильном зале и состояния при рождении у новорожденных основных групп выявил более высокую частоту искусственной вентиляции легких и непрямого массажа сердца у недоношенных новорожденных с СПОН. Частота рождения с низкой оценкой по шкале Апгар увеличивалась со снижением срока гестации и массы тела при рождении, оценка по шкале Апгар 3 и менее баллов на 5 минуте, выраженный ацидоз пуповинной крови чаще имел место у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

Анализ первичных реанимационных мероприятий в родильном зале и состояния при рождении у новорожденных основной группы №1 и группы №1К не выявил различий. Новорожденные основной группы №2 в сравнении с новорожденными группы контроля №2К чаще имели более низкую оценку по шкале Апгар на первой и пятой минуте. Новорожденным группы №2К чаще проводили искусственную вентиляцию легких в родильном зале в качестве первичного реанимационного мероприятия.

Новорожденные основных групп были сопоставимы по частоте встречаемости клинических диагностических критериев системного воспалительного ответа, наиболее частыми критериями ССВО у новорожденных основных групп были тахипноэ в сочетании тахикардией или брадикардией. Лихорадка, гипотермия и гиперлейкоцитоз имели место реже.

У новорожденных контрольных групп тахипноэ встречалось в большинстве случаев, и не сопровождалось другими диагностическими критериями ССВО. Дисфункция системы органов дыхания была единственной органной дисфункцией у новорожденных контрольных групп №1К и №2К, имела место в 100% случаев и являлась показанием для проведения оксигенотерапии с целью поддержания

оптимального газообмена. Потребность в респираторной поддержке имела место у 58% новорожденных группы контроля №1К и в 80% случаев в группе контроля №2К, неинвазивные методы респираторной поддержки применялись в 21% случаев у новорожденных группы контроля №1К и в 50% случаев у новорожденных группы контроля №2К. Потребность в респираторной поддержке у новорожденных групп контроля составила в среднем 48 часов, потребность в оксигенотерапии у большинства новорожденных групп контроля не выходила за пределы раннего неонатального периода. В качестве основного клинического диагноза у всех новорожденных групп контроля был установлен «респираторный дистресс синдром», в качестве сопутствующего диагноза «церебральная ишемия I степени» имела место 38% новорожденных, «церебральная ишемия II степени» 62% новорожденных.

В более чем 90% случаев в основных группах новорожденных в раннем неонатальном периоде возникала потребность в респираторной поддержке, при этом в более чем 90% случаев методом респираторной поддержки было проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через интубационную трубку. Самыми частыми органическими дисфункциями в основных группах новорожденных были дисфункции системы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Более высокая частота тяжелой дисфункции ЦНС и системы кислотно-основного баланса у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении, вероятно, была связана с глубокой незрелостью и большей подверженности данных систем к возникновению тяжелой дисфункции.

Согласно дизайну, на IV этапе из включенных в исследование новорожденных в зависимости от срока гестации, тяжести и исхода СПОН сформировано 9 подгрупп новорожденных, по три подгруппы в каждой из трех основных групп – подгруппа №1Mod (доношенные новорожденные с умеренными проявлениями СПОН), подгруппа №1Sev (доношенные новорожденные с тяжелыми проявлениями СПОН), подгруппа №1Let (доношенные новорожденные с СПОН, летальным исходом); подгруппа №2Mod (недоношенные новорожденные

с умеренными проявлениями СПОН, НМТ при рождении), подгруппа №2Sev (недоношенные новорожденные с тяжелыми проявлениями СПОН, НМТ при рождении), подгруппа №2Let (недоношенные новорожденные с СПОН, НМТ при рождении, летальным исходом); подгруппа №3Mod (недоношенные новорожденные с умеренными проявлениями СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении), подгруппа №3Sev (недоношенные новорожденные с тяжелыми проявлениями СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении), подгруппа №3Let (недоношенные новорожденные с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении, летальным исходом).

Проведенный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных у доношенных новорожденных с СПОН не выявил статистически значимых различий в оценке по шкале Апгар в зависимости от тяжести и исхода СПОН, имела место более высокая частота как раннего, так и позднего неонатального сепсиса, постнатальной пневмонии (преимущественно вентилятор-ассоциированной) у доношенных новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН, частота позднего неонатального сепсиса и постнатальной пневмонии была значительно выше у новорожденных с летальным исходом. Длительность органных дисфункций, массивность антибактериальной и трансфузионной терапии были значительно выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в сравнении с новорожденными с умеренными проявлениями СПОН. Массивность трансфузионной терапии была самой высокой у новорожденных с летальным исходом. Тяжелая степень поражения ЦНС чаще имела место у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Врожденные пороки развития и неонатальный сепсис и были наиболее частой первоначальной причиной летального исхода у доношенных новорожденных с СПОН. Частота анемии в позднем неонатальном периоде была выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН, самая высокая частота анемии, для коррекции которой была необходима трансфузия эритроцитарной массы имела место у новорожденных с летальным исходом.

У недоношенных новорожденных с СПОН, НМТ при рождении, в отличие от доношенных новорожденных с СПОН, выявлена зависимость тяжести и исхода СПОН от оценки по шкале Апгар – низкая оценка по шкале Апгар на 5 минуте чаще имела место у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом. Врожденная и постнатальная пневмония, ранний и поздний неонатальный сепсис чаще имел место у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. У новорожденных с летальным исходом частота позднего неонатального сепсиса и внутриутробной инфекции была выше, чем у новорожденных с исчезновением органических дисфункций. Длительность органических дисфункций, массивность антибактериальной и трансфузионной терапии, частота использования системных глюкокортикостероидов были выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Тяжелая степень поражения ЦНС была выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Респираторный дистресс синдром и внутриутробная инфекция были наиболее часто указаны в структуре патологоанатомического диагноза в качестве первоначальной причины летального исхода. Частота анемии у недоношенных новорожденных с умеренными проявлениями СПОН в неонатальном периоде была ниже, чем у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН, однако к концу неонатального периода у новорожденных с исчезновением органических дисфункций различий по частоте анемии в зависимости от тяжести органических дисфункций и исхода не было выявлено. Частота гемотрансфузий была значительно ниже у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН, различий по частоте гемотрансфузий у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и у новорожденных с летальным исходом не было выявлено.

Анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в зависимости от тяжести и исхода СПОН выявил зависимость тяжести СПОН от оценки по шкале Апгар на 5 минуте жизни – оценка по шкале Апгар на пятой минуте жизни была ниже у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Ранний неонатальный сепсис чаще имел место у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в

раннем неонатальном периоде. Постнатальная пневмония чаще встречалась у новорожденных с летальным исходом. Длительность респираторной поддержки была выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН, однако длительность оксигенотерапии различий в подгруппах новорожденных в зависимости от тяжести СПОН не имела. Не получено статистически значимых различий в длительности и массивности антибактериальной терапии. Частота трансфузий свежезамороженной плазмы у новорожденных с летальным исходом была значительно выше, чем у новорожденных с исчезновением органических дисфункций. Следует отметить, что новорожденные с летальным исходом реже, чем новорожденные с тяжелыми проявлениями СПОН с исчезновением органических дисфункций получали системные глюкокортикостероиды и внутривенный иммуноглобулин. Частота тяжелого поражения ЦНС была 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 у недоношенных новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении. Частота анемии у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ в позднем неонатальном периоде была высокой, различий по частоте анемии и потребности в трансфузиях эритроцитарной массы у новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ в зависимости от тяжести и исхода СПОН в нашем исследовании не выявлено.

Анализ показателей системы эритрона у новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия СПОН выявил более высокие уровни макроцитоза, гиперхромии и гетерогенности эритроцитов по объему, более высокие уровни фетального гемоглобина и снижение показателей красной крови на 7-е сутки жизни у новорожденных с СПОН. Анализ морфологии эритроцитов периферической крови на 7-е сутки жизни у новорожденных основных групп, в сравнении с новорожденными групп контроля, выявил более высокий уровень эритроцитов с аномалиями формы, в том числе с необратимо измененными формами, увеличение индекса трансформации и коэффициента сферичности эритроцитов у новорожденных с СПОН. Индекс трансформации и коэффициент

сферичности эритроцитов являются интегральными показателями, характеризующими газотранспортную функцию эритроцитов. Увеличение индекса трансформации эритроцитов свидетельствует об увеличении в периферической крови эритроцитов с аномалиями формы, увеличение коэффициента сферичности эритроцитов свидетельствует о приближении формы эритроцитов к сферической. Эритроциты с аномальной формой в меньшей степени способны к деформируемости и к адекватному газообмену. Нарушение газотранспортной функции эритроцитов способствует развитию тканевой гипоксии и усилению активации системного воспалительного ответа и интенсификации процессов перекисного окисления липидов. На наличие тканевой гипоксии у новорожденных с СПОН указывал более высокий уровень лактата в сравнении с новорожденными групп контроля. Показатели перекисного окисления липидов в плазме крови новорожденных с СПОН были выше, чем у новорожденных групп контроля.

Изучение кислотной устойчивости эритроцитов на 7-е сутки жизни у включенных в исследование новорожденных выявило различия в физико-химических свойствах эритроцитарных мембран в зависимости от наличия или отсутствия СПОН – выявлено присутствие в крови новорожденных с СПОН эритроцитов с высокой кислотной устойчивостью, характерной для незрелых форм эритроцитов и свидетельствующее об ускорении эритропоэза, и повышение кислотной устойчивости основной массы эритроцитов, коррелирующее с уровнем перекисного окисления липидов в плазме.

Анализ показателей эритроидного кроветворения на 7-е сутки жизни выявил более высокие уровни ретикулоцитов, фракции незрелых эритроцитов и индекса продукции ретикулоцитов у новорожденных с СПОН, а также более высокую частоту выявления и более высокое количество нормобластов в периферической крови в сравнении с новорожденными групп контроля.

Таким образом, на IА этапе исследования выявлено, что у новорожденных с СПОН имеет место нарушение морфофункционального состояния эритроцитов, на что указывает увеличение в периферической крови новорожденных количества эритроцитов с измененной формой, увеличение индекса трансформации и

коэффициента сферичности эритроцитов, изменение физико-химических свойств эритроцитарных мембран. Изменение формы эритроцитов и физико-химических свойств эритроцитарных мембран препятствует оптимальной газотранспортной функции эритроцитов, способствуют нарушению микроциркуляции, снижению кислородного обеспечения тканей, возникновению тканевой гипоксии, усилению активации системного воспалительного ответа и оксидативного стресса, и нарастанию тяжести СПОН. Разрушение эритроцитов с измененной формой приводит к возникновению анемии. В ответ на снижение кислородного обеспечения тканей в связи с нарушением микроциркуляции и возникновением анемии у новорожденных с СПОН имеет место активация эритроидного кроветворения, которая проявляется макроцитозом и гиперхромией эритроцитов, увеличением гетерогенности популяции эритроцитов, повышением уровня фетального гемоглобина, появлением в периферической крови эритроцитов с высокой кислотной устойчивостью, увеличением общего количества ретикулоцитов, фракции незрелых ретикулоцитов и индекса продукции ретикулоцитов, наличием нормобластов в периферической крови. Вероятно, при развитии СПОН у новорожденных имеет место формирование порочного круга, связанного с вовлечением системы эритрона в патогенез СПОН с последующим нарушением газотранспортной функции эритроцитов, нарушением микроциркуляции, возникновением тканевой гипоксии, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, системного воспалительного ответа, и нарастанием тяжести СПОН.

Анализ показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в раннем неонатальном периоде у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации выявил увеличение частоты анемии со снижением срока гестации и массы тела при рождении без увеличения частоты потребности в трансфузиях эритроцитарной массы. Уровень фетального гемоглобина увеличивался со снижением срока гестации и массы тела при рождении, зависимости степени макроцитоза, гиперхромии, анизоцитоза эритроцитов у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации,

имеющей место в физиологических условиях, не выявлено, что, вероятно, связано со значительными изменениями эритроидного кроветворения и морфологических характеристик эритроцитов у новорожденных при развитии СПОН. Анализ морфологии эритроцитов, количества ретикулоцитов и ретикулоцитарных индексов на 7-е сутки жизни у новорожденных с СПОН не выявил различий в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении, уровень продуктов перекисного окисления липидов, количество в периферической крови эритроцитов, обладающих высокой кислотной устойчивостью, количество нормобластов в периферической крови было выше у недоношенных новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении.

Показатели макроцитоза и гиперхромии, гетерогенности эритроцитов по объему в раннем неонатальном периоде были выше у доношенных новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. Снижение гетерогенности эритроцитов по объему в динамике было характерно для новорожденных с исчезновением органных дисфункций. У новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН имели место реактивация и персистенция синтеза фетального гемоглобина, в то время как у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН уровень фетального гемоглобина снижался в динамике. Как было показано выше, в условиях сниженного кислородного обеспечения тканей фетальный гемоглобин облегчает газообмен, так как способствует расширению сосудов микроциркуляторного русла увеличивая биодоступность оксида азота. Реактивация синтеза фетального гемоглобина характерна в целом для стрессового эритропоэза, который имеет место в условиях снижения кислородного обеспечения тканей. На активацию стрессового эритропоэза у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН указывала более высокая частота выявления нормобластов в периферической крови. Для новорожденных с летальным исходом была характерна самая высокая гетерогенность эритроцитов по объему в течение неонатального периода и самая высокая частота выявления нормобластов в периферической крови.

Макроцитоз, гиперхромия и гетерогенность популяции эритроцитов у

недоношенных новорожденных с НМТ при рождении с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде были выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН, а у новорожденных с летальным исходом высокая гетерогенность популяций эритроцитов сохранялась в течение всего неонатального периода. К концу неонатального периода гетерогенность популяции эритроцитов у новорожденных с исчезновением органических дисфункций увеличивалась, что соотносилось с данными об увеличении частоты анемии у новорожденных с НМТ при рождении вне зависимости от тяжести и исхода СПОН. Об активации стрессового эритропоэза у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН свидетельствовала активация и персистенция синтеза фетального гемоглобина, высокая частота выявления нормобластов в периферической крови. У новорожденных с исчезновением органических дисфункций к концу неонатального периода интенсивность стрессового эритропоэза снижалась, в то время как у новорожденных с летальным исходом признаки функционирования стрессового эритропоэза сохранялись в течение всего неонатального периода.

У новорожденных с СПОН, ОНМТ, ЭНМТ при рождении к концу неонатального периода выявлен более высокий уровень интенсивности процессов перекисного окисления липидов, более значительные изменения морфологии эритроцитов – увеличение количества эритроцитов с необратимо измененной формой, снижение количества дискоцитов, более высокие значения гетерогенности популяции эритроцитов, более высокие значения уровня фетального гемоглобина. У новорожденных с ОНМТ, ЭНМТ при рождении в неонатальном периоде имела место более высокая частота выявления нормобластов в периферической крови.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий при сравнении показателей эритроидного кроветворения у новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении, анализ показателей эритроидного кроветворения в динамике был проведен в зависимости от тяжести и исхода СПОН. Были получены следующие данные – в раннем неонатальном

периоде у новорожденных не было вывлено различий по количеству ретикулоцитов и индекса продукции ретикулоцитов, однако фракция незрелых ретикулоцитов была выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН вне зависимости от исхода. В позднем неонатальном периоде у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН показатели эритроидного кроветворения снижались, в то время как у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН с исчезновением органных дисфункций 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 нормобластов в периферической крови, что позволило сделать предположение о крайне выраженном дисбалансе в иммунной системе у новорожденных с летальным исходом, который способствовал угнетению эритроидного кроветворения и гемопоэза в целом, наряду с имеющим место функционированием стрессового эритропоэза. О наличии активации стрессового эритропоэза у новорожденных с летальным исходом в нашем исследовании свидетельствуют полученные данные о реактивации и персистенции синтеза фетального гемоглобина, высокая гетерогенность популяции эритроцитов, высокая частота выявления нормобластов в периферической крови. У новорожденных с летальным исходом в сравнении с новорожденными с исчезновением органных дисфункций в позднем неонатальном периоде значительно чаще встречалась лейкопения и тромбоцитопения. Нарушение гемопоэза со снижением клеточности костного мозга и увеличением количества активно фагоцитирующих макрофагов с нарушением нормальной архитектуры костного мозга описано в литературе у взрослых пациентов с СПОН. При анализе мазков периферической крови новорожденных с СПОН мы неоднократно выявляли гемофагоцитирующие макрофаги, выявление которых 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 и другими

авторами [К. Kuwata et al, 2006].

Анализ частоты этиологических факторов СПОН в раннем неонатальном периоде показал, что сепсис значительно чаще вызывал тяжелые проявления СПОН у новорожденных вне зависимости от срока гестации и массы тела при рождении. Асфиксия при рождении чаще сопровождалась тяжелыми проявлениями СПОН в группе новорожденных с НМТ при рождении. Не было получено различий в основных группах новорожденных по тяжести СПОН в зависимости от наличия или отсутствия оперативного вмешательства в раннем неонатальном периоде, респираторный дистресс синдром чаще сопровождался умеренными проявлениями СПОН у доношенных новорожденных и у недоношенных новорожденных с НМТ при рождении. Проведенный анализ множественной логистической регрессии показал, что наиболее значимым фактором, обуславливающим тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде, был сепсис. Анализ показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов на 7-е сутки жизни в основных группах новорожденных выявил различия в зависимости от наличия или отсутствия диагностических критериев сепсиса в раннем неонатальном периоде по уровню фетального гемоглобина, степени макроцитоза, гиперхромии, гетерогенности эритроцитов по объему, количеству эритроцитов с измененной формой, индексу трансформации эритроцитов, количеству нормобластов в периферической крови, фракции незрелых эритроцитов – данные показатели были выше у новорожденных с сепсисом. Изменения физико-химических свойств эритроцитарных мембран по данным изучения кислотной устойчивости эритроцитов у новорожденных с СПОН и сепсисом были более выраженные. Полученные данные свидетельствует о более значительном нарушении морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных с сепсисом, что, вероятно, имеет прямую взаимосвязь с тяжестью СПОН у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Оценка срока гестации, массы тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте после рождения, оценка по шкале SNAPPE II в первые 12 часов с

момента поступления новорожденного в ОРИИТ в качестве прогностических факторов, позволяющих оценить риск развития СПОН у новорожденных, показала прогностически значимый результат хорошего качества у таких факторов, как масса тела при рождении (2130 г и менее), оценка по шкале Апгар на 5 минуте после рождения (6 и менее баллов), прогностически значимый результат очень хорошего качества показала любая положительная оценка по шкале SNAPPE II в первые 12 часов с момента поступления новорожденного в ОРИИТ. Тщательный мониторинг витальных функций у новорожденных с высоким риском развития СПОН позволит осуществлять как можно более раннюю диагностику и своевременную терапию СПОН у новорожденных.

Оценка прогностической значимости шкал SNAPPE II, CRIB II, в первые 12 часов с момента поступления новорожденного в ОРИИТ, максимальной оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН показала, что наиболее оптимальным уровнем прогностической значимости обладала максимальная оценка по шкале NEOMOD, которая обладала самыми высокими показателями чувствительности в отношении риска летального исхода у новорожденных с СПОН. Учитывая, что показатели летальности у новорожденных с максимальной оценкой по шкале NEOMOD 5 и более баллов были значительно выше, чем у новорожденных с максимальной оценкой по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 4 и менее баллов, данное пороговое значение было предложено нами для выделения умеренных и тяжелых проявлений СПОН у новорожденных. Умеренными проявлениями СПОН, таким образом, в раннем неонатальном периоде мы считали максимальную оценку по шкале NEOMOD 4 и менее баллов, тяжелыми проявлениями СПОН – максимальную оценку по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 и более баллов. Развитие сепсиса у новорожденных вне зависимости от срока гестации сопровождалось в большинстве случаев тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Учитывая значительно более высокие показатели летальности у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде, выделение тяжелых и

умеренных проявления СПОН у новорожденных является целесообразным.

Анализ прогностической значимости шкалы SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии, прогрессирования ретинопатии показал, что максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде наилучшим образом в сравнении оценками по шкалам CRIB II и SNAPPE II в первые 12 часов с момента поступления в недоношенного новорожденного в ОРИИТ прогнозировала прогрессирование ретинопатии до III стадии, формирование тяжелого поражения ЦНС у новорожденных вне зависимости от срока гестации, уровень прогностической значимости шкалы NEOMOD при прогнозировании риска развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных вне зависимости от срока гестации не имел статистически значимых различий в сравнении с оценкой по шкале CRIB II и SNAPPE II, что позволило нам использовать шкалу NEOMOD в совокупности с показателями эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в качестве прогностических критериев риска неблагоприятного исхода у новорожденных с СПОН.

Наше исследование показало, что оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде (более 6 баллов), уровень фетального гемоглобина (более 88%), средний объем эритроцитов (более 111 фемтолитров), показатель разброса эритроцитов по объему (более 21,4%), количество нормобластов в периферической крови (более 9 на 100 лейкоцитов) в первые сутки с момента поступления новорожденного в ОРИИТ позволяет прогнозировать вероятность летального исхода у новорожденного с СПОН в раннем неонатальном периоде с высокой степенью точности.

Учитывая значительные колебания клинических, лабораторных, инструментальных показателей у новорожденных с СПОН в течение неонатального периода, была проведена оценка прогностической значимости показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов на 7-е сутки жизни в отношении риска летального исхода, который имел место у новорожденных с 8-х по 15-е сутки жизни. Хорошее качество

диагностического теста в отношении риска летального исхода показало определение уровня фетального гемоглобина (более 95%), показателя распределения эритроцитов по объему (более 16,5%), отличное качество диагностического теста – количество нормобластов в периферической крови (более 2 на 100 лейкоцитов).

Оценка прогностической значимости в отношении риска летального исхода в позднем неонатальном периоде уровня гемоглобина (115 и менее г/л), гематокрита (38,4 и менее %), определенные у новорожденных с СПОН на 15-е сутки жизни, показали хорошее качество диагностического теста. Очень хорошее и отличное качество диагностического теста в отношении риска летального исхода в позднем неонатальном периоде показало, соответственно, определение на 15-е сутки жизни показателя разброса эритроцитов по объему (более 16,7%) и обнаружение нормобластов в периферической крови. Отличное качество диагностического теста в отношении риска летального исхода в позднем неонатальном периоде у новорожденных с СПОН показало определение на 15-е сутки жизни количества ретикулоцитов (1,1 % и менее), индекса продукции ретикулоцитов (0,5 и менее), хорошее качество диагностического теста – фракция незрелых ретикулоцитов менее 1%. Учитывая, что оценка по шкале NEOMOD 5 и более баллов предсказывала риск летального исхода в позднем неонатальном периоде с высокой чувствительностью (92%), но с низкой специфичностью (41,4%), оценка показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в неонатальном периоде у новорожденных с максимальной оценкой по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 и более баллов, позволила увеличить точность прогноза.

Таким образом, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде позволяет по окончании раннего неонатального периода выделить новорожденных с СПОН в группу высокого риска летального исхода. Мониторинг показателей эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в неонатальном периоде позволяет увеличить точность прогноза, учитывая, что ряд показателей эритроидного кроветворения и

морфофункционального состояния эритроцитов обладает более высокими показателями специфичности в отношении риска летального исхода в позднем неонатальном периоде.

Риск летального исхода в постнеонатальном периоде у новорожденных с СПОН с отличным качеством диагностического теста показало определение на 28-е сутки жизни показателя разброса эритроцитов по объему (более 16,8%) и выявление нормобластов в периферической крови. Отличное качество диагностического теста в отношении риска летального исхода в постнеонатальном периоде показало определение на 28-е сутки жизни уровня ретикулоцитов (1 и менее %), индекса продукции ретикулоцитов (0,1 и менее), фракция незрелых ретикулоцитов (менее 3 %). Риск летального исхода в постнеонатальном периоде для новорожденных с СПОН оценка по шкале NEOMOD 5 и более баллов также, как и в позднем неонатальном периоде, предсказывала с высокой чувствительностью (95,8%), и низкой специфичностью (44%), а оценка показателей эритроидного кроветворения на 28-е сутки жизни позволяла увеличить точность прогноза.

Самыми высокими показателями чувствительности в отношении риска развития тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии средней и тяжелой степени, прогрессирования ретинопатии до III стадии у новорожденных с исчезновением органных дисфункций обладали масса тела при рождении (1910 г и менее) и оценка по шкале Апгар на 5 мин после рождения (6 и менее баллов), а самыми высокими показателями специфичности срок гестации (менее 32 недель) и максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде (более 5 баллов), в целом с хорошим качеством диагностического теста. Выявление нормобластов в периферической крови на 11-е и 15-е сутки жизни прогнозировало развитие вышеуказанных исходов у новорожденных с исчезновением органных дисфункций с очень хорошим качеством диагностического теста и более высокими значениями чувствительности и специфичности, что позволяет использовать оценку данных показателей у новорожденных с высоким риском неблагоприятного исхода, определенного на

основании клинических параметров с целью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии, прогрессирования ретинопатии.

На основании определенных критериев риска летального исхода у новорожденных с СПОН был разработан алгоритм ведения новорожденных в ОРИТ, позволяющий учитывать высокую вероятность летального исхода у новорожденных с целью манипулирования терапевтическими стратегиями и снижения риска летального исхода при развитии СПОН у новорожденного.

На II этапе исследования 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. Основная группа (n=100) сформирована из числа детей с тяжелыми (максимальная оценка по шкале NEOMOD ≥ 5 баллов) проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Группа сравнения (n=98) сформирована из числа детей с умеренными (максимальная оценка по шкале NEOMOD ≤ 4 баллов). Группы детей сопоставимы по полу, возрасту на момент исследования, сроку гестации, количеству детей НМТ, ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Более 60% детей в группах были рождены от преждевременных родов. Включенные в исследование дети имели сочетанную патологию перинатального периода. Частота неонатального сепсиса и тяжесть перинатального поражения ЦНС в основной группе детей была выше, чем в группе сравнения.

Наше исследование показало, что уровень заболеваемости ОРИ в первые 6-7 лет жизни у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. Пневмония, бронхит, обструктивный бронхит, отит, тонзиллит, ларинготрахеит как нозологическая форма ОРИ чаще встречается у детей с тяжелыми проявлениями

СПОН в раннем неонатальном периоде. Среди детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде и родившихся от преждевременных родов, частота обструктивного бронхита и отита выше, чем у детей, родившихся доношенными. Дети с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде имели более длительные курсы антибактериальной терапии и им было назначено больше антибактериальных препаратов, чем детям с умеренными проявлениями СПОН в неонатальном периоде. Повышенная восприимчивость к ОРИ у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде, вероятно, связана с нарушением становления нейроэндокринной регуляции иммунного ответа в результате воздействия на организм новорожденного медиаторов системного воспалительного ответа и повторных курсов антибактериальной терапии, оказавших влияние на состояние микробиома, изменивших механизмы противовирусной защиты. В то же время высокая восприимчивость к ОРИ у детей с тяжелыми проявлениями СПОН может быть следствием генетически детерминированных особенностей регуляции иммунной системы, предрасполагающей как к высокой восприимчивости к ОРИ, так и к развитию тяжелых проявлений СПОН при развитии критического состояния в неонатальном периоде.

Частота хронических заболеваний среди детей дошкольного возраста, перенесших тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде, была значительно выше, чем среди детей, перенесших умеренные проявления СПОН. Наиболее распространенной патологией у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, являются психические расстройства и расстройства поведения, заболевания нервной системы, болезни глаза и придаточного аппарата. Частота психических расстройств и расстройств поведения, в том числе грубой задержки психомоторного развития, частота заболеваний нервной системы, в том числе детского церебрального паралича, была значительно выше у детей, перенесших тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде. Тяжелые проявления СПОН не были связаны с увеличением частоты заболеваний глаза и придаточного аппарата. Частота

детского церебрального паралича была значительно выше у детей, перенесших неонатальный сепсис. У детей от преждевременных родов частота грубой задержки психомоторного развития и детского церебрального паралича выше при наличии ВЖК II–III степени и ПВЛ. Формирование в неонатальном периоде органического поражения центральной нервной системы у детей с тяжелыми проявлениями СПОН увеличивает, таким образом, риск детского церебрального паралича и грубой задержки психомоторного развития.

Наше исследование показало, что тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде ассоциируются с низким уровнем физического развития, высокой частотой нарушений в нервно-психическом развитии, в том числе грубой задержки психомоторного развития в дошкольном возрасте. Высокая частота низкорослости у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде, вероятно, связана с воздействием в неонатальном периоде медиаторов системного воспалительного ответа на становление нейроэндокринных механизмов регуляции роста. 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.

Таким образом, выполненное исследование позволяет получить целостное представление о вкладе системы эритрона в патогенез критических состояний у новорожденных, использовать показатели эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов в качестве прогностических критериев, индивидуализировать терапию СПОН у новорожденных. Выполненное исследование показало, что тяжесть состояния ребенка в раннем неонатальном периоде, возможно, является интегративным критерием, позволяющим изучать универсальные механизмы формирования здоровья у детей с тяжелыми заболеваниями неонатального периода. Перспективными направлениями будущих исследований по данной теме являются изучение целесообразности заготовки пуповинной крови для новорожденных с высоким риском трансфузий

эритроцитарной массы, разработка критериев для обменно-заменных трансфузий эритроцитарной массы новорожденным с тяжелыми проявлениями СПОН, изучение у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН эффективности препаратов эритропоэтина. Актуальным направлением в неонатологии является поиск, разработка, изучение эффективности и безопасности лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами.

На рис. 86 представлена схема, описывающая вклад системы эритрона в патогенез СПОН у новорожденных, включающая в себя современные представления о патогенезе СПОН по данным литературы и данные собственного исследования.

Как показано на рис 86, асфиксия, респираторный дистресс синдром, сепсис, врожденные пороки развития, являющиеся показанием к оперативному вмешательству – основные этиологические факторы СПОН у новорожденных. Незрелость, как предрасполагающий фактор к развитию респираторного дистресс синдрома, сепсиса, асфиксии при рождении увеличивает вероятность развития СПОН у новорожденных в результате несбалансированности иммунных механизмов и высокой чувствительности клеточных мембран к оксидативному стрессу. Врожденные пороки развития являются фактором, предрасполагающим к асфиксии и низкому сроку гестации при рождении, и являются показанием для оперативного вмешательства в раннем неонатальном периоде. Асфиксия является фактором, предрасполагающим к развитию респираторного дистресс синдрома и сепсиса. У новорожденных с СПОН, как правило, имеет место сочетание нескольких этиологических факторов, способствующих активации системного воспалительного ответа, оксидативного стресса и приводящих к развитию СПОН. Активация оксидативного стресса приводит к изменению метаболической активности клеток в результате развития митохондриальной дисфункции. Транзиторное снижение метаболической активности клеток, в результате активации оксидативного стресса, связанного со снижением кислородного обеспечения тканей, клинически реализуется у новорожденных как умеренные проявления СПОН. Интенсивность оксидативного стресса, превышающая

способность антиоксидантных систем новорожденного связывать свободные радикалы, приводит к значительному повреждению клеточных мембран, в том числе мембран эритроцитов, нарушению деформируемости эритроцитов, изменению их формы, следствием чего является нарушение микроциркуляции, снижение оксигенации тканей, усиление оксидативного стресса и активация системного воспалительного ответа. Эритроциты с аномалиями формы, разрушаясь в сосудистом русле и в местах экстравазации в тканях, способствует дальнейшей интенсификации оксидативного стресса, так как свободный гемоглобин является сильным окислителем. Интенсификация системного воспалительного ответа и оксидативного стресса способствуют прогрессированию СПОН. Гемолиз эритроцитов приводит к развитию анемии и снижению кислородной емкости крови. Тканевая гипоксия способствует активации синтеза эритропоэтина и активации стрессового эритропоэза. Результатом выраженного дисбаланса системного воспалительного и системного противовоспалительного ответа является иммунодепрессия и угнетение эритропоэза, что приводит к нарастанию тяжести анемии и увеличению потребности новорожденного в заместительной терапии — трансфузиях эритроцитарной массы. Массивные трансфузии эритроцитарной массы могут способствовать интенсификации оксидативного стресса в результате внутрисосудистого гемолиза донорских эритроцитов. Генетические особенности индивидуума определяют устойчивость клеточных мембран к оксидативному стрессу, особенности регуляции иммунного ответа и эритропоэза. Тяжесть и исход СПОН у новорожденных, таким образом, зависит от интенсивности воздействия внешних факторов и генетически детерминированных особенностей регуляции эритропоэза в условиях системного воспалительного ответа новорожденного, устойчивости мембран эритроцитов к оксидативному стрессу. Параметры системы эритрона, таким образом, 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.

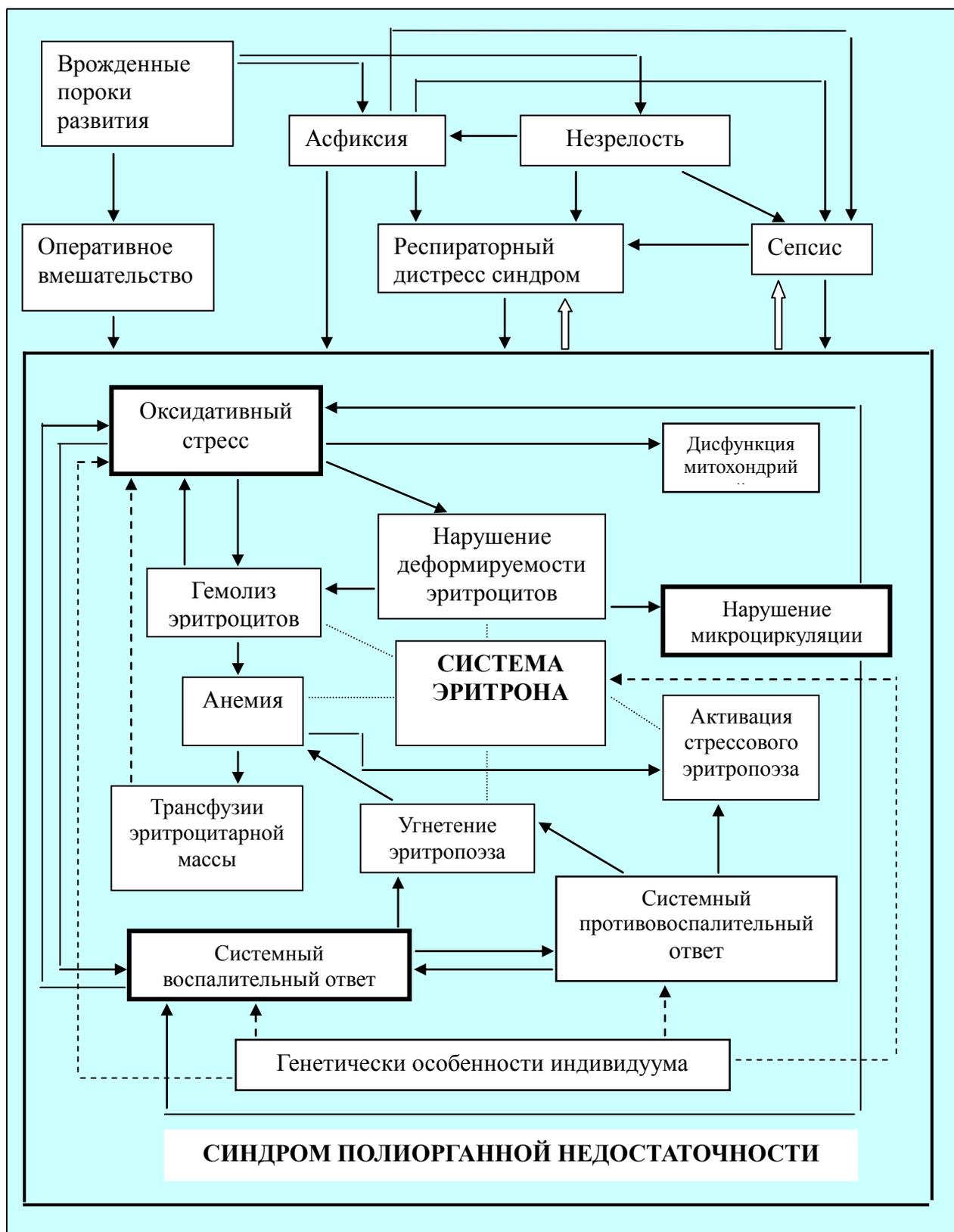


Рисунок 86 — Участие системы эритрона в патогенезе СПОН у новорожденных.

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 СОКРАЩЕНИЙ

AP — абсолютный риск

БОЕ-Э – бурстообразующая единица эритроцитов

ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние

ВСР — время созревания ретикулоцитов

ВСЭ – высокостойкие эритроциты

Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

ГПО – глутатионпероксидаза

ДВСК – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

ДК — диеновые конъюгаты

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР — задержка внутриутробного развития

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИТ — индекс трансформации (эритроцитов)

K — коэффициент сферичности (эритроцитов)

КОЕ-Э – колониобразующая единица эритроцитов

ЛИ — летальный исход

МИ — мясляная иммерсия

МТ — масса тела

НБ — нормобласты

НМТ — низкая масса тела

ОВГ — общее время гемолиза

ОНМТ — очень низкая масса тела

ОР — относительный риск

ОШ — отношение шансов

ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РНК – рибонуклеиновая кислота

РП — ретинопатия

СДППД — система дыхания с постоянным положительным давлением

СМСГ — стадия с максимальной скоростью гемолиза

СПОН — синдром полиорганной недостаточности

ССВО — синдром системного воспалительного ответа

СТ — сопряженные триены

УМГ — уровень максимального гемолиза

ЭПО — эритропоэтин

ЯНЭК — язвенно-некротический энтероколит

AUC — area under curve, численное значение клинической значимости диагностического теста

BMP4 — bone morphogenetic protein, протеин, принадлежащий к суперсемейству протеинов трансформирующего фактора роста β

GSH — глутатион

Hb — гемоглобин

HbF — фетальный гемоглобин

Ht — гематокрит

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

NADH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотид

NADPH — никотинамидадениндинуклеотидфосфата

RDW — red cell distribution width, ширина распределения эритроцитов по объему

SCF — stem cell factor, фактор стволовых клеток

RPI — reticulocyte production index, индекс продукции ретикулоцитов

Rt — ретикулоциты

SaO₂ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом

SOD1 — супероксиддисмутаза 1 типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алачева, Л.В. Оценка морфо-функциональных особенностей периферического отдела эритрона у детей с патологией органов дыхания / Л.В. Алачева, С.Л. Сашенков, Д.К. Волосников [и др.] // Вестн. Южно-Уральского гос. университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура. – 2010. – Т. 19, № 195. – С. 38-42.
2. Александров, Н.П. Изменения в системе красной крови человека (эритроне) при адаптации к новым условиям / Н.П. Александров // Земский врач. – 2010. – № 1. – С. 23-27.
3. Александрович, Ю.С. Предикторы полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, Е.В. Паршин [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 29-34.
4. Александрович, Ю.С. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных / Ю.С. Александрович, Б.К.Нурмагамбетова, К.В. Пшениснов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2008. - № 1. – С. 11-14.
5. Александрович, Ю.С. Особенности течения синдрома полиорганной недостаточности у доношенных и недоношенных новорожденных / Ю.С. Александрович, Б.К. Нурмагамбетова, К.В. Пшениснов [и др.] // Вопр. практ. педиатрии. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 14-16.
6. Александрович, Ю.С. Современные принципы диагностики и интенсивной терапии септического шока у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов // Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. - № 3. – С. 31-35.
7. Александрович, Ю.С. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорожденных / Ю.С. Александрович, Е.В. Паршин, К.В. Пшениснов // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 36-42.

8. Альбицкий В.Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети: Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. – Саратов: Саратовский университет, 1986. — 184 с.
9. Аронскинд, Е.В. Оптимизация клинико-лабораторных критериев диагностики полиорганной недостаточности у детей : дис... канд. мед. наук / Е.В. Аронскинд. - Екатеринбург, 2000. – 120 с.
10. Байбарина, Е.Н. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Проект практических рекомендаций (сокращенный вариант). / Е.Н. Байбарина, А.М. Верещинский, К.Д. Горелик [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2, №3. – С. 46-61.
11. Баранов А.А. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий // Казанский медицинский журнал. — 2018. — Т.99. — №4 — С. 698–705.
12. Баранов А.А. Перспективы инновационных исследований в педиатрии / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.И. Смирнов // Российский педиатрический журнал. — 2013. — №1 — С. 11–17.
13. Баранов А.А. Абилитация младенцев с сочетанной перинатальной патологией: возможности персонализации подходов и методов / А.А., Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, №2. – С. 91-100.
14. Володин Н.Н. Вызовы современности и перспективы внедрения достижений фундаментальных наук в практическую неонатологию / Н.Н. Володин, И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, №1. – С. 8-17.
15. Барановская, И.Б. Гемоглобин ретикулоцитов в дифференциальной диагностике анемий / И.Б. Барановская, С.А. Онищук // Вестн. Оренбургского гос. университета. – 2008. - № 2. – С. 129-134.
16. Барбараш, Л.С. Полиорганная недостаточность после кардиохирургических вмешательств / Л.С. Барбараш, Е.В. Григорьев, Г.П. Плотников [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. - № 5. – С. 31-34.

17. Барбараш, Л.С. Эффективность заместительной почечной терапии при кардиогенном шоке, осложненном полиорганной недостаточностью / Л.С. Барбараш, А.Н. Попков, В.Ю. Херасков [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2011. - № 5. – С. 34-37.
18. Белых О.Ю., Сергеенко Е.Ю., Фрадкина М.М., Ковалева М.Ю. Роботизированная «Система для локомоторной терапии» — первый опыт применения у детей с детским церебральным параличом // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №6 — С. 104.
19. Бойчук И.М., Кацан С.В., Стоянова Е.С., Заичко Е.С. Нарушения рефракции и косоглазие у детей с ретинопатией недоношенных // *Офтальмологический журнал*. — 2013. — №2 — С. 26–29.
20. Бокерия, Л.А. Интенсивная терапия полиорганной недостаточности у новорожденных после кардиохирургических вмешательств / Л.А. Бокерия, Г.В. Лобачева, М.В. Ярустовский [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2005. - № 2. –С. 62-66.
21. Бондарь, Т.П. Наноисследование поверхности мембран эритроцитов с нарушенным морфо-функциональным состоянием в норме и при сахарном диабете 2 типа / Т.П. Бондарь, О.И. Запарожцева, Е.А. Мельченко [и др.] // *Вестн. Ставропольского гос. университета*. – 2010. - № 4. – С. 219-224.
22. Ботвиньева, В.В. Перспективы диагностики и лечения различных видов анемии у детей / В.В.Ботвиньева, О.Б. Гордеева, Л.С. Намазова-Баранова // *Педиатрическая фармакология*. – 2012. – Т. 9, № 5. – С. 35-40.
23. Бочаров, Р.В. Взаимосвязь между дисфункцией системы гемостаза, тяжестью ожогового шока и развитием синдрома полиорганной недостаточности / Р.В. Бочаров, А.Л. Солнышко, Е.Г. Рипп // *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 16-20.
24. Бударова К.В., Шмаков А.Н., Сирота С.И. Сравнительная оценка информативности шкал полиорганной недостаточности у новорожденных с некротизирующим энтероколитом // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2017. — Т.7.— №3 — С. 82–86.

25. Великий, Н.Н. Влияние хронического воздействия рентгеновского излучения на метаболизм и функционирование эритроцитов. Радиационная биология / Н.Н. Великий, Л.С. Старикович, В.Н. Коробов // Радиоэлектрология. – 1999. – Т. 39, № 4. – С. 425-430.
26. Власов, В.В. Эффективность диагностических исследований / В.В. Власов. – Москва : Медицина, 1988. - 253 с.
27. Волосников, Д.К. Аномалии структуры и особенности синтеза гемоглобина в онтогенезе: современное состояние проблемы / Д.К. Волосников, Е.Н. Серебрякова // Гематология и трансфузиология. – 2010. – Т. 55, № 1. – С. 36-40.
28. Волчегорский, И.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников [и др.] — Челябинск: ЧелГМА, 2000. - 168 с.
29. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев – Москва: Ньюдиамед, 2002. – Т. 1. - 280 с.
30. Воробьева, Н.А. Роль генетических полиморфизмов системы гемостаза в формировании полиорганной недостаточности при остром ДВС-синдроме / Н.А. Воробьева, С.И. Капустин // Анестезиология и реаниматология. - 2007. - № 2. - С. 55-57.
31. Гельфанд, Е.Б. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции / Е.Б. Гельфанд, В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - № 3. – С. 29-33.
32. Герасимов, Л.В. Микрореологические нарушения при критических состояниях / Л.В. Герасимов, В.В. Мороз, А.А. Исакова // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 74-78.
33. Гительзон, И.И. Эритрограммы как метод клинического исследования крови / И.И. Гительзон, И.А. Терсков.- Красноярск, 1959. – 233 с.
34. Говоров, В.В. Прогностическая оценка показателей основных систем жизнеобеспечения и шкалы APACHE II у пациентов с тяжелой сочетанной

травмой / В.В. Говоров, Н.В. Говорова, А.Э. Мангус // Политравма. - 2011. - № 2. - С. 41-47.

35. Гологорский, В.А. Печеночно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком / В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд, В.Е. Багдатьяев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1985. - № 4. – С. 3-6.

36. Голубева, Е.К. Физиологические механизмы эритродиереза / Е.К. Голубева // Вестн. Ивановской мед. академии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 56-61.

37. Городецкий, В.М. Современные принципы трансфузионной терапии травматической массивной кровопотери / В.М. Городецкий // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 3-5.

38. Данилов, И.А. Полиорганная недостаточность: состояние проблемы и современные методы лечения с использованием низкопоточных мембранных технологий / И.А. Данилов, А.М. Овечкин // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 6. – С. 66-71.

39. Дегтярева, М.В. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка эффективности иммунозаместительной терапии пентаглобином / М.В. Дегтярева, Т.В. Бирюкова, Н.Н. Володин [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 32-40.

40. Длусская, И.Г. Реакция некоторых звеньев системы красной крови на периодическое действие субмаксимальных перегрузок / И.Г. Длусская, Н.А. Гайдамакин, Р.К. Киселев // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1991. – Т. 25, № 2. – С. 47-50.

41. Дорофеева, Е.И. Особенности гемостаза у новорожденных детей / Е.И. Дорофеева, В.Г. Демихов, Е.В. Демихова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. - № 1. – С. 44-47.

42. Дубинина, Е.Е. Активность антиоксидантных ферментов эритроцитов у здоровых новорожденных и у новорожденных, родившихся в асфиксии в первые дни жизни / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Н.П. Шабалов // Укр. биохимический журн. – 1997. – Т. 69, № 4. – С. 72-78.

43. Жетишев, Р.А. Характеристика эритроцитарных параметров и популяционного состава эритроцитов у новорожденных различных регионов России / Р.А. Жетишев, Л.Б. Черкесова, З.З. Деунежева [и др.] // *Вопр. практической педиатрии*. – 2008. – Т. 3, № 5. – С. 23.
44. Жидкова, О.Б. Интегративно-динамическая оценка тяжести течения болезни у новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии (сообщение 1) / О.Б. Жидкова, Е.А. Курзина, Д.О. Иванов [и др.] // *Вопр. практической педиатрии*. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 32-35.
45. Заплатников, А.Л. Особенности гемограммы у детей: показатели красной крови (лекция) [Электронный ресурс] / А.Л. Заплатников // *Педиатрия. Приложение к журналу CONSILIUM Medicum*. – 2013. – URL: <http://www.consilium-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-03-2013/>(18.01.2014).
46. Захаров, Ю.М. Роль обратных связей в регуляции эритропоэза / Ю.М. Захаров // *Рос. физиологический журн.* – 2006. – Т. 92, № 9. – С. 1033-1045.
47. Захарова Л.А. Взаиморегуляция развития нейроэндокринной и иммунной систем // *Онтогенез*. – 2010. – Т. 41. – №6. – С. 414-474.
48. Захарова Л.А. Пластичность нейроэндокринной и иммунной систем в раннем развитии // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. – 2014. – №5. – С. 437-447.
49. Зильбер, А.П. *Этюды критической медицины* / А.П. Зильбер. – Москва: МЕДпресс-информ, 2006. – 568 с.
50. Зинчук, В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты / В.В. Зинчук // *Успехи физиологических наук*. – 2001. – Т. 32, № 3. – С. 66-78.
51. Золотокрылина, Е.С. Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжелой сочетанной травмой, массивной кровопотерей в раннем постреанимационном периоде / Е.С. Золотокрылина // *Анестезиология и реаниматология*. – 1996. - № 1. – С. 9-13.
52. Камкин, А. *Фундаментальная и клиническая физиология : учебник для студ. высш. учеб. заведений* / А. Камкин, А. Каменский. – Москва : Академия, 2004. – 807 с.

53. Кассиль, В.Л. Что такое респираторный дистресс-синдром: есть ли смысл в дискуссии? / В.Л. Кассиль, М.А. Выжигина, С.В. Свиридов // Вестн. интенсивной терапии. - 2006. - № 4. - С. 53.
54. Козинец, Г.И. Исследование системы крови в клинической практике / Г.И. Козинец, В.А. Макарова. – Москва: Триада X, 1997. – 480 с.
55. Козлов, В.А. Эритрон как саморегулирующаяся гомеостатическая система?! / В.А. Козлов // Патологическая физиология и эксперим. терапия. – 2001. - № 3. – С. 9-11.
56. Кост, Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Е.А. Кост. – М.: Медицина, 1975. – 383 с
57. Кочарли, Н.К. Влияние ионов тяжелых металлов на мембранную устойчивость эритроцитов в норме и при различной патологии организма / Н.К. Кочарли, С.Т. Гумматова, Х.Д. Абдуллаев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. - № 11. – С. 299-303.
58. Кривенцев, Ю.А. Фетальный гемоглобин при наркопатологии / Ю.А. Кривенцев, Р.А. Бисалиева, Е.А. Гребнева [и др.] // Астраханский мед. журн. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 222-224.
59. Кривенцев, Ю.А. Современный взгляд на гетерогенную систему гемоглобина / Ю.А. Кривенцев, Р.А. Бисалиева, П.А. Иванов // Астраханский мед. журн. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 19-34.
60. Крылов, В.Н. Изменение электрофоретической подвижности эритроцитов при действии стресс-факторов / В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина // Гематология и трансфузиология. – 2011. – Т. 56, № 5. – С. 18-21.
61. Кубышкин А.В. Механизмы участия провоспалительных и апоптотических факторов в инициации повреждения легких при экстремальных состояниях / А.В. Кубышкин, Л.В. Анисимова, Е.Ю. Бессалова [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 4-10.
62. Кузьменко, Г.Н. Функциональное состояние эритроцитов у новорожденных, родившихся в асфиксии / Г.Н. Кузьменко, Т.В. Чаша // Вопр. охраны материнства и детства. – 1985. – Т. 30, № 7. – С. 21-25.

63. Кузьмин, М.А. Нарушения в системе гемостаза у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком / М.А. Кузьмин, Д.А. Типисев, Д.С. Цветков [и др.] // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 28-41.
64. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Шабалов Н.П. Прогнозирование состояния здоровья в анамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Детская медицина Северо-Запада. – 2010. - №1. – С. 22-27.
65. Курзина Е.А., Иванов Д.О., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В. Связь тяжести течения болезни в перинатальном периоде и состояние здоровья детей в школьном возрасте // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2013. — №2 — С. 38–44.
66. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вестн. интенсивной терапии. – 1999. - № 2. – С. 11-15.
67. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вестн. интенсивной терапии. – 1999. - № 3. – С. 13-17.
68. Лисовский, В.А. Трансформация эритроцитов как диагностический тест в клинической практике / В.А. Лисовский, В.Н. Кидалов, В.В. Гуц // Лабораторное дело. – 1986. - № 10. – С. 594–598.
69. Луговская, С.А. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови : методические рекомендации / С.А. Луговская, М.Е. Почтарь, В.В. Долгов. – Москва; Тверь: Триада, 2007. – 112 с.
70. Льюис, С.М. Практическая и лабораторная гематология / С.М. Льюис, Б. Бэйн, И. Бэйтс. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.
71. Любимова, А.В. Основные компоненты инфекционного контроля в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / А.В. Любимова, Л.П. Зуева, А.М. Пулин [и др.] // Эфферентная терапия. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 91-97.
72. Мальцева, И.В. Влияние агрегации эритроцитов на выраженность

внутрисосудистого гемолиза при операциях в условиях искусственного кровообращения / И.В. Мальцева, О.И. Уразова, В.В. Новицкий [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2011. – Т. 56, № 6. – С. 28-32.

73. Манчук, В.Т. Структурно-функциональные параметры клеток крови в норме и при патологии у детей в условиях Севера / В.Т. Манчук, В.П. Терещенко, С.Ю. Терещенко [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2003. - № 2. – С. 12-16.

74. Матвеева Е.А. Характеристика эритроцитарных показателей углубоконедоношенных детей в раннем неонатальном периоде / Е.А. Матвеева, С.Б. Назаров; Ю.А. Иваненкова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т.21, № 2-2. – С. 89-93.

75. Маянский Н.А. Динамика и референсные интервалы показателей гемограммы у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде / Н.А. Маянский, Е.Н. Пономаренко, О.С. Мельничук [и др.] / Вопросы диагностики в педиатрии. - 2012. - Т. 4. - №1. - С. 20-23.

76. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая [и др.]; Под ред. Меньшикова В.В. – М.: Медицина, 1987.- 368 с.

77. Мерзлова Н.Б., Курносов Ю.В., Винокурова Л.Н., Батулин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Фундаментальные исследования. — 2013. — №3 — С. 121–125.

78. Миночкин П.И. Отлучение от искусственной вентиляции легких новорожденных детей, перенесших полиорганную недостаточность / П.И. Миночкин // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, №4. – С. 115-119.

79. Миронов, П.И. Оценка валидности педиатрических шкал оценки тяжести состояния в детских многопрофильных отделениях интенсивной терапии / П.И. Миронов, Александрович, Д.О. Иванов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2009. - № 1. – С. 23-25.

80. Михайлис, А.А. Стресс-индуцированная динамика гемолитической стойкости эритроцитов при различных видах повреждающих воздействий / А.А. Михайлис // Вестн. Рос. университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009.

- № 4. –С. 94-100.

81. Мороз В.В. Клиническая оценка кислородного долга у больных с полиорганной недостаточностью / В.В. Мороз, В.К. Неверин, С.В. Галушка [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2000. - № 6. –С. 29-33.

82. Мороз, В.В. Атомная силовая микроскопия структуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и реинфузии / В.В. Мороз, А.М. Черныш, Е.К. Козлова [и др.] // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 5. – С. 5-9.

83. Мороз, В.В. Изменения ультраструктуры поверхности мембран эритроцитов после кровопотери и их коррекция лазерным облучением / В.В. Мороз, А.К. Кирсанова, И.С. Новодержкина [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 5-9.

84. Мороз, В.В. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике / В.В. Мороз, Т.В. Смелая, А.М. Голубев [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 5-12.

85. Мороз, В.В. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях / В.В. Мороз, А.М. Голубев, А.В. Афанасьева [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. - № 1. – С. 52-60.

86. Мороз, В.В. Динамика морфологических изменений эритроцитов и биохимических показателей консервированной цельной крови в различные сроки хранения / В.В. Мороз, А.М. Голубев, Е.К. Козлова [и др.] // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 5-13.

87. Морозова, В.Т. Эритроциты: структура, функции, клинико-диагностическое значение / В.Т. Морозова, С.А. Луговская, М.Е. Почтарь // Клинич. лаб. диагностика. – 2007. – С. 10. – С. 21-35.

88. Назаренко Г.И. Управление качеством лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, Кишкун А.А.– М.: Медицина, 2001. – 360 с.

89. Овсянников Д.Ю. Организация медицинской помощи детям с бронхолегочной дисплазией: проблемы и решения / Д.Ю. Овсянников // Вопросы практической педиатрии. - 2011. - Т. 6. - №4. - С. 37-45.

90. Орлов, Ю.П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии

органных дисфункций при критических состояниях / Ю.П. Орлов // Общая реаниматология. - 2008. - Т. 4, № 2. - С. 88-93.

91. Орлов, Ю.П. Роль ионов железа в нарушении микроциркуляции и реологических свойств крови при ишемии-реперфузии в эксперименте / Ю.П. Орлов, В.Н. Лукач, В.Т. Долгих [и др.] // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 51-54.

92. Осипова, Н.А. Окислительный стресс при критических состояниях и его коррекция / Н.А. Осипова, Н.В. Эделева, Р.И. Якубовская [и др.] // Общая реаниматология. - 2008. - Т. 4, № 2. - С. 98-102.

93. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 168 с.

94. Петров, Д.В. Эффективность применения глутамина в составе парентерального питания у новорожденных с сепсисом / Д.В. Петров, С.В. Бобовник, Е.Н. Каменская [и др.] // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 77-81.

95. Плоткин, Л.Л. Клинические проявления эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом / Л.Л. Плоткин, А.М. Беспалов, Д.М. Смирнов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. - № 2. – С. 48-51.

96. Погорелов, В.М. Лабораторно-клиническая диагностика анемий / В.М. Погорелов, Г.И. Козинец, Л.Г. Ковалева. – Москва, 2004. – 172 с.

97. Пшениснов, К.В. Диагностика и интенсивная терапия полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке : автореф..... канд. мед. наук / К.В. Пшениснов. - Санкт-Петербург, 2009. – 24 с.

98. Пшениснов, К.В. Принципы оказания помощи новорожденным в критическом состоянии на этапе межгоспитальной транспортировки / К.В. Пшениснов, В.В. Андреев, Р.И. Череватенко [и др.] // Скорая мед. помощь. – 2011. - № 2. – С. 31-36.

99. Пясецкая, Н.М. Особенности эритропоеза у глубоконеодоношенных новорожденных в первые 2 месяца жизни / Н.М. Пясецкая // Врачебное дело. –

1999. - № 3. – С. 71-75.

100. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 С.

101. Романенко В.А. Оценка встречаемости синдрома утечки воздуха и бронхолегочной дисплазии при проведении искусственной вентиляции легких у новорожденных детей / В.А. Романенко, К.В. Романенко, А.П. Аверин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. - 2008.- Т. 3, №5. - С. 46.

102. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Сарвилина И.В. Синдром «часто болеющий ребенок» // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т.57. – №9-10. – С.8-16.

103. Румянцев, А.Г. Диагностика и лечение железодефицитных анемий у детей: пособие для врачей / А.Г. Румянцев, Н.А. Коровина. – Москва, 2004. – 48 с.

104. Румянцев А.Г., Румянцев С.А. Особенности реакции крови при различных заболеваниях / Неонатология: национальное руководство // под ред. Н.Н. Володина.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009.-848 с.

105. Рязанцева, Н.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 1. – С. 53-65.

106. Рябов, Г.А. Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов, С.И. Дорохов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2000. - № 2. – С. 72-75.

107. Садчиков, Д.В. Эффективность кислородтранспортной функции крови в зависимости от качественного состояния эритроцитов при тяжелой постгеморрагической анемии / Д.В. Садчиков, А.О. Хоженко // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 35-39.

108. Самсыгина, Г.А. Сепсис и септический шок у новорожденных детей / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 1. – С. 120-126.

109. Самсыгина, Г.А. Профилактика кандидоза у новорожденных детей / Г.А.

Самсыгина, Г.Н. Буслаева // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4. – №2. – С. 64-67.

110. Самсыгина, Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 32-37.

111. Сарычева, Т.Г. Морфофункциональная характеристика эритронов в норме / Т.Г. Сарычева, Г.И. Козинец // Клинич. лаб. диагностика. – 2001. – № 5. – С. 3-8.

112. Сахарова, Е.С. Анемия у недоношенных детей [Электронный ресурс] / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян // Педиатрия. Приложение к журналу CONSILIUM Medicum. – 2002. – URL: <http://www.pediatr-russia.ru/node/126> (20.02.2013).

113. Сахарчук, И.И. Кислотная резистентность эритроцитов при медикаментозном лечении сердечной недостаточности / И.И. Сахарчук, Н.Ф. Стародуб, А.П. Сисецкий // Врачебное дело. – 1991. - № 5. – С. 33-35.

114. Сахау, Н.Р. Клинико-диагностическая оценка состояния мембран эритроцитов у больных первичным хроническим пиелонефритом / Н.Р. Сахау, Г.Х. Мирсаева, Ф.Х. Камиллов [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 47-51.

115. Сергеева, В.А. Фетальный воспалительный ответ в развитии синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных / В.А. Сергеева, С.Н. Нестеренко, Н.П. Шабалов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2010. - № 1. – С. 30-34.

116. Соколовская М.А., Загородникова О.А., Камзычаков А.И. Патоморфологические изменения у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / М.А. Соколовская, О.А. Загородникова, А.И. Камзычаков // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2015. – Т. 13, №3. – С. 13-17.

117. Старикова А.И. Патогенез синдрома полиорганной недостаточности: механизм формирования синдрома гиперметаболизма при распространенном перитоните / А.И. Старикова // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2018. – Т. 29, №1-2. – С. 12-15.

118. Степовая, Е.А. Типовые изменения эритроцитов при хроническом

- воспалении / Е.А. Степовая, В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. - № 1. – С. 66-70.
119. Сторожок, С.А. Структурные и функциональные особенности цитоскелета мембраны эритроцита / С.А. Сторожок, С.В. Соловьев // Вопр. мед. химии. – 1992. – Т. 38, № 2. – С. 14-17.
120. Стоцкая, Г.Е. Особенности гемопоза в раннем неонатальном периоде у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Г.Е. Стоцкая, А.М. Литвинова, Л.А. Пестряева // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 37-41.
121. Судаков, К.В. Функциональная система, определяющая оптимальный уровень эритроцитов в организме / К.В. Судаков, Ю.М. Захаров // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, № 4. – С. 4-11.
122. Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т.10. — №2 — С. 40–48.
123. Теория и практика микроскопии эритроцита / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Е.А. Степовая [и др.] . - Томск, 2008. – 152 с.
124. Турищев, И.В. Нутритивная поддержка в комплексе интенсивной терапии у новорожденных с энтеральной недостаточностью / И.В. Турищев, В.В. Берлинский, Н.Н. Колпакова // Анестезиология и реаниматология. – 2012. - № 1. – С. 37-40.
125. Устьянцева, И.М. Некоторые аспекты формирования системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии / И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова, О.В. Петухова [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 56-59.
126. Фаллер, Д.М. Молекулярная биология клетки: руководство для врачей / Д.М. Фаллер, Д. Шилдс. – Москва: БИНОМ-Пресс, 2003. – 272 с.
127. Федичева, Б.В. Прогностическая значимость шкал в исходе полиорганной недостаточности / Б.В. Федичева, Л.В. Гаскина, С.М. Горбачева // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2008. - № 3. - С.154-155.
128. Халецкая, О.В. Полиорганность поражения у новорожденных при тяжелой гипоксии / О.В. Халецкая, Е.М. Козлова, Г.Л. Шунькина [и др.] //

Медицинский альманах. - 2007. - № 1. - С. 84-86.

129. Цветков, Д.С. Влияние глутамина на функциональное состояние кишечника у больных в критическом состоянии / Д.С. Цветков // Общая реаниматология. - 2009. – Т. 5, № 3. - С. 74-80.

130. Черныш А.М. Нелинейные локальные деформации мембран эритроцитов: действие токсинов и фармпрепаратов (часть 2) / А.М. Черныш, Е.К. Козлова, В.В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. - 2018. – Т. 14, № 1. - С. 29-39.

131. Чубарова, А.И. Некротизирующий энтероколит новорожденных с точки зрения педиатра. 1. Системные реакции при некротизирующем энтероколите / А.И. Чубарова, Н.В. Слабука, Н.В. Голоденко [и др.] // Вопр. практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 13-18.

132. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие: в 2 т. / Н.П. Шабалов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2004. - Т. 1. – 680 с.

133. Шабалов, Н.П. Сепсис новорожденных / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Педиатрия. - 2003. - №5. - С. 46-56.

134. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебник для педиатрических факультетов медицинских ВУЗов и врачей последипломного обучения. – СПб.: Специальная литература, 2009 – Т.2. – 504 с.

135. Шамратова, В.Г. Динамика функционирования кислородтранспортной системы крови у военнослужащих в ходе срочной службы Минобороны РФ / В.Г. Шамратова, С.Р. Усманова, Е.Е. Исаева [и др.] // Вестн. Челябинского гос. педагогического университета. – 2010. - № 5. – С. 69-69.

136. Шах, Б.Н. Механизмы развития полиорганной недостаточности при шокогенной травме: клинический подход к проблеме / Б.Н. Шах, В.Н. Лапшин, В.М. Теплов [и др.] // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. - 2011. Т. 170, № 6. - С. 93-97.

137. Шиффман, Д.Ф. Патопфизиология крови: пер. с англ. / Д.Ф. Шиффман. – Москва; Санкт-Петербург: БИНОМ, 2001. – 446 с.

138. Шмаков, А.Н. Расход энергии в покое у новорожденных в критических

состояниях, обусловленных острой гипоксией / А.Н. Шмаков, В.А. Касымов, О.В. Гришин [и др.] // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 46-50.

139. Эстрин, В.В. Влияние гемосорбции и ультрафиолетового облучения крови на морфологические свойства эритроцитов при сепсисе у новорожденных / В.В. Эстрин, О.В. Муравьева, А.Ф. Комаров // Анестезиология и реаниматология. – 1993. – № 2. – С. 40-43.

140. Ясько, М.В. Влияние некоторых гормонов, стресса и гипоксии на активность ферментов метаболизма глутатиона : автореф. дис. ... канд. мед. Наук / М.В.Ясько. - Томск, 1996. – 28 с.

141. Яцык, Г.В. Сепсис новорожденных. Современные проблемы диагностики и лечения / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардинова // Практика педиатра. – 2009. – Фев. – С. 6-9.

142. Adan, D. Nutritional management and the multisystem organ failure/systemic inflammatory responses syndrome in critically ill preterm neonates / D. Adan, E.F. La Gamma, L.E. Browne // Crit Care Clin. – 1995. – Vol. 11, № 3. – P. 751-784.

143. Adel, M. Effects of pentoxifylline on coagulation profile and disseminated intravascular coagulation incidence in Egyptian septic neonates / M. Adel, H.A. Awad, A.B. Abdel-Naim, M.M. Al-Azizi // J. Clin. Pharm Ther. – 2010. – Vol. 35, № 3. – P. 257-265.

144. Agosti, V. A KIT juxtamembrane PY567 -directed pathway provides nonredundant signals for erythroid progenitor cell development and stress erythropoiesis / V. Agosti, V. Karur, P. Sathyanarayana et al. // Exp. Hematol. – 2009. – Vol. 37, № 2. – P. 159-171.

145. Ahola, T. Thiol metabolism in preterm infants during the first week of life / T. Ahola, A.L. Levonen, V. Fellman et al. // Scand J. Clin Lab Invest. -2004. – Vol. 64, № 7. – P. 649-658.

146. Akhobadze, G.R. Tsirkvadze I.B. Ukleba VA. Identification, management and complications of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in neonatal intensive care unit (a single centre retrospective analysis) / G.R. Akhobadze,

- M.G. Chkaidze, D.V. Kanjaradze [et al.] // Georgian Med News. – 2011. – Vol. 192. – P. 58-64.
147. Ali, A.F. Is manual reticulocyte count a reliable option for under resourced countries? / A.F. Ali, B. Moiz, S. Omer // J. Pak Med Assoc. – 2010. – Vol. 60, № 11. – P. 892-896.
148. Allen, B.W. Hemoglobin, nitric oxide and molecular mechanisms of hypoxic vasodilation / B.W. Allen, J.S. Stamler, C.A. Piantadosi // Trends Mol Med. – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 452-460.
149. Allen, L.A. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure / L.A. Allen, G.M. Felker, M.R. Mehra et al. // J. Card Fail. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 230-238.
150. Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Aberg N, Wennergren G. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):697-702. doi: 10.1542/peds.2007-1232.
151. Almedia, M.F. Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants born in Brazilian Network on Neonatal Research centers / M.F. Almedia, R. Guinsburg, F.E. Martinez et al. // J. Pediatr (Rio J). – 2008. – Vol. 84, № 4. – P. 300-307.
152. Amos, R.J. Observations on the haemopoietic response to critical illness / R.J. Amos, M. Deane, C. Ferguson et al. // J. Clin Pathol. – 1990. – Vol. 43, № 10. – P. 850-856.
153. Amoyal, I. Hemoglobin switch in the newborn: a flow cytometry analysis / I. Amoyal, E. Fibach // Neonatology. – 2007. – Vol. 91, № 1. – P. 61-68.
154. An, G. Toward computational identification of multiscale "tipping points" in acute inflammation and multiple organ failure / G. An, G. Nieman, Y. Vodovotz // Ann Biomed Eng. – 2012. – Vol. 40, № 11. – P. 2414-2424.
155. Anders, M.W. Mitochondria: new drug targets for oxidative stress-induced diseases / M.W. Anders, J.L. Robotham, S.S. Sheu // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2006. – Vol. 2, № 1. – P. 71-79.
156. Andrades, M. Antioxidant treatment reverses organ failure in rat model of sepsis: role of antioxidant enzymes imbalance, neutrophil infiltration, and oxidative

- stress / M. Andrades, C. Ritter, M.R. de Oliveira et al. // *J Surg Res.* – 2011. – Vol. 167, № 2. – P. e307-313.
157. Andresen, H.M. Oxidative stress in critically ill patients / H.M. Andresen, H.T. Regueria, F. Leighton // *Rev Med Chil.* – 2006. – Vol. 134, № 5. – P. 649-656.
158. Armano, R. Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study / R. Armano, F. Gauvin, T. Ducruet, J. Lacroix // *Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 11. – P. 2637-2644.
159. Asare, K. Anemia of critical illness / K. Asare // *Pharmacotherapy.* – 2008. – Vol. 28, № 10. – P. 1267-1282.
160. Aufricht, C. Erythropoietin, erythropoiesis and iron status in children after major surgical stress / C. Aufricht, M. Ties, U. Salzer-Muhar et al. // *Eur. J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 154, № 6. – P. 458-461.
161. Aulakh, R. Red cell distribution width (RDW) in the diagnosis of iron deficiency with microcytic hypochromic anemia / R. Aulakh, I. Sohi, T. Singh, N. Kakkar // *Indian J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 76, № 3. – P. 265-268.
162. Ayala, A. Apoptosis in sepsis: mechanisms, clinical impact and potential therapeutic targets / A. Ayala, M. Perl, F. Venet et al. // *Curr Pharm Des.* – 2008. – Vol. 14, № 19. – P. 1853-1859.
163. Badreldin, A. Daily-Mean-SOFA, a new derivative to increase accuracy of mortality prediction in cardiac surgical intensive care units / A. Badreldin, S. Elsobky, T. Lehmann et al. // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2012. – Vol. 60, № 1. – P. 43-50.
164. Bard, H. The reactivation of fetal hemoglobin synthesis during anemia of prematurity / H. Bard, C. Lachance, J.A. Widness, C. Gagnon // *Pediatr Res.* – 1994. – Vol. 36, № 2. – P. 253-256.
165. Barie, P.S. A prospective comparison of two multiple organ dysfunction/failure scoring systems for prediction of mortality in critical surgical illness / P.S. Barie, L.J. Hydo, E. Fischer // *J. Trauma.* – 1994. – Vol. 37, № 4. – P. 660-666.
166. Barie, P.S. Influence of multiple organ dysfunction syndrome on duration of critical illness and hospitalization / P.S. Barie, L.J. Hydo // *Arch Surg.* – 1996. – Vol. 131, № 12. – P. 1318-1323.

167. Barie, P.S. Epidemiology of multiple organ dysfunction syndrome in critical surgical illness / P.S. Barie, L.J. Hydo // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2000. – Vol. 1, № 3. – P. 173-185.
168. Barie, P.S. Decreasing magnitude of multiple organ dysfunction syndrome despite increasingly severe critical surgical illness: a 17-year longitudinal study / P.S. Barie, L.J. Hydo, J. Shou, S.R. Eachempati // *J. Trauma*. – 2008. – Vol. 65, № 6. – P. 1227-1235.
169. Barie, P.S. Multiple organ dysfunction syndrome in critical surgical illness / P.S. Barie, L.J. Hydo, F.M. Pieracci et al. // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 369-377.
170. Barrington, K.J. Common hemodynamic problems in the neonate / K.J. Barrington // *Neonatology*. – 2013. – Vol. 103, № 4. – P. 335-340.
171. Baue, A.E. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s / A.E. Baue // *Arch Surg*. – 1975. – Vol. 110, № 7. – P. 779-781.
172. Baue, A.E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? / A.E. Baue // *Arch Surg*. – 1997. – Vol. 132, № 7. – P. 703-707.
173. Baue, A.E. MOF, MODS, and SIRS: what is in a name or an acronym? / A.E. Baue // *Shock*. – 2006. – Vol. 26, № 5. – P. 438-449.
174. Beal, A.L. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction / A.L. Beal, F.B. Cerra // *Jama*. – 1994. – Vol. 271, № 3. – P. 226-233.
175. Berezina, T.L. Influence of storage on red blood cell rheological properties / T.L. Berezina, S.B. Zaets, C. Morgan et al. // *J. Surg Res*. – 2002. – Vol. 102, № 1. – P. 6-12.
176. Bertleff, M.J. How should multiple organ dysfunction syndrome be assessed? A review of the variations in current scoring systems / M.J. Bertleff, H.A. Druining // *Eur. J. Surg*. – 1997. – Vol. 163, № 6. – P. 405-409.
177. Bestati, N. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study / N. Bestati, S. Leteurtre, A.

Duhamel et al. // *Crit Care*. – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. R202.

178. Bion, J.F. Is the gut responsible for multiple organ failure? / J.F. Bion // *Schweiz Med Wochenschr*. – 1999. – Vol. 129, № 43. – P. 1600-1604.

179. Bittinger, F. The role of the microcirculation in multiple organ dysfunction syndrome (MODS): a review and perspective / F. Bittinger, C.L. Klein, S. Hauptmann, B. Klosterhalfen // *Virchows Arch*. – 1996. – Vol. 427, № 5. – P. 461-476.

180. Böck, A. Reticulocyte maturity pattern analysis as a predictive marker of erythropoiesis in paediatrics. Part II: Pilot study for clinical application / A. Böck, K.R. Herkner // *Clin Lab Haematol*. – 1994. – Vol. 16, № 4. – P. 343-348.

181. Bone, R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra et al. // *Chest*. – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644-1655.

182. Boog, G. Cerebral palsy and perinatal asphyxia (I—diagnosis) / G. Boog // *Gynecol Obstet Fertil*. – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 261-277.

183. Borthwick, H.A. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review / H.A. Borthwick, L.K. Brunt, K.L. Mitchem, C. Chaloner // *Ann. Clin Biochem*. – 2012. – Vol. 49, Pt. 4. – P. 391-394.

184. Boskabadi, H. Early diagnosis of perinatal asphyxia by nucleated red blood cell count: a case-control study / H. Boskabadi, G. Maamouri, M.H. Sadeghian et al. // *Arch Iran Med*. – 2010. – Vol. 13, № 4. – P. 275-281.

185. Bracci, R. Oxidant injury in neonatal erythrocytes during the perinatal period / R. Bracci, S. Perrone, G. Buonocore // *Acta Paediatr Suppl*. – 2002. – Vol. 91, № 438. – P. 130-134.

186. Brealey, D. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock / D. Brealey, M. Brand, I. Hargreaves et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360, № 9328. – P. 219-223.

187. Brealey, D. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure / D. Brealey, S. Karyampudi, T.S. Jacques et al. // *Am. J. Physiol*

Regul Integr Comp Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 3. – P. R491-497.

188. Briggs, C. New quantitative parameters on a recently introduced automated blood cell counter--the XE 2100 / C. Briggs, P. Harrison, D. Grant et al. // Clin. Lab. Hematol. – 2000. – Vol. 22, № 6. – P. 345-350.

189. Briggs, C. Quality counts: new parameters in blood cell counting / C. Briggs // Int. J. Lab. Hematol. – 2009. – Vol. 31, № 3. – P. 277-297.

190. Brines, M. The receptor that tames the innate immune response / M. Brines, A. Cerami // Mol. Med. – 2012. – Vol. 18. – P. 486-496.

191. Brown, K.A. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis / K.A. Brown, S.D. Brain, J.D. Pearson et al. // Lancet. – 2006. – Vol. 368, № 9530. – P. 157-169.

192. Buhner, C. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score and neurodevelopmental impairment at one year corrected age in very low birth weight infants / C. Buhner, I. Grimmer, B. Metze, M. Obladen // Intensive Care Med. – 2000. – Vol. 26, № 3. – P. 325-329.

193. Butt, I. Two-hit hypothesis and multiple organ dysfunction syndrome / I. Butt, B.M. Shrestha // JNMA J. Nepal Med Assoc. – 2008. – Vol. 47, № 170. – P. 82-85.

194. Buttarello, M. Automated blood cell counts: state of the art / M. Buttarello, M. Plebani // Am. J. Clin. Pathol. – 2008. – Vol. 130, № 1. – P. 104-116.

195. Cabrales, P. Isovolemic exchange transfusion with increasing concentrations of low oxygen affinity hemoglobin solution limits oxygen delivery due to vasoconstriction / P. Cabrales, A.G. Tsai, M. Intaglietta // Am. J. Physiol Heart Circ Physiol. – 2008. – Vol. 295, № 5. – P. H2212-2218.

196. Cabre, L. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making / L. Cabre, J. Mancebo, J.F. Solsona [et al.] // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31, № 7. – P. 927-933.

197. Calkavur, S. Genetic factors that influence short-term neurodevelopmental outcome in term hypoxic-ischaemic encephalopathic neonates / S. Calkavur, M. Akisu, O. Olukman [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2011. – Vol. 39, № 5. – P. 1744-1756.

198. Carcillo, J.A. Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children / J.A. Carcillo // *Pediatr Clin North Am.* – 2008. – Vol. 55, № 3. – P. 617-646.
199. Casparovic, V.E. Nucleated red blood cells count as first prognostic marker for adverse neonatal outcome in severe preeclamptic pregnancies / V.E. Casparovic, S.G. Ahmetasevic, A. Colic // *Coll Antropol.* – 2012. – Vol. 36, № 3. – P. 853-857.
200. Cerra, F.B. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support / F.B. Cerra // *Surgery.* – 1987. – Vol. 101, № 1. – P. 1-14.
201. Cetinkaya, M. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants / M. Cetinkaya, N. Koksall, H. Ozkan // *Am. J. Crit Care.* – 2012. – Vol. 21, № 5. – P. 328-337.
202. Chen, Q. Circulating nucleosomes as a predictor of sepsis and organ dysfunction in critically ill patients / Q. Chen, L. Ye, Y. Jin [et al.] // *Int. J. Infect Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 7. – P. e558-564.
203. Cholevas, V. Changes in red cell phosphate metabolism of preterm and fullterm infants with perinatal problems during their first month of life / V. Cholevas, A. Challa, P.D. Lapatsanis, S. Andronicou // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 167, № 2. – P. 211-218.
204. Christensen, R.D. The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital health care system / R.D. Christensen, J. Jopling, E. Henry [et al.] // *J. Perinatol.* – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 24-28.
205. Christensen, R.D. Expected erythrocyte, platelet and neutrophil values for term and preterm neonates / R.D. Christensen, A. Del Vecchio, E. Henry // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25. – P. 77-79. – Suppl. 5.
206. Christensen, R.D. The CBC: reference ranges for neonates / R.D. Christensen, E. Henry, J. Jopling [et al.] // *Semin Perinatol.* – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 3-11.
207. Christensen, R.D. Hereditary spherocytosis in neonates with hyperbilirubinemia / R.D. Christensen, E. Henry // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125, № 1. – P. 120-125.
208. Christensen, R.D. Reference ranges for blood concentrations of nucleated red blood cells in neonates / R.D. Christensen, E. Henry, R.L. Andres [et al.] //

Neonatology. – 2011. – Vol. 99, № 4. – P. 289-294.

209. Ciesla, D.J. Multiple organ dysfunction during resuscitation is not postinjury multiple organ failure / D.J. Ciesla, E.E. Moore, J.L. Johnson [et al.] // Arch. Surg. – 2004. – Vol. 139, № 6. – P. 590-594.

210. Ciesla, D.J. A 12-year prospective study of postinjury multiple organ failure: has anything changed? / D.J. Ciesla, E.E. Moore, J.L. Johnson [et al.] // Arch Surg. – 2005. – Vol. 140, № 5. – P. 432-438.

211. Ciesla, D.J. The role of the lung in postinjury multiple organ failure / D.J. Ciesla, E.E. Moore, J.L. Johnson [et al.] // Surgery. – 2005. – Vol. 138, № 4. – P. 749-757.

212. Cimen, M.Y. Free radical metabolism in human erythrocytes / M.Y. Cimen // Clin Chim Acta. – 2008. – Vol. 390, № 1-2. – P. 1-11.

213. Classens, Y.E. Erythropoiesis abnormalities contribute to early-onset anemia in patients with septic shock / Y.E. Classens, M. Fontenay, F. Pene [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2006. – Vol. 174, № 1. – P. 51-57.

214. Cobb, J.P. Molecular biology of multiple organ dysfunction syndrome: injury, adaptation, and apoptosis / J.P. Cobb, T.G. Buchman, I.E. Karl [et al.] // Surg Infect (Larchmt). – 2000. – Vol. 1, № 3. – P. 207-213.

215. Cobb, J.P. MORE for multiple organ dysfunction syndrome: Multiple Organ REanimation, REgeneration, and Reprogramming / J.P. Cobb // Crit Care Med. – 2010. – Vol. 38, № 11. – P. 2242-2246.

216. Cook, R. Multiple organ dysfunction: baseline and serial component scores / R. Cook, D. Cook, J. Tilley [et al.] // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, № 11. – P. 2046-2050.

217. Cortes, I. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management / I. Cortes, O. Penuelas, A. Esteban // Minerva Anesthesiol. – 2012. – Vol. 78, № 3. – P. 343-357.

218. Corwin, H.L. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient: role of erythropoietin / H.L. Corwin // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8. – P. S42-44. – Suppl. 2.

219. Costa, G.A. Application of the pediatric risk of mortality (PRISM) score and

- determination of mortality risk factors in a tertiary pediatric intensive care unit / G.A. Costa, A.F. Delgado, A. Ferraro [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2010. – Vol. 65, № 11. – P. 1087-1092.
220. Crouser, E.D. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome / E.D. Crouser // *Mitochondrion*. – 2004. – Vol. 4, № 5-6. – P. 729-741.
221. Cryer, H.G. Multiple organ failure: by the time you predict it, it's already there / H.G. Cryer, K. Leong, D.L. McArthur [et al.] // *J. Trauma*. – 1999. – Vol. 46, № 4. – P. 597-604.
222. Cryer, H.G. Advances in the understanding of multiple organ failure / H.G. Cryer // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2000. – Vol. 1, № 3. – P. 165-170.
223. Csaicsich, D. Renal failure, comorbidity and mortality in preterm infants / D. Csaicsich, N. Russo-Schlaff, A. Messerschmidt [et al.] // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2008. – Vol. 120, № 5-6. – P. 153-157.
224. Cuenca Solanas, M. Multiple organ dysfunction syndrome / M. Cuenca Solanas // *Enferm Intensiva*. – 1999. – Vol. 10, № 2. – P. 71-80.
225. Cultrera, R. Molecular evidence of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* colonization in preterm infants during respiratory distress syndrome / R. Cultrera, S. Seraceni, R. Germani [et al.] // *BCM Infect Dis*. – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 166.
226. Dare, A.J. A systematic review of experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis and multiple organ dysfunction syndrome / A.J. Dare, A.R. Phillips, A.J. Hickey [et al.] // *Free Radic Biol Med*. – 2009. – Vol. 47, № 11. – P. 1517-1525.
227. Dasgupta, T. Antisickling property of fetal hemoglobin enhances nitric oxide bioavailability and ameliorates organ oxidative stress in transgenic-knockout sickle mice / T. Dasgupta, M.E. Fabry, D.K. Kaul // *Am. J. Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2010. – Vol. 298, № 2. – P. R394-402.
228. DeBellis, R.J. Anemia in critical care patients: incidence, etiology, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols / R.J. DeBellis // *Am. J.*

Health Syst Pharm. – 2007. – Vol. 64, № 3. – P. S14-21. – Suppl. 2.

229. Deem, S. Red blood cells and hemoglobin in hypoxic pulmonary vasoconstriction / S. Deem // *Adv. Exp Med Biol.* – 2006. – Vol. 588. – P. 217-231.
230. Del Sorbo, L. Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure / L. Del Sorbo, A.S. Slutsky // *Curr Opin Crit Care.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 1-6.
231. Desai, S. Nucleated red blood cells are associated with a higher mortality rate in patients with surgical sepsis / S. Desai, S.L. Jones, K.L. Turner [et al.] // *Surg Infect (Larchmt).* – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 360-365.
232. Doig, C.J. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients / C.J. Doig, L.R. Sultherland, J.D. Sandham [et al.] // *Am. J. Respir Crit Care Med.* – 1998. – Vol. 158, № 2. – P. 444-451.
233. Douthy, L. Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis / L. Douthy, J.A. Carcillo, S. Kaplan [et al.] // *Crit Care Med.* – 1998. – Vol. 26, № 1. – P. 157-162.
234. Drews, R.E. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients / R.E. Drews // *Clin Chest Med.* – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 607-622.
235. Dulay, A.T. Nucleated red blood cells are a direct response to mediators of inflammation in newborns with early-onset neonatal sepsis / A.T. Dulay, I.A. Buchimschi, G. Zhao [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, № 4. – P. 426.
236. Dunser, M.W. Differences in critical care practice between an industrialized and a developing country / M.W. Dunser, O. Bataar, G. Tsenddorj [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2008. – Vol. 120, № 19-20. – P. 600-607.
237. Durham, R.M. Multiple organ failure in trauma patients / R.M. Durham, J.J. Moran, J.E. Mazuski [et al.] // *J. Trauma.* – 2003. – Vol. 55, № 4. – P. 608-616.
238. Dybedal, I. IL-12 directly enhances in vitro murine erythropoiesis in combination with IL-4 and stem cell factor / I. Dybedal, S. Larsen, S.E. Jacobsen // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, № 10. – P. 4950-4955.
239. Eckardt, K.U. Anemia in critical illness / K.U. Eckardt // *Wien Klin*

Wochenschr. – 2001. – Vol. 113, № 3-4. – P. 84-89.

240. Edoh, D. Fetal hemoglobin during infancy and in sickle cell adults / D. Edoh, C. Antwi-Bosaiko, D. Amuzu // *Afr. Health Sci.* – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 51-54.

241. Eiseman, B. Multiple organ failure / B. Eiseman, R. Beart, L. Norton // *Surg. Gynecol Obstet.* – 1977. – Vol. 144, № 3. – P. 323-326.

242. Eredriksson, K. Dysregulation of mitochondrial dynamics and the muscle transcriptome in ICU patients suffering from sepsis induced multiple organ failure / K. Eredriksson, I. Tjader, P. Keller [et al.] // *PloS One.* – 2008. – Vol. 3, № 11. – P. e3686.

243. Erey, B. Nucleated red blood cells after cardiopulmonary bypass in infants and children: is there a relationship to the systemic inflammatory response syndrome? / B. Erey, T. Duke, S.B. Horton // *Perfusion.* – 1999. – Vol. 14, № 3. – P. 173-180.

244. Ervasti, M. The relationship between red blood cell and reticulocyte indices and serum markers of iron status in the cord blood of newborns / M. Ervasti, S. Kotisaari, U. Sankilampi [et al.] // *Clin. Chem Lab Med.* – 2007. – Vol. 45, № 8. – P. 1000-1003.

245. Escobar, G.A. Stored packed red blood cell transfusion up-regulates inflammatory gene expression in circulating leukocytes / G.A. Escobar, A.M. Cheng, E.E. Moore [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246, № 1. – P. 129-134.

246. Faa, G. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data / G. Faa, D. Fanni, C. Gerosa [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25. – P. 68-71. – Suppl. 5.

247. Ferrara, M. Reliability of red blood cell indices and formulas to discriminate between beta thalassemia trait and iron deficiency in children / M. Ferrara, L. Capozzi, R. Russo [et al.] // *Hematology.* – 2010. – Vol. 15, № 2. – P. 112-115.

248. Fink, M.P. Pathophysiology of intensive care unit-acquired anemia / M.P. Fink // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8. – P. S9-10. – Suppl. 2.

249. Fry, D.E. Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection / D.E. Fry, L. Pearlstein, R.L. Fulton [et al.] // *Arch. Surg.* – 1980. – Vol. 115, № 2. – P. 136-140.

250. Fry, D.E. Multiple organ dysfunction syndrome: past, present and future / D.E.

Fry // *Surg. Infect (Larchmt)*. – 2000. – Vol. 1, № 3. – P. 155-161.

251. Fry, D.E. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues / D.E. Fry // *Am. Surg.* – 2012. – Vol. 78, № 1. – P. 1-8.

252. Fu, R.H. Erythrocyte anti-oxygenase activity in preterm infants with retinopathy of prematurity / R.H. Fu, T.H. Chiu, M.C. Chiang [et al.] // *Neonatology*. – 2007. – Vol. 92, № 1. – P. 59-63.

253. Fu, R.H. Lower erythrocyte glutathione peroxidase activity in bronchopulmonary dysplasia in the first week of neonatal life / R.H. Fu, T.H. Chiu, M.C. Chiang [et al.] // *Neonatology*. – 2008. – Vol. 93, № 4. – P. 269-275.

254. Fukushima, R. Bacterial translocation in multiple organ failure / R. Fukushima, S. Kobayashi, K. Okinaga // *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. – 1998. – Vol. 99, № 8. – P. 497-503.

255. Gabbianelli, M. Role of stem cell factor in the reactivation of human fetal hemoglobin [Electronic resource] / M. Gabbianelli, U. Testa // *Mediterr J. Hematol Infect Dis.* – 2009. – Vol. 1, № 1. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033162/> (25.11.2012).

256. Gando, S. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma: application of clinical decision analysis / S. Gando, S. Nanzaki, O. Kemmotsu // *Ann Surg.* – 1999. – Vol. 229, № 1. – P. 121-127.

257. Garcia, P.C. External validation of the paediatric logistic organ dysfunction score / P.C. Garcia, P. Eulmesekian, R.G. Branco [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36, № 1. – P. 116-122.

258. Gauvin, F. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients / F. Gauvin, P.C. Spinella, J. Lacroix [et al.] // *Transfusion*. – 2010. – Vol. 50, № 9. – P. 1902-1913.

259. Gawaz, M. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome / M. Gawaz, T. Dickfeld, C. Bogner [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1997. – Vol. 23, № 4.

– P. 379-385.

260. Gladwin, M.T. Role of the red blood cell in nitric oxide homeostasis and hypoxic vasodilatation / M.T. Gladwin // *Adv Exp Med Biol.* – 2006. – Vol. 588. – P. 189-205.
261. Goldstein, B. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph, [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2005. Vol.6, №4. – P. 2–8.
262. Grootendorst, A.F. Hemodynamic aspects of multiple organ failure / A.F. Grootendorst // *Intensive Care Med.* – 1990. – Vol. 16. – P. S165-167. – Suppl. 2.
263. Guschieri, J. Oxidative stress, lipid rafts, and macrophage reprogramming / J. Guschieri, R.V. Maier // *Antioxid Redox Signal.* – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 1485-1497.
264. Gustot, T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response / T. Gustot // *Curr. Opin Crit Care.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 153-159.
265. Haiden, N. Effects of a combined therapy of erythropoietin, iron, folate, and vitamin B12 on the transfusion requirements of extremely low birth weight infants / N. Haiden, J. Schwindt, F. Cardona [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118, № 5. – P. 2004-2013.
266. Hall, M.W. Monocyte mRNA phenotype and adverse outcomes from pediatric multiple organ dysfunction syndrome / M.W. Hall, M.A. Gavrilin, N.L. Knatz [et al.] // *Pediatr Res.* – 2007. – Vol. 62, № 5. – P. 597-603.
267. Hall, M.W. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome / M.W. Hall, N.L. Knatz, C. Vetterly [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 525-532.
268. Hall, N.J. Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis / N.J. Hall, S. Eaton, M.J. Peters [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. e300-308.
269. Halliday, H.L. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants / H.L. Halliday, R.A. Ehrenkranz, L.W. Doyle // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 21, № 1. – (CD001145).

270. Hankins, G.D. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy / G.D. Hankins, S. Koen, A.F. Gei [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 99, № 5, Pt. 1. – P. 688-691.
271. Hattangadi, S.M. From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications / S.M. Hattangadi, P. Wong, L. Zhang [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, № 24. – P. 6258-6268.
272. Hayden, S.J. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management / S.J. Hayden, T.J. Albert, T.R. Watkins [et al.] // *Am. J. Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 185, № 10. – P. 1049-1057.
273. Hofer, N. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks / N. Hofer, E. Zacharias, W. Muller [et al.] // *Neonatology.* – 2012. – Vol. 102, № 1. – P. 25-36.
274. Hofer, N. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates / N. Hofer, E. Zacharias, W. Müller [et al.] // *J. Perinat Med.* – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 587-590.
275. Hu, S. Study on delay two-phase multiple organ dysfunction / S. Hu, Z. Sheng, B. Zhou [et al.] // *Chin Med J. (Engl).* – 1998. – Vol. 111, № 2. – P. 101-108.
276. Huang, S.W. The scoring system for patients with severe sepsis after orthotopic liver transplantation / S.W. Huang, X.D. Guan, X.S. He [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2006. – Vol. 5, № 3. – P. 364-367.
277. Huq, M.A. 4G/5G Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with multiple organ dysfunction in critically ill patients / M.A. Huq, N. Takeyama, M. Harada [et al.] // *Acta Haematol.* – 2012. – Vol. 127, № 2. – P. 72-80.
278. Janota, J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system / J. Janota, Z. Stranak, B. Statecna [et al.] // *Shock.* – 2001. – Vol. 15, № 5. – P. 348-352.
279. Janota, J. New Apgar score? A multi-centre study dealing with the evaluation of the neonate NEOMOD scoring system for the first day of life / J. Janota, Z. Stranak, J. Simak [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2004. – Vol. 69. – P. 85-90. – Suppl. 1.

280. Janota, J. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU / J. Janota, J. Simak, Z. Stranak [et al.] // *Ir. J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 177, № 1. – P. 11-17.
281. Janssens, U. Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Sequential Organ Failure Assessment / U. Janssens, C. Graf, J. Graf [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26, № 8. – P. 1037-1045.
282. Janus, J. Evaluation of Anemia in Children / J. Janus, S. Moerschel // *Am. Fam Physician.* – 2010. – Vol. 81, № 12. – P. 1462-1471.
283. Jaramillo-Bustamante, J.C. Barenos-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study* / J.C. Jaramillo-Bustamante, A. Marin-Agudelo, M. Fernandez-Laverde // *Pediatr Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 13, № 5. – P. 501-508.
284. Johnston, J.A. Importance of organ dysfunction in determining hospital outcomes in children / J.A. Johnston, M.S. Yi, M.T. Britto [et al.] // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 144, № 5. – P. 595-601.
285. Jopling, J. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system / J. Jopling, E. Henry, S.E. Wiedmeier [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123, № 2. – P. e333-337.
286. Kar, R. Hereditary spherocytosis with high fetal hemoglobin: an interesting case / R. Kar, R. Saxena, H.P. Pati // *Hemoglobin.* – 2008. – Vol. 32, № 5. – P. 520-523.
287. Karam, O. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis / O. Karam, M. Tucci, T. Ducruet [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 512-518.
288. Kasper, D.C. Characterization and differentiation of iron status in anemic very low birth weight infants using adiagnostic nomogram / D.C. Kasper, J.A. Widness, N. Haiden [et al.] // *Neonatology.* – 2009. – Vol. 95, № 2. – P. 164-171.
289. Kaye, A.D. A contemporary review of multiple organ failure / A.D. Kaye, J.M. Hoover, A.R. Baluch // *Middle East J. Anesthesiol.* – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 273-

292.

290. Khadaroo, R.G. Gastrointestinal dysfunction in the critically ill: can we measure it? / R.G. Khadaroo, J.C. Marshall // *Crit Care*. – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 180.

291. Khwannimit, B. Serial evaluation of the MODS, SOFA and LOD scores to predict ICU mortality in mixed critically ill patients / B. Khwannimit // *J. Med Assoc Thai*. – 2008. – Vol. 91, № 9. – P. 1336-1342.

292. Kil, T.H. LimA study on the measurement of the nucleated red blood cell (nRBC) count based on birth weight and its correlation with perinatal prognosis in infants with very low birth weights / T.H. Kil, J.Y. Han, J.B. Kim [et al.] // *Korean J. Pediatr*. – 2011. – Vol. 54, № 2. – P. 69-78.

293. Kirkpatrick, C.J. The role of the microcirculation in multiple organ dysfunction syndrome (MODS): a review and perspective / C.J. Kirkpatrick, F. Bittinger, C.L. Klein [et al.] // *Virchows Arch*. – 1996. – Vol. 427, № 5. – P. 461-476.

294. Kirkpatrick, C.J. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome / C.J. Kirkpatrick, S. Gando // *Crit Care Med*. – 2010. – Vol. 38, № 2. – S35-42. – Suppl.

295. Knaus, W.A. Multiple systems organ failure: epidemiology and prognosis / W.A. Knaus, D.P. Wagner // *Crit Care Clin*. – 1989. – Vol. 5, № 2. – P. 221-232.

296. Knaus, W.A. APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections / W.A. Knaus // *Arch Surg*. – 2002. – Vol. 137, № 1. – P. 37-41.

297. Ko, C.H. Oxidative challenge and glucose-6-phosphate dehydrogenase activity of preterm and term neonatal red blood cells / C.H. Ko, R.P. Wong, P.C. Ng [et al.] // *Neonatology*. – 2009. – Vol. 96, № 2. – P. 96-101.

298. Koch, T. Cellular dysfunction in the pathogenesis of organ failure. New insights from molecular and cell biology / T. Koch, R.H. Funk // *Anaesthesist*. – 2001. – Vol. 50, № 10. – P. 742-749.

299. Krueger, M. Adhesion molecules in pediatric intensive care patients with organ dysfunction syndrome / M. Krueger, A. Heinzmann, M. Nauck // *Intensive Care*

Med. – 2007. – Vol. 33, № 2. – P. 359-363.

300. Kuert, S. Association of nucleated red blood cells in blood and arterial oxygen partial tension / S. Kuert, T. Holland-Letz, J. Friese [et al.] // Clin Chem Lab Med. – 2011. – Vol. 49, № 2. – P. 257-263.

301. Kutko, M.C. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure / M.C. Kutko, M.P. Calarco, M.B. Flaherti [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 4, № 3. – P. 333-337.

302. Kuwata, K., Peripheral hemophagocytosis: an early indicator of advanced systemic inflammatory response syndrome/hemophagocytic syndrome / K. Kuwata, S. Yamada, E. Kinuwaki [et al.] // *Shock.* – 2006. – Vol. 25 №4. – P. 344-350.

303. Kwinta P., Tomasik T., Klimek M., Cichocka-Jarosz E., Lis G., Pietrzyk J.J. Health status at the age of 5-7 years of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia *Przegl Lek.* 2009;66(1-2):21-6. Polish.

304.

305. Lacroix, J. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children / J. Lacroix, J. Cotting // *Pediatr Crit Care Med.* – 2005. – Vol.6, № 3. - S126-134. - Suppl.

306. Le Gall, J.R. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study / J.R. Le Gall, S. Lemeshow, F. Saulnier // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270, № 24. – P. 2957-2963.

307. Le Gall, J.R. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICUScoring Group / J.R. Le Gall, J. Klar, S. Lemeshow [et al.] // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276, № 10. – P. 802-810.

308. Lee, S.K. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997 / S.K. Lee, D.D. McMillan, A. Ohlsson [et al.] // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 106, № 5. – P. 1070-1079.

309. Lee, Y.J. Predictive comparisons of procalcitonin (PCT) level, arterial ketone body ratio (AKBR), APACHE III score and multiple organ dysfunction score (MODS) in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) / Y.J. Lee, C.H. Park, J.W. Yun [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2004. – Vol. 45, № 1. – P. 29-37.

310. Lessesve, J.F. Persistent nucleated red blood cells in peripheral blood is a poor

- prognostic factor in patients with multiple organ failure / J.F. Lessesve, P. Bordigoni, P. Maurer [et al.] // *Clin Lab Haematol.* – 2006. – Vol. 28, № 2. – P. 145.
311. Leteurte, S. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies / S. Leteurte, A. Martinot, A. Duhamel [et al.] // *Med Decis Making.* – 1999. – Vol. 19, № 4. – P. 399-410.
312. Leteurte, S. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children / S. Leteurte, A. Duhamel, B. Grandbastien [et al.] // *CMAJ.* – 2010. – Vol. 182, № 11. – P. 1181-1187.
313. Liangos, O. Multiple organ dysfunction syndrome in children with sepsis: role of genetic factors / O. Liangos, B.L. Jaber // *Semin Nephrol.* – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 499-509.
314. Lima, A. Low tissue oxygen saturation at the end of early goal-directed therapy is associated with worse outcome in critically ill patients / A. Lima, J. van Bommel, T.C. Jansen [et al.] // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. S13. – Suppl. 5.
315. Liu, J. Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates / J. Liu, Y. Shi, J.Y. Dong [et al.] // *China Med J (Engl).* – 2010. – Vol. 123, № 19. – P. 2640-2644.
316. Liu, J.X. Risk factors of post-asphyxial multiple organ dysfunction in neonates / J.X. Liu, T. Xiong, H. Feng [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2011. – Vol. 13, № 12. – P. 940-943.
317. Loisa, P. Hurme M, Kaukinen S. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis / P. Loisa, T. Rinne, S. Laine // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2003. – Vol. 47, № 3. – P. 319-325.
318. Lorenz, J. Treatment of severe sepsis / J. Lorenz // *Pneumologie.* – 2009. – 63, № 4. – P. 197-204.
319. Lubetzsky, R. Nucleated red blood cells in preterm infants with retinopathy of prematurity / R. Lubetzsky, C. Stolovic, S. Dollberg [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116, № 5. – P. 619-622.
320. Maconi, M. Reticulocyte count and reticulocyte maturation profile in human umbilical cord blood from healthy newborns / M. Maconi, D. Formisano, L. Cavalca

[et al.] // *Lab Hematol.* – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 3-7.

321. Maier, R.V. Pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome--endotoxin, inflammatory cells, and their mediators: cytokines and reactive oxygen species / R.V. Maier // *Surg Infect (Larchmt).* – 2000. – Vol. 1, № 3. – P. 197-204.

322. Maillett, D.H. Interfacial and distal-heme pocket mutations exhibit additive effects on the structure and function of hemoglobin / D.H. Maillett, V. Simplaceanu, T.J. Shen [et al.] // *Biochemistry.* – 2008. – Vol. 47, № 40. – P. 1051-1063.

323. Makela, E. Hematological parameters in preterm infants from birth to 16 weeks of age with reference to iron balance / E. Makela, T.I. Takala, P. Suominen [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2008. – Vol. 46, № 4. – P. 551-557.

324. Marik, P.E. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature / P.E. Marik, H.L. Corwin // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 9. – P. 2667-2674.

325. Marquart, G.J. Failure to recover somatotrophic axis function is associated with mortality from pediatric sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome / G.J. Marquart, N.L. Knatz, L.A. Wetterau [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 18-25.

326. Marshall, J.C. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J.C. Marshall, D.J. Cook, N.V. Christou [et al.] // *Crit Care Med.* – 1995. – Vol. 23, № 10. – P. 1638-1652.

327. Marshall, J.C. Organ dysfunction as an outcome measure in clinical trials / J.C. Marshall // *Eur. J. Surg Suppl.* – 1999. – Vol. 584. – P. 62-67.

328. Marshall, J.C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome / J.C. Marshall // *Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 29, № 7). – p. S99-106. – Suppl.

329. Martin, C.M. Characteristics and outcomes for critically ill patients with prolonged intensive care unit stays / C.M. Martin, A.D. Hill, K. Burns [et al.] // *Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 9. – P. 1922-1927.

330. McGhan, L.J. The role of toll-like receptor-4 in the development of multi-organ failure following traumatic haemorrhagic shock and resuscitation / L.J. McGhan,

D.E. Jaroszewski // *Injury*. – 2012. – Vol. 43, № 2. – P. 129-136.

331. Meem, M. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics / M. Meem, J.K. Modak, R. Mortuza [et al.] // *J. Glob Health*. – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 201-209.

332. Michie, H.R. Metabolism of sepsis and multiple organ failure / H.R. Michie // *World J. Surg.* – 1996. – Vol. 20, № 4. – P. 460-464.

333. Millot, S. Erythropoietin stimulates spleen BMP4-dependent stress erythropoiesis and partially corrects anemia in a mouse model of generalized inflammation / S. Millot, V. Andrieu, P. Letteron [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 26. – P. 6072-6081.

334. Mongardon, N. Is MOF an outcome parameter or a transient, adaptive state in critical illness? / N. Mongardon, A. Dyson, M. Singer // *Curr Opin Crit Care*. - 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 431-436.

335. Morceau, F. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis [Electronic resource] / F. Morceau, M. Dicato, M. Diederich // *Mediators Inflamm.* - 2009;2009:405016. - Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830572/> (15.03.2013).

336. Mosler, D. Erythroblasts in the peripheral blood of adult patient as an adverse prognostic sign--a case report / D. Mosler, G. Carvic, S. Naumovski-Mihalic [et al.] // *Acta Med Croatia*. – 2011. – Vol. 65. – P. 183-187. – Suppl. 1.

337. Motoyama, T. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome / T. Motoyama, K. Okamoto, I. Kukita [et al.] // *Crit Care Med*. – 2003. – Vol. 31, № 4. – P. 1048-1052.

338. Mshvildadze, M. The infant intestinal microbiome: friend or foe? / M. Mshvildadze, J. Neu // *Early Hum Dev*. – 2010. – Vol. 86. – P. 67-71. – Suppl. 1.

339. Murakami, Y. Changes of cerebral hemodynamics and oxygenation in unstable septic newborns during exchange transfusion / Y. Murakami, Y. Yamashita, T. Nishimi [et al.] // *Kurume Med J*. – 1998. – Vol. 45, № 4. – P. 321-325.

340. Murray, M.J. Multiple organ dysfunction syndrome / M.J. Murray, D.B. Coursin // *Yale J. Biol Med*. – 1993. – Vol. 66, № 5. – P. 501-510.

341. Narli, N. The activity and kinetics of pyruvate kinase in hypoxic newborns / N. Narli, M. Satar, L. Kayrin [et al.] // *Pediatr Hematol Oncol.* – 2005. – Vol. 22, № 7. – P. 567-573.
342. Nassi, N. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns / N. Nassi, V. Ponziani, M. Becatti [et al.] // *Pediatr Int.* – 2009. – Vol. 51, № 2. – P. 183-187.
343. Nast-Kolb, D. Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma / D. Nast-Kolb, M. Aufmolk, S. Rucholtz [et al.] // *J. Trauma.* – 2001. – Vol. 51, № 5. – P. 835-841.
344. Nguyen, H.B. Critical care in the emergency department: A physiologic assessment and outcome evaluation / H.B. Nguyen, E.P. Rivers, S. Havstad [et al.] // *Acad Emerg Med.* – 2000. – Vol. 7, № 12. – P. 1354-1361.
345. Nguyen, L.N. Characteristics and outcomes of multiple organ dysfunction syndrome among severe-burn patients / L.N. Nguyen, T.G. Nguyen // *Burns.* – 2009. – Vol. 35, № 7. – P. 937-941.
346. Nieuwenhuijzen, G.A. The gut: the 'motor' of multiple organ dysfunction syndrome? / G.A. Nieuwenhuijzen, R.G. Goris // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 1999. – Vol. 2, № 5. – P. 399-404.
347. Nystrom, P.O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology / P.O. Nystrom // *J. Antimicrob Chemother.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1-7. – Suppl. A.
348. O'Donnell, R.K. Overexpression of MyrAkt1 in Endothelial Cells Leads to Erythropoietin- and BMP4-Independent Splenic Erythropoiesis in Mice / R.K. O'Donnell, W.E. Goldstein, C. Perruzzi [et al.] // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e55095.
349. Ochoa, J.J. Araujo-Nepomuceno E, Bonillo A, Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A. Fluidity and oxidative stress in erythrocytes from very low birth weight infants during their first 7 days of life / J.J. Ochoa, F. Contreras-Chova, S. Munoz [et al.] // *Free Radic Res.* – 2007. – Vol. 41, № 9. – P. 1035-1040.
350. Oda, S. Comparison of Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score

and CIS (cellular injury score) for scoring of severity for patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) / S. Oda, H. Hirasawa, T. Sugai [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26, № 12. – P. 1786-1793.

351. Oiu, L.S. Evaluation on the early hemodynamic changes after cardiac surgery for congenital heart diseases in neonates / L.S. Oiu, J.F. Liu, L.M. Zhu [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2009. – Vol. 47, № 9. – P. 662-666.

352. Olah, V.A. Erythrocyte damage in newborn babies caused by hyperbilirubinaemia and hypoxia / V.A. Olah, L. Csathy, L. Karmazsin // *Acta Paediatr Hung.* – 1991. – Vol. 31, № 3. – P. 357-364.

353. Omahoni, D.S. Mechanical ventilation interacts with endotoxemia to induce extrapulmonary organ dysfunction / D.S. Omahoni, W.C. Liles, W.A. Altemier [et al.] // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. R136.

354. Pachl, J. Apoptosis as an early event in the development of multiple organ failure? / J. Pachl, F. Duska, P. Waldauf [et al.] // *Physiol Res.* – 2005. – Vol. 54, № 6. – P. 697-699.

355. Parry, G. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score / G. Parry, J. Tucker, W. Tarnow-Mordi // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, № 9371. – P. 1789-1791.

356. Patel, K.V. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis / K.V. Patel, R.D. Semba, L. Ferrucci [at al.] // *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2010. – Vol. 65, № 3. – P. 258-265.

357. Paulus, P. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis ? / P. Paulus, C. Jennewein, K. Zacharowski // *Biomarkers.* – 2011. – Vol. 16. – P. S11-21. – Suppl. 1.

358. Peres Bota, D. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction / D. Peres Bota, C. Melot, F. Lopes Ferreira [at al.] // *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28, № 11. – P. 1619-1624.

359. Petakov, M. The influence of acute sterile inflammation on erythropoiesis in rats / M. Petakov, L. Biljanovic-Paunovic, G. Jovicic [at al.] // *Exp Hematol.* – 1998. –

Vol. 26, № 3. – P. 222-227.

360. Philichi, L.M. Multiple system organ failure in the pediatric population / L.M. Philichi // *Crit Care Nurs Q.* – 1994. – Vol.16, № 4. –P. 96-105.
361. Piazza, A.J. Postasphyxial management of the newborn / A.J. Piazza // *Clin Perinatol.* – 1999. – Vol. 26, № 3. – P. 749-765.
362. Pierro, A. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure / A. Pierro, S. Eaton // *Semin Pediatr Surg.* – 2004. – Vol. 13, № 1. – P. 11-17.
363. Plotti, A. Bench-to-bedside review: potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure / A. Plotti, M. Singer // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. 228.
364. Plotz, F.B. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses / F.B. Plotz, A.S. Slutsky, A.J. van Vught [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol. 30, № 10. – P. 1865-1872.
365. Ponted, J. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients / J. Ponted, P. Contreras, A. Curbelo [et al.] // *J. Crit Care.* – 2003. – Vol.18, № 3. – P. 156-163.
366. Prolux, F. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome / F. Prolux, J.S. Jouyal, M.M. Mariscalco [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 12-22.
367. Pu, H. Characteristics and treatment of multiple organ dysfunction syndrome in patients with trauma in the Wenchuan earthquake on 12th May, 2008 / H. Pu, X.D. Jin, Y.Y. Deng [et al.] // *Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2009. – Vol. 21, № 1. – P. 29-31.
368. Reid, C.L. Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome / C.L. Reid, C. Prrey, V. Pravica [et al.] // *Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 10. – P. 2216-2221.
369. Richards, R.S. The role of erythrocytes in the inactivation of free radicals / R.S. Richards, T.K. Roberts, N.R. McGregor [et al.] // *Med Hypotheses.* – 1998. – Vol. 50, № 5. – P. 363-367.
370. Richardson, D.K. Birth weight and illness severity: independent predictors of

- neonatal mortality / D.K. Richardson // *Pediatrics*. – 1993. – Vol. 91, № 5. – P. 969-975.
371. Richardson, D.K. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores / D.K. Richardson, J.D. Corcoran, G.J. Escobar [et al.] // *J Pediatr*. – 2001. – Vol. 138, № 1. – P. 92-100.
372. Rivera, H. Marked mitochondrial DNA depletion associated with a novel SUCLG1 gene mutation resulting in lethal neonatal acidosis, multi-organ failure, and interrupted aortic arch / H. Rivera, B. Merinero, M. Martinez-Pardo [et al.] // *Mitochondrion*. – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 362-368.
373. Robinson, Y. Erythropoiesis in multiply injured patients / Y. Robinson, A. Hostmann, A. Matenov [et al.] // *J. Trauma*. – 2006. – Vol. 61, № 5. – P. 1285-1291.
374. Robinson, Y. Impaired erythropoiesis after haemorrhagic shock in mice is associated with erythroid progenitor apoptosis in vivo / Y. Robinson, A. Matenov, S.K. Tschoke [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2008. – Vol. 52, № 5. – P. 605-613.
375. Rodl, S. Prospective evaluation of clinical scoring systems in infants with bronchiolitis admitted to the intensive care unit / S. Rodl, B. Resch, N. Hofer [et al.] // *Eur. J. Microbiol Infect Dis*. – 2012. – Vol. 21. – P. 2667-72.
376. Rodrigues, C.E. Effects of continuous erythropoietin receptor activator in sepsis-induced acute kidney injury and multi-organ dysfunction / C.E. Rodrigues, T.R. Sanches, R.A. Volpini [et al.] // *PloS One*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. e29893.
377. Romero, R. Hematologic profile of the fetus with systemic inflammatory response syndrome / R. Romero, Z.A. Savasan, T. Chaiworapongsa [et al.] // *J Perinat Med*. – 2011. – Vol. 40, № 1. – P. 19-32.
378. Ronco, C. CA. R.PE.DI.E.M. (Cardio-Renal Pediatric Dialysis Emergency Machine): evolution of continuous renal replacement therapies in infants. A personal journey / C. Ronco, F. Garzotto, Z. Ricci [et al.] // *Pediatr Nephrol*. – 2012. – Vol. 27, № 8. – P. 1203-1211.
379. Rouette, J. Red blood cell transfusion threshold in postsurgical pediatric intensive care patients: a randomized clinical trial / J. Rouette, H. Trottier, T. Ducruet [et al.] // *Ann Surg*. – 2010. – Vol. 251, № 3. – P. 421-427.
380. Ruef, P. Shear stress and force required for tether formation of neonatal and

- adult erythrocytes / P. Ruef, J. Gehm, L. Gehm [et al.] // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2011. – Vol. 48, № 1. – P. 119-128.
381. Sanchez Luna, M. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications / M. Sanchez Luna, J. Moreno Hernando, F. Botet Mussons [et al.] // *An Pediatr (Barc).* – 2013. – Vol. 10. – P. S1695-4033.
382. Sarkar, S. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling / S. Sarkar, J.D. Barks, I. Bhagat [et al.] // *J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 29, № 8. – P. 558-563.
383. Satar, M. Neonatal sepsis: a continuing disease burden / M. Satar, F. Ozlu // *Turk J Pediatr.* – 2012. – Vol. 54, № 5. – P. 449-457.
384. Saukkonen, K. Heme oxygenase 1 polymorphisms and plasma concentrations in critically ill patients / K. Saukkonen, P. Lakkisto, M.A. Kaunisto [et al.] // *Shock.* – 2010. – Vol. 34, № 6. – P. 558-564.
385. Sawada, K. Inhibition of GM-CSF production by recombinant human interleukin-4: negative regulator of hematopoiesis / K. Sawada, N. Sato, T. Koike // *Leuk Lymphoma.* – 1995. – Vol. 19, № 1-2. – P. 33-42.
386. Scharte, M. Red blood cell physiology in critical illness / M. Scharte, M.P. Fink // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 12. – P. S651-657. – Suppl.
387. Schiza, V. Serum transferrin receptor, ferritin, and reticulocyte maturity indices during the first year of life in 'large' preterm infants / V. Schiza, V. Giapros, K. Pantou [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 79, № 5. – P. 439-446.
388. Schlag, G. The cell in shock: the origin of multiple organ failure / G. Schlag, H. Redl, S. Hallstrom // *Resuscitation.* – 1991. – Vol. 21, № 2-3. – P. 137-180.
389. Schmidt, H. The alteration of autonomic function in multiple organ dysfunction syndrome / H. Schmidt, D. Hoyer, J. Wilhelm [et al.] // *Crit Care Clin.* – 2008. – Vol. 24, № 1. – P. 149-163.
390. Seely, K.A. Hemodynamic changes in the kidney in a pediatric rat model of sepsis-induced acute kidney injury / K.A. Seely, J.H. Holthoff, S.T. Burns [et al.] // *Am. J. Physiol Renal Physiol.* – 2011. – Vol. 301, № 1. – P. F209-217.
391. Semic-Jusufagic A, Belgrave D, Pickles A, Telcian AG, Bakhsoliani E, Sykes

- A, Simpson A, Johnston SL, Custovic A. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014 Aug;2(8):621-30.
392. Shah, P. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy / P. Shah, S. Riphagen, J. Beyene [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2004. – Vol. 89, № 2. – P. F152-155.
393. Shah, R. Getting back to zero with nucleated red blood cells: following trends is not necessarily a bad thing / R. Shah, S. Reddy, H.M. Horst [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2012. – Vol. 203, № 3. – P. 343-345.
394. Sharma, R. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis / R. Sharma, J.J. Tepas, M.L. Hudak [et al.] // *J. Pediatr Surg.* – 2007. – Vol. 42, № 3. – P. 454-461.
395. Sharron, M. Platelets induce apoptosis during sepsis in a contact-dependent manner that is inhibited by GPIIb/IIIa blockade / M. Sharron, C.E. Hoptay, A.A. Wiles [et al.] // *PloS One.* – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e41549.
396. Shiao, S.Y. Accurate measurements of fetal hemoglobin for neonates with different gestational ages / S.Y. Shiao, C.N. Ou // *Hemoglobin.* – 2006. – Vol. 30, № 4. – P. 419-435.
397. Sihler, K.C. Anemia of inflammation in critically ill patients / K.C. Sihler, L.M. Napolitano // *J. Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 23, № 5. – P. 295-302.
398. Signorini, C. Plasma esterified F2-isoprostanes and oxidative stress in newborns: role of nonprotein-bound iron / C. Signorini, S. Perrone, C. Sgherri // *Pediatr Res.* – 2008. – Vol. 63, № 3. – P. 287-291.
399. Silveira, R.C. Predictive value of SNAP and SNAP-PE for neonatal mortality / R.C. Silveira, M. Schlabendorff, S. Renato [et al.] // *J. Pediatr (Rio J).* - 2001. – Vol. 77, № 6. – P. 455-460.
400. Simionatto, M., de Paula JP, Chaves MA, Bortoloso M, Cicchetti D, Leonart MS, do Nascimento AJ. Manual and automated reticulocyte counts/ M. Simionatto, J.P. de Paula, M.A. Chaves, [et al.] // *Hematology.* - 2010. - Vol.15, № 6. - P. 406-409.

401. Singer, M. Management of multiple organ failure: guidelines but no hard-and-fast rules / M. Singer // *J. Antimicrob Chemother.* – 1998. – Vol. 41. – P. 103-112. – Suppl. A.
402. Singer, M. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation / M. Singer, V. De Santis, D. Vitale [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364, № 9433. – P. 545-548.
403. Singer, M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure / M. Singer // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35, № 9. – P. S441-448. – Suppl.
404. Smith, S.D. Characterization of neonatal multisystem organ failure in the surgical newborn / S.D. Smith, E.P. Tagge, C. Hannakan [et al.] // *J. Pediatr Surg.* – 1991. – Vol. 26, № 4. – P. 494-497.
405. Stachon, A. Nucleated red blood cells in the blood of medical intensive care patients indicate increased mortality risk: a prospective cohort study / A. Stachon, E. Segbers, T. Holland-Letz [et al.] // *Crit Care.* – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 62.
406. Stachon, A. Re-evaluation of established risk scores by measurement of nucleated red blood cells in blood of surgical intensive care patients / A. Stachon, A. Becker, R. Kempf [et al.] // *J. Trauma.* – 2008. – Vol. 65, № 3. – P. 666-673.
407. Stein D.M. Risk factors for organ dysfunction and failure in patients with acute traumatic cervical spinal cord injury / D.M. Stein, J. McQuillan, C. Handley [et al.] // *Neurocrit Care.* – 2010. – Vol. 13, № 1. – P. 29-39.
408. Steinau, G. Abdominal compartment syndrome in childhood: diagnostics, therapy and survival rate / G. Steinau, T. Kaussen, B. Bolten [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2011. – Vol. 27, № 4. – P. 399-405.
409. Steiner, L.A. Erythrocyte disorders in the perinatal period / L.A. Steiner, P.G. Gallagher // *Semin Perinatol.* – 2007. – Vol. 31, № 4. – P. 254-261.
410. Stocker, M. Antibiotic surveillance on a paediatric intensive care unit: easy attainable strategy at low costs and resources / M. Stocker, E. Ferrao, W. Banya [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2012. – Vol. 21, № 12. – P. 196.
411. Strauss, R.G. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment / R.G. Strauss // *Blood Rev.* – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 221-225.

412. Subramanian, D.N. Microcytosis and possible early iron deficiency in paediatric inpatients: a retrospective audit / D.N. Subramanian, S. Kitson, A. Bhaniani // *BMC Pediatr.* – 2009. – Vol. 29, № 9. – P. 36-40.
413. Sundaram, V. Score for neonatal acute physiology II predicts mortality and persistent organ dysfunction in neonates with severe septicemia / V. Sundaram, S. Dutta, J. Ahluwalia [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2009. – Vol. 46, № 9. – P. 775-780.
414. Surbatovic, M. New strategies in multiple organ dysfunction syndrome therapy for sepsis / M. Surbatovic, S. Radakovic, K. Jovanovic [et al.] // *Srp Arh Celok Lek.* – 2005. – Vol. 133, № 7-8. – P. 379-383.
415. Szemraj, J. Magnesium sulfate effect on erythrocyte membranes of Asphyxiated newborns / J. Szemraj, B. Sobolewska, E. Gulczynska [et al.] // *Clin Biochem.* – 2005. – Vol. 38, № 5. – P. 160-172.
416. Takala, T.I. Blood cell and iron status analytes of preterm and full-term infants from 20 weeks onwards during the first year of life / T.I. Takala, E. Makela, P. Suominen [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2010. – Vol. 48, № 9. – P. 1295-1301.
417. Tamura, D.Y. Acute hypoxemia in humans enhances the neutrophil inflammatory response / D.Y. Tamura, E.E. Moore, D.A. Partrick [et al.] // *Shock.* – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 269-273.
418. Tantalean, J.A. Multiple organ dysfunction syndrome in children / J.A. Tantalean, R.J. Leon, A.A. Santors [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 181-185.
419. Tarnow-Mordi, W. Adjunctive immunologic interventions in neonatal sepsis / W. Tarnow-Mordi, D. Isaacs, S. Dutta // *Clin Perinatol.* – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 481-499.
420. Taylor-Robinson, D. Mycoplasmas in pregnancy / D. Taylor-Robinson, R.F. Lamont // *BJOG.* – 2011. – Vol. 118, № 2. – P. 164-174.
421. Thian, L.H. Value of monitoring oxygen metabolism in multiple organ dysfunction syndrome after severe trauma / L.H. Thian, W. Gao, D. Hu [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 21-24.
422. Thiernemann, C. Beneficial effects of erythropoietin in preclinical models of

- shock and organ failure / C. Thiernemann // *Crit Care*. – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 132.
423. Thyoka, M. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality / M. Thyoka, P. de Coppi, S. Eaton [et al.] // *Eur. J. Pediatr Surg*. – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 8-12.
424. Tibby, S.M. Paediatric sepsis and multiple organ failure / S.M. Tibby // *Hosp Med*. – 2005. – Vol. 66, № 3. – P. 152-157.
425. Tilney, N.L. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care / N.L. Tilney, G.L. Bailey, A.P. Morgan // *Ann Surg*. – 1973. – Vol. 178, № 2. – P. 117-122.
426. Tonbul, A. Red cell distribution width (RDW) in the newborn: normative data / A. Tonbul, C. Tayman, F. Catal [et al.] // *J. Clin Lab Anal*. – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 422-425.
427. Tripathi, N. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit / N. Tripathi, C.M. Cotton, P.B. Smith // *Clin Perinatol*. – 2012. – Vol. 39, № 1. – P. 61-68.
428. Tritipsombut, J. Hemoglobin profiles and hematologic features of thalassemic newborns: application to screening of alpha-thalassemia 1 and hemoglobin E / J. Tritipsombut, K. Sanchaisuriya, S. Fucharoen [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med*. – 2008. – Vol. 132, № 11. – P. 1739-1745.
429. Tse, K.F. Reconstitution of erythroid, megakaryocyte and myeloid hematopoietic support function with neutralizing antibodies against IL-4 and TGFbeta1 in long-term bone marrow cultures infected with LP-BM5 murine leukemia virus / K.F. Tse, M.S. Inayat, J.K. Morrow [et al.] // *Virus Res*. – 2005. – Vol. 113, № 1. – P. 1-15.
430. Tsuchihashi, S. Heme oxygenase system in ischemia and reperfusion injury / S. Tsuchihashi, C. Fondevila, J.W. Kupiec-Weglinski // *Ann Transplant*. – 2004. – Vol. 9, № 1. – P. 84-87.
431. Tsukamoto, T. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma / T. Tsukamoto, R.S. Chanthaphavong, H.C. Pape // *Ihjury*. – 2010. – Vol. 41, № 1. – P. 21-26.
432. Typpo, K.V. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit / K.V. Typpo, N.J. Petersen, D.M. Hallman [et al.] // *Pediatr Crit Care Med*. – 2009. – Vol. 10, № 5. –

P. 562-570.

433. Typpo, K.V. Children with chronic illness return to their baseline functional status after organ dysfunction on the first day of admission in the pediatric intensive care / K.V. Typpo, N.J. Petersen, L.A. Petersen [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, № 1. – P. 108-113.
434. Tzialla, C. Use and misuse of antibiotics in the neonatal intensive care unit / C. Tzialla, A. Borghesi, G.F. Perotti [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25. – P. 35-37. – Suppl. 4.
435. Ura, H. Mechanism of the development of organ failure / H. Ura, K. Hirata, K. Yamaguchi [et al.] // *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* – 1998. – Vol. 99, № 8. – P. 485-489.
436. Van de Watering, L. Red cell storage and prognosis / L. Van de Watering // *Vox Sang.* – 2011. – Vol. 100, № 1. – P. 36-45.
437. Venkatesh, V. How we decide when a neonate needs a transfusion / V. Venkatesh, R. Khan, A. Curley [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol. 160, № 4. – P. 421-433.
438. Villar, J. Bench-to-bedside review: understanding genetic predisposition to sepsis / J. Villar, N. Maca-Meyer, L. Perez-Mendez [et al.] // *Crit Care.* – 2004. – Vol. 8, № 3. – P. 180-189.
439. Villela, N.R. Microcirculatory effects of changing blood hemoglobin oxygen affinity during hemorrhagic shock resuscitation in an experimental model / N.R. Villela, P. Cabrales, A.G. Tsai [et al.] // *Shock.* – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 378-384.
440. Vincent, J.L. Prevention and therapy of multiple organ failure / J.L. Vincent // *Word J. Surg.* – 1996. – Vol. 20, № 4. – P. 465-470.
441. Vincent, J.L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J.L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – P. 707–710.
442. Vincent, J.L. Anemia and blood transfusion in critically ill patients / J.L. Vincent, J.F. Baron, K. Reinhart [et al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288, № 12. – P. 1499-1507.

443. Vincent, J.L. The PIRO concept: O is for organ dysfunction / J.L. Vincent, J. Wendon, J. Groeneveld [et al.] // *Crit Care*. – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 260-264.
444. Vincent, J.L. Organ dysfunction in patients with severe sepsis / J.L. Vincent // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2006. – Vol. 7. – P. S69-72. – Suppl. 2.
445. Vincent, J.L. Why do patients who have acute lung injury/acute respiratory distress syndrome die from multiple organ dysfunction syndrome? Implications for management / J.L. Vincent, M. Zambon // *Clin Chest Med*. – 2006. – Vol. 27, № 4. – P. 725-731.
446. Vincent, J.L. Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers / J.L. Vincent // *Crit Care Med*. – 2007. – Vol. 35, № 9. – P. S436-440. – Suppl.
447. Visser, T. Postinjury immune monitoring: can multiple organ failure be predicted? / T. Visser, J. Pillay, L. Koenderman [et al.] // *Curr Opin Crit Care*. – 2008. – Vol. 14, № 6. – P. 666-672.
448. Vlahakos, D. Deferoxamine attenuates lipid peroxidation, blocks interleukin-6 production, ameliorates sepsis inflammatory response syndrome, and confers renoprotection after acute hepatic ischemia in pigs / D. Vlahakos, N. Arkadopoulus, G. Kostopanagiotou [et al.] // *Artif Organs*. – 2012. – Vol. 36, № 4. – P. 400-408.
449. Volosnikov, D.K. Point Mutation That Reduce Erythrocytes Resistance to Oxidative Stress Point Mutation / D.K. Volosnikov, E.N. Serebryakova // *Point Mutation* / ed. by C. Logie. – Rijeka (Croatia): InTech, 2012. – P. 255-284.
450. Von Dessauer, B. Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management / B. Von Dessauer, J. Bongain, V. Molina [et al.] // *J. Crit Care*. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 103.
451. Vouloumanou, E.K. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis / E.K. Vouloumanou, E. Plessa, D.E. Karageorgopoulos [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2011. – Vol. 37, № 5. – P. 747-762.
452. Waites, K.B. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens / K.B. Waites, B. Katz, R.L. Schelonka // *Clin Microbiol Rev*. – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 757-789.

453. Wang, H. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome / H. Wang, S. Ma // *Am. J. Emerg Med.* – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 711-715.
454. Ware, L.B. Plasma biomarkers of oxidant stress and development of organ failure in severe sepsis / L.B. Ware, J.P. Fessel, A.K. May [et al.] // *Shock.* – 2011. – Vol. 36, № 1. – P. 12-17.
455. Warwood, T.L. Very low birth weight infants qualifying for a 'late' erythrocyte transfusion: does giving darbepoetin along with the transfusion counteract the transfusion's erythropoietic suppression? / T.L. Warwood, D.K. Lambert, E. Henry [et al.] // *J. Perinatol.* – 2011. – Vol. 31. – P. S17-21. – Suppl. 1.
456. Watterberg, K. Evidence-based neonatal pharmacotherapy: postnatal corticosteroids / K. Watterberg // *Clin Perinatol.* – 2012. – Vol. 39, № 1. – P. 47-59.
457. Weimann, A. Laboratory haematological changes in the field of intensive care medicine--the extended differential blood count / A. Weimann, K. Weimann, A. Lun // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* – 2009. – Vol. 44, № 3. – P. 164-170.
458. Weitzel, L.R. Glutamine in critical illness: the time has come, the time is now / L.R. Weitzel, P.E. Wischmeyer // *Crit Care Clin.* – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 515-525.
Kim, M. Glutamine / M. Kim, P.E. Wischmeyer // *World Rev Nutr Diet.* – 2013. – Vol. 105. – P. 90-96.
459. Wendel, M. Pathomechanisms of organ failure. Mitochondrial dysfunction in sepsis / M. Wendel, A.R. Heller, T. Koch // *Anaesthesist.* – 2009. – Vol. 58, № 4. – P. 343-352.
460. Wheeler, D.S. The impact of molecular biology on the practice of pediatric critical care medicine / D.S. Wheeler, H.R. Wong // *Pediatr Crit Care Med.* - 2001. – Vol. 2, № 4. – P. 299-310.
461. Wilkinson, J.D. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure / J.D. Wilkinson, M.M. Pollack, U.E. Ruttimann [et al.] // *Crit Care Med.* – 1986. – Vol. 14, № 4. – P. 271-274.
462. Wilson, J.X. Vitamin C in sepsis / J.X. Wilson, F. Wu // *Subcell Biochem.* – 2012. – Vol. 56. – P. 67-83.

463. Wynn, J.L. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates / J.L. Wynn, H.R. Wong // *Clin Perinatol.* – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 439-479.
464. Xanthoz, T. The potential role of erythropoietin as a pleiotropic agent in post-cardiac arrest syndrome / T. Xanthoz, P.V. Vasileiou, S. Kakavas [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2011. – Vol. 17, № 15. – P. 1517-1529.
465. Xiong, Y. The expression and clinical implication of advanced oxidized protein products in patients with multiple organ dysfunction syndrome / Y. Xiong, H. Tang, X. Li [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2008. – Vol. 20, № 9. – P. 542-545.
466. Yamada, Y. Recent understanding of sepsis: mechanisms of organ dysfunction and advances in treatment --preface and comments / Y. Yamada // *Masui.* – 2008. – Vol. 57, № 3. – P. 276-277.
467. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Jul;119(1):54-58.
468. Yasuhara, H. Ischemia/reperfusion injury and organ failure / H. Yasuhara, T. Muto // *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* – 1998. – Vol. 99, № 8. – P. 510-517.
469. Yu, Z. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis / Z. Yu, J. Liu, Q. Sun [et al.] // *Scand J. Infect Dis.* – 2010. – Vol. 42, № 10. – P. 723-733.
470. Zani, A. Does intestinal permeability lead to organ failure in experimental necrotizing enterocolitis? / A. Zani, M. Ghionzoli, G. Lauriti [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2010. – Vol. 26, № 1. – P. 85-89.
471. Zhang, M. Invasive infection and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in burns / M. Zhang, P. Zhang, Y. Wang // *Zhonghua Zheng Xing Shao Wai Ke Za Zhi.* – 1997. – Vol. 13, № 3. – P. 191-194.
472. Zhang, S.W. Multi-center clinical study on the diagnostic criteria for multiple organ dysfunction syndrome with illness severity score system / S.W. Zhang, C. Wang, C.H. Yin [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2004. – Vol. 16, № 6. – P. 328-332.

473. Zhang, S.W. Clinical epidemiology of 1,087 patients with multiple organ dysfunction syndrome / S.W. Zhang, H. Wang, Q. Su [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 2-6.
474. Zhou, W.Q. Neonatal outcomes of very preterm infants from a neonatal intensive care center / W.Q. Zhou, Y.B. Mei, X.Y. Zhang [et al.] // *World J Pediatr.* - 2014. - Vol. 10, №1. - P. 53-58.
475. Zygun, D. SOFA is superior to MOD score for the determination of non-neurologic organ dysfunction in patients with severe traumatic brain injury: a cohort study / D. Zygun, L. Berthiaume, K. Laupland [et al.] // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. R115.