

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

На правах рукописи

Бударова Кристина Владимировна

**ПРОГНОЗ ИСХОДА КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ  
С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Шмаков Алексей Николаевич

Новосибирск – 2017

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ. . . . .	4
ГЛАВА 1 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). . . . .	11
1.1 Методология прогнозирования. . . . .	11
1.2 Особенности периоперационной терапии и прогнозирования исходов в экстренной хирургии новорожденных. . . . .	15
1.3 Факторы риска периода новорожденности, не зависящие от вида патологии. . . . .	21
1.4 Возможности формальных оценок и прогноза исхода в интенсивной терапии. . . . .	32
1.5 Энергетический метаболизм новорожденных в критических состояниях с проявлениями полиорганной недостаточности. . . . .	36
ГЛАВА 2 МЕТОДЫ, МАТЕРИАЛ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ. . . . .	46
2.1 Дизайн исследования. . . . .	46
2.2 Клиническая характеристика больных с хирургической патологией. . . . .	48
2.2.1 Группа I – новорожденные с врожденными пороками развития тонкого кишечника. . . . .	48
2.2.2 Группа II – новорожденные с патологией передней брюшной стенкой. . . . .	49
2.2.3 Группа III – новорожденные с некротизирующим энтероколитом IIIВ стадии по классификации Walsh M. C., Kliegma N. R. M., 1986. . . . .	50
2.3 Характеристика методов исследования. . . . .	51
2.4 Методы статистического анализа. . . . .	55
ГЛАВА 3 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ В ГРУППЕ I У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ РАЗВИТИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА. . . . .	57
ГЛАВА 4 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ В ГРУППЕ II У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ РАЗВИТИЯ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ. . . . .	66

ГЛАВА 5 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ В ГРУППЕ III У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ IIIВ СТАДИИ. . . . .	73
5.1 Анализ прогностической способности независимых факторов и выявление факторов риска в группе III. . . . .	82
5.2 Разделение группы III на подгруппы в зависимости от массы тела при рождении. . . . .	89
ГЛАВА 6 АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА В ПОПУЛЯЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. . . . .	100
6.1 Модель линейной регрессии для срока выхода на 50 % объема энтерального питания. . . . .	112
ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. . . . .	117
ВЫВОДЫ. . . . .	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. . . . .	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. . . . .	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	136
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. . . . .	160

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

Тенденция к увеличению популяции детей с врожденными пороками развития, требующих хирургической коррекции в первую неделю жизни, прогрессивно увеличивается и становится проблемой [29; 84; 68; 80]. Встречаемость аномалий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляет от 0,03 до 0,2 % случаев на 1 000 новорожденных, занимая в структуре врожденных пороков развития (ВПР) третье место [13; 41; 134; 213; 101]. Особой популяцией, требующей проведения экстренного хирургического вмешательства, являются недоношенные дети с некротизирующим энтероколитом (НЭК) [28; 40; 64; 168; 217; 231]. Новорожденные с НЭК формируют наибольший процент летальности (до 20–30 %) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а в стадии IV – до 60 %, удерживая эти показатели на протяжении последних десятилетий [179; 199].

Особенностью интенсивной терапии критических состояний у новорожденных является необходимость принятия решений в условиях относительной неопределенности, поэтому возникает потребность прогнозирования возможных осложнений и неблагоприятных исходов с систематизацией факторов риска. Оценка рисков и разработка мероприятий по управлению рисками позволяет выстраивать оптимальную стратегию интенсивной терапии и оценивать ответ пациента на эту терапию [4; 22; 165; 225]. Такие математические инструменты, как шкалы, индексы, коэффициенты являются полезными в практике и их применение направлено на достижение положительных результатов [8; 55; 90].

Для достижения снижения уровня летальности при хирургической патологии новорожденных требуются новые инструменты и технологии контроля жизнеобеспечивающих систем организма. Одним из решений данной проблемы является разработка рекомендательных протоколов, количество которых

значительно увеличивается [12; 18; 36; 60; 72]. Важным аспектом минимизации неблагоприятных исходов является внедрение новых методов оценки функционирования организма. Перспективным представляется использование метода непрямой калориметрии. Возможности его применения в интенсивной терапии разносторонние: динамическая оценка метаболического статуса пациента, контроль проводимой нутритивной поддержки, контроль параметров вентиляции [35; 154; 153; 219].

Таким образом, решение задачи поиска эффективной системы прогнозирования исхода в интенсивной терапии новорожденных в критическом состоянии с хирургической патологией определило актуальность данного исследования.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Существенный вклад в определение хирургической тактики у новорожденных с острой абдоминальной патологией внесли [10; 13; 23; 40; 64; 188].

Единые рекомендации по ведению новорожденных с хирургической патологией отсутствуют, но понимание необходимости единого подхода к интенсивной терапии новорожденных в критическом состоянии со стратификацией факторов риска в этой группе определяет новые направления исследований [6; 57; 99; 105].

В настоящее время, по данным литературы, возможности объективного контроля метаболических реакций при критическом состоянии у новорожденных, особенно у глубококонедоношенных, в полном объеме не изучены. Результаты непрямой калориметрии исследованы на малочисленных группах больных, значительно отличающихся массоростовыми показателями и патологией [121; 130; 143; 197]. Учитывая, что все дети в послеоперационном периоде требуют заместительной вентиляции легких, применение этого метода возможно как для оценки энергетической потребности ребенка, так и для расчета объема и состава нутритивной поддержки.

### **Цель исследования**

Повысить качество прогнозирования течения послеоперационного периода у новорожденных с острой хирургической абдоминальной патологией, сопровождающейся формированием критического состояния, на основе объективной оценки метаболизма энергии и факторов риска летального исхода.

### **Задачи исследования**

1. Выявить независимые факторы, определяющие энергетический обмен у новорожденных с хирургической патологией, методом сравнения антропометрических, гематологических, биохимических, гемодинамических, метаболических параметров.
2. Исследовать изменения энергетического обмена у новорожденных на операционный стресс методом непрямой калориметрии.
3. Провести сравнительный анализ прогностической способности шкал динамической оценки полиорганной недостаточности «NEOMOD» и «SOFA», адаптированной к периоду новорожденности («aSOFA»).
4. Математически обосновать значимость факторов риска неблагоприятного исхода в группе новорожденных с хирургической патологией.
5. На основе изучения расхода энергии в покое и дыхательного коэффициента разработать математическую модель прогнозирования срока выхода на 50 % энтерального питания у новорожденных с хирургической патологией.

### **Научная новизна**

Впервые изучена динамика метаболического ответа у новорожденных в раннем послеоперационном периоде. Установлено, что состояние гипо- и эуметаболизма в раннем послеоперационном периоде, является адаптационной реакцией на хирургическую травму и не требует проведения агрессивной нутритивной поддержки. Показано, что увеличение показателя расхода энергии в покое свыше 53 ккал/кг/сутки является проявлением фазы истощения стресса у

маловесных детей.

Доказано, что основным независимым фактором риска неблагоприятного исхода у новорожденных с хирургической патологией является масса тела при рождении менее 1 250 г. Научно обосновано, что нарастание по формальным оценкам уровня полиорганной недостаточности соответствует уровню агрессии и имеет прогностическую ценность.

Конкретизирована значимость показателя лактата для интенсивной терапии новорожденных в послеоперационном периоде. Установлено, что уровень лактата плазмы выше 2,5 ммоль/л к исходу первых суток послеоперационного периода у новорождённых является надежным маркером неблагоприятного течения послеоперационного периода. Уровень лактата более 4,7 ммоль/л у новорождённых может рассматриваться как абсолютно прогностически неблагоприятный признак при отсутствии его положительной динамики в течение первой недели послеоперационного периода.

На основании данных комплексного обследования новорожденных с учетом характера патологии разработана математическая модель прогнозирования способности достижения 50 % объема энтерального питания при наличии непрямой калориметрии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Уточнены факторы риска у новорожденных с хирургической патологией. Обоснована практическая возможность выбора шкал динамической оценки полиорганной недостаточности («NEOMOD», «aSOFA») в зависимости от уровня лечебной организации. Установленные изменения энергетического обмена могут быть использованы как ранние прогностические маркеры исхода и для объективного динамического контроля нутритивной поддержки.

Разработаны и внедрены в клиническую практику математические модели расчета суток достижения 50 % объема энтерального питания с учетом характера хирургической патологии, модель предсказания выживания с 3-х суток послеоперационного периода у новорожденных с некротизирующим

энтероколитом.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Для достижения поставленной цели выполнено наблюдательное проспективное нерандомизированное исследование в сплошной выборке новорожденных. Объектом клинического исследования были 77 новорожденных до 28 суток жизни с хирургической патологией кишечника и передней брюшной стенки, прооперированных в экстренном и срочном порядке. Предметом исследования стала оценка факторов риска и их прогностической способности исхода критических состояний. Исследование проведено с учетом принципов доказательной медицины. Полученный материал обработан с использованием стандартных методов статистики.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Факторы: масса тела при рождении, выраженность полиорганной недостаточности, показатели лактата и расхода энергии в покое у новорожденных с хирургической патологией, – позволяют прогнозировать течение послеоперационного периода и являются целевыми ориентирами интенсивной терапии критических состояний.
2. Шкалы динамической оценки полиорганной недостаточности «NEOMOD» и «aSOFA» не отличаются по валидности.
3. Возможности метода непрямой калориметрии позволяют оценивать напряженность расхода энергии в покое у новорожденных с хирургической патологией.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов диссертационной работы основывается на обследовании и лечении 77 пациентов с хирургической патологией кишечника и передней брюшной стенки, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленных на проверку первичной документации.

Нормальность распределения выборки определена по критерию Колмогорова – Смирнова. Математическая обработка была проведена методами непараметрической статистики с помощью пакета программ Statistica 6.0, MedCalc и представлена в виде Me с распределением [min; c25; c75; max]. Сравнение динамических показателей на этапах проводили по критерию Уилкоксона, для корреляционного анализа использовали ранговый метод Спирмена. Поиск и оценка значимости факторов риска проведены методами ROC-анализа с вычислением AUC,  $\sigma$ , 95 % CI, Se и Sp, логистической и множественной линейной регрессиями. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным  $p < 0,05$ .

### **Апробация работы**

Основные положения работы и результаты исследований были доложены и обсуждены на: 5-ом Российском конгрессе "Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия" (Москва, 2009); 6-ом Российском конгрессе "Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия" (Москва, 2011); 5-ой Международной (14-ой Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных (Москва, 2010); 7-ом Российском конгрессе «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» (Москва, 2013); на локальных обществах по анестезиологии и реаниматологии г. Новосибирска.

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2017).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201281144.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенных исследований используются в работе отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 1» города Новосибирска. Материалы научных работ используются в курсе лекций и практических занятий для студентов, интернов и ординаторов кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 240 источниками, из которых 130 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 47 таблиц и 7 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, собраны данные клиничко-лабораторного обследования, выполнен анализ и обобщение полученного материала. В статистической обработке результатов принимала участие Татьяна Александровна Гультяева, к. т. н., доцент кафедры теоретической и прикладной информатики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет».

# ГЛАВА 1 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Методология прогнозирования

В настоящее время ни одна сфера жизни общества не может обойтись без прогнозирования, как средства познания будущего. Теория и практика данного процесса отличается универсальностью методов и терминов, их независимостью от понятий и значений различных отраслей научного знания.

В общем понимании прогнозирование – это научно обоснованное, вероятностное суждение о перспективах, возможных состояниях того или иного явления в будущем и (или) об альтернативных путях и сроках их осуществления [71].

Под методологией прогнозирования понимается система подходов, принципов, показателей, методик и методов разработки и обоснования прогнозов и плановых решений, а также логическая последовательность прогнозирования. Методы этой формы познания представляют совокупность приемов и способов мышления, позволяющих на основе анализа ретроспективных данных, экзогенных (внешних) и эндогенных (внутренних) связей объекта прогнозирования, а также их измерений в рамках рассматриваемого явления или процесса вывести суждения определенной достоверности относительно его (объекта) будущего развития [11; 15]. Результатом прогнозирования является прогноз, выраженный в словесной, математической, графической или другой форме суждения о возможном состоянии объекта и его функциональности в будущий период времени. С процессом прогнозирования сопряжен процесс планирования, который направлен на научное обоснование целей, приоритетов, определений путей и средств их достижения.

В клинической медицине прогнозирование занимает особое место, являясь одним из «невидимых» факторов формирования стратегии и тактики лечения. В

медицине прогнозирование соотносится с более широким понятием – «предвидением» (интуиция, основанная на ассоциативных связях) [91]. Цель прогнозирования в медицине заключается в анализе данных о состоянии пациента, динамике течения патологического процесса, возможности влияния на факторы, определяющие исход. Определение вероятностных количественных и качественных показателей течения заболевания в перспективе с предположением вариантов исхода заболевания является конечным этапом в процессе прогнозирования. Метод не носит директивный характер, он дает информацию для обоснования решения и выбора методов терапии и указывает на возможность того или иного пути развития в будущем, таким образом, определяя основу нового направления в медицине – стратегического прогнозирования [70]. С появлением компьютерных приложений стало возможно с большой точностью рассчитывать и прогнозировать события, результативность терапевтических методов, сроков достижения желаемых результатов, периоды и силу влияния факторов [47; 74]. Способы выявления факторов риска могут основываться на дискриминантном анализе, где выявляется набор факторов риска, их градация, определяется прогностическая ценность и выводятся линейные дискриминантные уравнения [90]. При отсутствии части признаков успешно работает последовательный статистический анализ Вальда  $\chi^2$  (Wald Chi-Square). Обеспечение корректности оценки эффективности прогноза по той или иной системе требует проведение калибровки с определением критерия согласия фактических и прогнозируемых величин. Возможности бинарной логистической регрессии с определением критерия согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test) позволяют выявить совпадение прогнозируемых исходов с фактическими результатами [52]. Наличие бинарных классификаторов позволяет применять с прогностической оценкой методы бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) является полезным классическим алгоритмом для решения вопросов классификации и определения предсказательной способности теста [24; 63; 93; 150; 151]. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных

положительных примеров (истинно положительного множества) от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (ложноотрицательного множества). Оценка надежности выражается в показателях чувствительности (sensitivity, Se) и специфичности (specificity, Sp). Сравнение двух и более тестов проводится с учетом площади под кривыми (AUC). В литературе [52; 63] приводится следующая экспертная шкала для значений AUC, по которой можно судить о качестве модели: 0,9–1,0 – отличное, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное. Вероятностные методы, основанные на вычислении, так называемых, байесовских или априорных вероятностей, нашли своё применение для прогнозирования ряда заболеваний [25].

В медицинской статистике в качестве показателей используются анамнестические данные, клинические симптомы заболевания, данные инструментальных и лабораторных методов исследования [32; 55]. Однако, внедрение статистического метода прогнозирования в интенсивной терапии сопряжено с рядом трудностей. Во-первых, основой данного метода является единообразие хода событий, то есть устойчивость развития или четкая повторяемость событий. Во-вторых, трудности связаны с невозможностью строгого количественного описания важнейших клинических параметров патологического процесса, учета влияния на исход заболевания индивидуальных особенностей больного, факторов окружающей среды [11; 70]. Исход заболевания – это степень достижения желаемого состояния здоровья в рамках того или иного случая оказания медицинской помощи [94]. Различают следующие исходы болезни: 1) выздоровление полное и неполное; 2) затягивание болезни или переход в хроническую форму; 3) смерть. В интенсивной терапии единственным конечным результатом является выживание, или ее обратная сторона – летальность. Безусловно, знание возможной вероятности исхода, особенно летального, у каждого конкретного больного позволяет определить стратегию и тактику лечения. Выявление факторов риска для определенного исхода, расчет отношения шансов с 95 % доверительным интервалом являются практическим

аспектом метода прогнозирования. Факторы риска для определенного исхода отличаются специфичностью и зависят от нозологии [56].

Основополагающим принципом современного прогнозирования исхода критических состояний является принцип системности и динамичности [33; 43]. Основоположники медицины критических состояний рассматривают «критическое состояние» как стадию болезни, при которой утеряны ее специфические признаки и преобладают признаки неспецифического повреждения (или выпадения) жизненно важных функций [33; 78]. К основным детерминирующим факторам критического состояния относят: причину влияния, временной фактор, силу влияния. При развитии критического состояния формы реактивности проявляются на 4-х уровнях коррелятивных систем: метаболической (углекислый газ, вода, лактат, аммиак, мочевины, глюкоза), параметаболической (кинины, полипептиды, амины), гормональной (генерализованное действие), нервной системы (рецепторный аппарат) [33; 53; 209]. Учитывая, что факторы агрессии могут быть переносимы в течение ограниченного срока, длительность и травматичность стрессовых факторов лежит в основе развития неспецифической реактивности организма, которая клинически проявляется микроциркуляторными расстройствами, гипергликемией, ацидозом и другими нарушениями гомеостаза [33; 208; 220]. У новорожденных фазы реактивности и резистентности имеют свои особенности течения и рассматриваются, с одной стороны, как адаптационные с активацией защитно-компенсаторных механизмов, с другой – энергетически неэкономные процессы [2; 35]. Катаболическая фаза продолжается 3–7 дней и реализуется через отрицательный азотистый баланс, истощение висцерального пула белка, замедление роста, перераспределение водного сектора, реализацию ДВС-синдрома. В 50 % случаев этот период сочетается с необходимостью проведения гемо- и плазмотрансфузии. Признаками окончания катаболической фазы являются исчезновение болевого синдрома, способность удерживать температуру тела, восстановление моторики ЖКТ. Длительность фазы обратного развития составляет 4–6 дней. Переход катаболической фазы в анаболическую происходит постепенно. Этот период характеризуется снижением активности

симпатикоадреналовой системы и катаболических процессов [6; 48]. Анаболическая фаза длится от 2 до 5 недель и включает восстановление функциональности органа в комплексе других систем, завершаются процессы репаративной регенерации, прибавка в весе и росте носит «нагоняющий» характер [102]. Первые две фазы рассматриваются в интенсивной терапии как переломный момент в процессе выхода из патологического состояния. И в настоящее время все протоколы интенсивной терапии (ИТ) направлены на усовершенствование подходов в реализации более физиологического течения постагрессивного периода и достижение благоприятного исхода [5; 31; 85; 103].

Таким образом, в прикладном понимании прогнозирование в медицине – это определение вариантов развития и выбор наиболее приемлемого, оптимального конечного результата, исходя из ресурсов, времени и технических возможностей, способных обеспечить их реализацию. В номенклатуру прогнозируемых показателей включают внутренние показатели, характеризующие внутреннюю структуру анализируемой единицы, ее функциональность и взаимосвязь с внешними показателями. Показатели эффективности часто носят комплексный характер, то есть измеряют соотношение между показателями различной функциональности. Индивидуальность организма является главной отличительной чертой прогнозирования в медицине критических состояний, которая определяет вероятность и многовариантность исхода [11; 52].

## **1.2 Особенности периоперационной терапии и прогнозирования исходов в экстренной хирургии новорожденных**

Особый интерес в плане прогнозирования исхода критического состояния представляет группа новорожденных, требующих выполнения хирургического вмешательства в раннем неонатальном периоде. Причин этому несколько. Во-первых, это группа больных малоизученна. Она наиболее тяжело переносит воздействие стрессового фактора и реализует свой ответ на реакцию, отличный от взрослых. Это группа всегда проходит стадии полиорганной недостаточности и

«переживает» в разной степени выраженности критическое состояние [138; 182]. Выход из него определяется, в первую очередь, адаптационными возможностями организма, которые значимо зависят от зрелости и функциональности систем. Чем меньше срок гестации этих детей, тем выше вероятность развития неблагоприятного исхода (летальность) критического состояния, сопряженного с хирургическим вмешательством и в меньшей степени определяющимся нозологией.

Для новорожденных с нормальными массо-ростовыми показателями не имеют прогностического значения такие факторы, как масса тела при рождении или срок гестации. В исследовании [141] с участием 4 37 новорожденных до 28 суток жизни, имеющих показатели медиан гестационного возраста, равной 37 неделям, массы тела при рождении 2 760 г, летальность составила 28 человек (6,4 %). Методом логистической регрессии были выявлены два независимых фактора риска наступления летального исхода в неонатальной хирургии (в течение 30 дней): оценка физического статуса по шкале «American Society of Anesthesiologists» (ASA) 3 и более баллов (отношение шансов (OR): 19,268 с 95 % доверительным интервалом (95 % CI 2,523–147,132) и хирургическое лечение НЭК или гастроинтестинальной перфорации (OR 5,291; 95 % CI 1,962–14,266), а показатель очень низкой массы тела (ОНМТ) статистически незначим ( $p \geq 0,05$ ).

Предоперационная подготовка у новорожденных, нуждающихся в экстренной хирургической помощи, начинается в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии родильного дома. Транспортировка является дополнительным фактором агрессии, заведомо входящим в предоперационный этап [39; 66]. Особенности транспортировки в профильный стационар являются ее вынужденность и необходимость обеспечения превентивных мер защиты – интубации трахеи, седации, волемической поддержки, голодной паузы, предотвращения непреднамеренной гипотермии. В доступной нам литературе найдено небольшое количество работ, направленных на оценку риска транспортировки в группе новорожденных, разработку шкал ее своевременности и толерантности пациента. В работе [203] возможностями множественной

логистической регрессии были выявлены значимые независимые предикторы смертности у новорожденных, которым потребовалась транспортировка в профильный стационар: масса тела при рождении менее 1 000 г (OR 0,04; 95 % CI 0,006–0,295,  $p < 0,01$ ) и время транспортировки более 1 часа (OR 5,58; 95 % CI 1,41–22,01,  $p = 0,01$ ). Во время транспортировки новорожденные в тяжелом или критическом состоянии подвержены воздействию физических объективных или ятрогенных факторов, способных оказать нежелательное влияние на исход заболевания (так называемые «вредные факторы транспортировки»). В рекомендательных протоколах по выполнению транспортировки акцент ставится на сохранение стабильности состояния новорожденного (проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), волемиической поддержки, купирование болевого синдрома), оптимизации терапевтических мероприятий для поддержания функциональности систем (освоение венозного доступа, предотвращение качественного голодания), обеспечении протекции от внешних негативных факторов (свет, шум, холод) [9; 42; 235]. Экстренность хирургического лечения предполагает отсутствие временного интервала для адаптации новорожденных к внешней среде, обеспечение декомпрессии желудка, необходимость голодной паузы.

Сама операция является запланированным многокомпонентным стрессом, который включает не только механическое интраоперационное повреждение, но и сопутствующий каскад ответных реакций, первоначально имеющих в своей патобиохимической основе протективную функцию, но напрямую зависящих от объема и длительности вмешательства [10; 54; 59; 61]. Наиболее явным травмирующим фактором является боль (интубация, разрез, ревизия органов) [29]. Порог болевой чувствительности у новорожденных, по сравнению со взрослыми, повышен, однако устойчивость к гипертермии и переохлаждению снижена [34; 73]. Интраоперационная кровопотеря с развитием циркуляторных, метаболических нарушений, дисбаланса в системе доставка/потребление кислорода считается крайне неблагоприятным фактором течения интраоперационного периода [1]. Хирургическое вмешательство, требующее

проведения ревизии органов, является патофизиологической основой развития краш-синдрома в результате сдавления, растяжения, сжатия. В основе стресс-лимитирующих мероприятий анестезиолога лежит посиндромный способ понижения реактивности, наиболее развитый и отработанный у взрослых пациентов [106]. Особенности хирургии новорожденных позволяют критически и с точки зрения целесообразности относиться к возможностям интенсивной терапии [66]. В доступной литературе выделено ограниченное количество работ с качественными рекомендациями анестезиологического обеспечения у новорожденных [31; 48; 73].

В аспекте повышения резистентности рассматривается проблема адекватного обезболивания у новорожденных с позиции оценки боли и методов купирования болевого синдрома. В этой группе, в отличие от взрослых, отсутствует единый подход [108; 112]. Известно, что ответ на болевой импульс носит преимущественно катаболический характер с достоверно установленным повышением уровня катехоламинов. Изменения концентрации глюкагона, инсулина, а также кортизола, полученные при обследовании новорожденных, не соответствуют таковым у взрослых [31; 106; 137; 155]. У новорожденных традиционно применение опиоидных анальгетиков. Их эффективность не вызывает сомнения, но сопряжена с необходимостью ряда превентивных мер [122]. Для достижения приемлемого уровня обезболивания имеется потребность в проведении искусственной вентиляции легких, обеспечении вазотонической поддержки, так как у новорожденных граница между анальгезией и депрессией витальных функций стерта. Последние 5 лет характеризуются широким внедрением в практику послеоперационного обезболивания – продленной эпидуральной анальгезии (ПЭА). Концепция мультимодальной анальгезии у новорожденных в настоящее время недостаточно разработана [85; 89; 191].

Нельзя отрицать важную роль вида патологии в развитии исхода. Например, абдоминальная хирургия представлена у новорожденных коррекцией врожденной кишечной непроходимости и экстренными состояниями: заворот, некроз, перфорация кишечника [13; 41; 84; 134; 213]. Процент положительного исхода

составляет при гастрошизисе 80–100 %, непроходимости кишечника 42–95 %, болезни Гиршпрунга 90–100 % . В большей степени неблагоприятный исход или длительное течение заболевания сопряжены с осложнениями послеоперационного периода или с сопутствующей отягощающей соматической патологией [68; 80]. В исследовании [202] авторы статистическими методами анализа выявили в популяции 437 прооперированных новорожденных четыре независимых статистически значимых фактора риска развития неблагоприятного исхода у хирургических больных: повторные операции, операции по поводу врожденной диафрагмальной грыжи, недоношенность менее 32 недель и абдоминальная патология, требующая хирургического лечения. Авторы работы [200], применяя методы простой и множественной линейной регрессии в анализе независимых факторов краткосрочного прогноза у 155 новорожденных с гастрошизисом, выявили, что недоношенность ( $p = 0,004$ ), применение силиконового мешка ( $p < 0,001$ ), гастроинтестинальные осложнения (атрезия кишечника, перфорация, резекция) ( $p < 0,001$ ) и другие аномалии ( $p = 0,029$ ) являются значимыми неблагоприятными предикторами в краткосрочном прогнозе. В исследовании [160] в группе новорожденных с гастрошизисом ( $n = 32$ ) методом логистической регрессии были выявлены независимые факторы для оценки целевых показателей: длительности ИВЛ, сроков госпитализации, наступления неблагоприятного исхода. Новорожденные, которым хирургическое лечение было выполнено более чем через 3 часа после рождения, значительно дольше нуждались в респираторной поддержке, были подвержены риску неблагоприятного исхода ( $OR = 12,4$ ; 95 % CI 1,7–89,3,  $p = 0,013$ ) и имели более длительные сроки госпитализации ( $OR = 12,7$ , 95 % CI 1,7–97,0,  $p = 0,014$ ). Ни один из факторов в ходе статистического анализа не показал статистически значимой корреляции с периодом выхода на 100 % объем питания.

Особенностью хирургической патологии органов ЖКТ у новорождённых является невозможность ранней инициализации энтерального питания. Интенсивная терапия интестинальной недостаточности, как следствие операционной травмы, заключается в восстановлении функциональности

кишечника, которая может затягиваться до нескольких недель [23; 101], протезировании функций ЖКТ, восполнении патологических потерь [161]. В рабочем протоколе [57] авторы подробно описывают особенности хирургической тактики с точки зрения подходов в программе интенсивной терапии реаниматолога. Доказано, что использование профилактических доз низкомолекулярных гепаринов и мониторинга динамики внутрибрюшного давления способствует поддержанию перфузии зоны чревного ствола, тем самым позволяя достичь более ранних сроков выхода на энтеральное питание (ЭП) [85]. Внедрение региональных методов обезболивания, раннего начала трофического питания [228] оказывают благоприятное влияние на моторику кишечника, уменьшая длительность проведения ПП и снижая сопряженные с ним возможные осложнения [77; 95]. Раннее обеспечение субстратной поддержки полых органов пищеварения посредством постановки интестинального зонда за зону анастомоза позволяет в более ранние сроки нормализовать иммунологические показатели, сократить фазу катаболизма белков, купировать явления пареза кишечника [23; 51]. Несмотря на общие доказательные рекомендации общей тактики, начало ЭП в абдоминальной хирургии новорожденных всегда индивидуально. Качественно пересмотрен вопрос о нутритивной поддержке в неонатологии, и в хирургии в частности, с расширением показаний для начала раннего парентерального питания с быстро нарастающим количественным составом субстратов (за исключением рефрактерного шока) [18; 87]. Так, первый российский проект протоколов по ПП в 2004 г. [75] определил общую тенденцию нутритивной поддержки у новорожденных, в том числе у недоношенных. По данным этого проекта и других публикаций [40] дотация питательных веществ отличалась отсроченностью и постепенностью, с ограничением применения в критических состояниях. Кроме того, была продемонстрирована необходимость использования в программе ПП фармаконутриентов и витаминов. В работах 2011 года [72] разработана концепция раннего парентерального питания, которая обосновывает раннее (с первых суток жизни) начало ПП с единственным ограничением к проведению ПП, которым является декомпенсация кровообращения. Начало

нутритивной поддержки строится из максимального введения основных нутриентов. В случае невозможности обеспечения ЭП, как правило, у недоношенных детей, их физиологические потребности не могут быть обеспечены без использования ПП. Работами [2; 60; 177] было показано: только таким «агрессивным» подходом можно достичь положительных результатов в выхаживании этой категории пациентов. В протоколах наглядно отражены подходы к нутритивной поддержке в зависимости от физиологической перестройки новорожденного при переходе от внутриутробной к внеутробной жизни.

Наиболее частым осложнением послеоперационного периода при массивных резекциях кишечника или высоких стомах является развитие синдрома «короткой кишки» и стриктур [233]. В работе [156] авторы продемонстрировали статистически значимую связь между развитием пост-хирургических стриктур у больных НЭК с тромбоцитопенией (уровень тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ) и уровнем «С»-реактивного белка ( $p < 0,001$ ), так называемыми маркерами течения воспалительного процесса.

### **1.3 Факторы риска периода новорожденности, не зависящие от вида патологии**

Наряду с вышеперечисленными показателями, которые специфичны для хирургической группы новорожденных, выявлены универсальные предикторы критических состояний, которые применяются при оценке прогноза у различного профиля реанимационных больных. К ним относятся такие параметры, как масса тела при рождении, срок гестации, температура тела, показатели гликемии, лактата, кислородного и кислотно-основного статусов.

За последние 10 лет выявлен большой прирост работ, посвященных особой группе новорожденных детей – это недоношенные с ОНМТ и экстремально низкая масса тела (ЭНМТ). В России актуальность проблемы недоношенности значительно возросла в последние годы в связи с пересмотром критериев

живорожденности, рекомендуемых всероссийской организацией здравоохранения [67]. В динамике последних лет в России процент недоношенных вырос от 3 до 16 % от всех новорожденных. Невынашивание беременности и как следствие рождение недоношенных детей – это большая проблема не только со стороны медицинского, но и социально-экономического ориентирования [65; 69].

В доступных публикациях [36; 96; 131] авторы раскрывают проблему особенностей и неблагоприятных аспектов течения адаптационных процессов у недоношенных. Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что механизмы постнатальной адаптации у недоношенных детей с низкой массой тела, имеют определенное сходство с доношенными, но растянуты во времени. В течение первых двух недель уровень жизнедеятельности достигает уровня, свойственного зрелым новорожденным. Адаптация глубоконедоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ резко отличается и имеет свою патогенетическую структуру. Главным детерминирующим фактором процесса является морфофункциональная незрелость, которая ограничивает возможность мобилизации таких систем, как автономная нервная и сердечно-сосудистая, внешнего дыхания и пищеварения, составляя основу транзиторной полиорганной недостаточности [26 99; 181; 192]. Одна треть таких детей не проявляет нормальной и необходимой для постнатальной реакции гипоталамико-адреналовой системы на родовой стресс – плазматический уровень кортизола у них снижен сразу после рождения, и лишь у одной трети уровень этого адаптивного стероида в крови повышен [3; 100]. С четвертой недели отмечается ускорение развития таких детей [14]. Динамичность этого процесса реализуется при возникновении значимых изменений и в появлении нового гомеостатического состояния, на формирование которого оказывают влияние: респираторный дистресс синдром (РДС), бронхолегочная дисплазия (БЛД), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), НЭК, функционирование фетальных гемодинамических коммуникаций, ретинопатия [12; 20; 171; 173]. Вышеперечисленные осложнения недоношенности являются причинами инвалидизации детей [17; 88].

Современная тенденция ведения больных складывается из создания

протоколов, клинических рекомендаций по стандартизации лечебной тактики, с учетом их особенностей, катamnестических наблюдений [18; 19; 107]. Разработаны и внедрены в неонатальную практику шкалы с расчетом индексов клинического риска: CRIB («Clinical Risk Index for Baby») [221], усовершенствованная CRIB II [135], SNAP («Score for Neonatal Acute Physiology») [207] по типу модифицированной PSI («Physiologic Stability Index») [140; 230]. Самой упрощенной системой оценки тяжести состояния новорожденного при поступлении является CRIB II, с акцентом на показатели массы тела при рождении, гестационный возраст и гомеостатические параметры (температура при поступлении и дефицит оснований). В исследовании [79] с участием 153 новорожденных с гестационным возрастом ( $27,68 \pm 2,32$ ) недель [медиана 28,00, размах 23,00–31,00], показателем массы тела при рождении ( $M_0$ )  $1\,063,11 \text{ г} \pm 369,24 \text{ г}$  [медиана 1\,040,00, размах 390,00–1\,900,00] и летальностью 22 % был проведен ROC-анализ, продемонстрировавший высокую прогностическую способность CRIB II: AUC 0,9008 ( $\sigma$  0,0264, 95 % CI 0,84204–0,94317) с чувствительностью 77 % и специфичностью 88 % в сравнении с  $M_0$ : AUC 0,842 ( $\sigma$  0,0364, 95 % CI 0,774–0,896) и гестационным возрастом: AUC 0,840 ( $\sigma$  0,0395, 95 % CI 0,772–0,894). В отличие от PSI шкала SNAP позволяет с наибольшей чувствительностью проводить оценку отклонений показателей от нормы, отражая клиническую нестабильность новорожденного. В статье [167] авторы продемонстрировали предсказательную способность в отношении госпитальной летальности CRIB-II и SNAP-PE-II («Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension») [215], как наиболее современных версий Европейской и Американской балльной систем, без статистической разницы валидности двух шкал. В работе [239] с включением 494 недоношенных новорожденных был проведен ROC-анализ между показателем массы тела при рождении с точкой отсечения («cut-off» point) в 1\,500 г и шкалами SNAP, SNAPPE, SNAP II и SNAPPE II, как факторов риска смертности. AUC варьировала от 0,81 для показателя массы до 0,94 для SNAPPE II, теряя значимость массы тела более 1\,500 г, как фактора риска неблагоприятного исхода. Работа авторов [201]

заклучалась в анализе 41 исследовательских работ, опубликованных в 21 стране за период с 1982 г. по 2010 г., посвященных поиску факторов риска летального исхода у недоношенных детей. Для решения этой проблемы методом множественной регрессии была создана модель предсказания неблагоприятного исхода, которая в сравнении с однофакторным анализом показателей гестационного возраста и массы тела при рождении показала значимость результатов прогнозирования. Кроме этого, выявлены предикторы благоприятного исхода: женский пол, принадлежность к негроидной расе, отсутствие серьезных врожденных пороков развития, антенатальная профилактика стероидами, более высокий показатель по Апгар на 5-ой минуте, отсутствие гипотермии при поступлении, и клинические или лабораторные параметры удовлетворительного респираторного статуса.

Наибольший процент летального исхода (от 30 до 70 %) составляют новорожденные с НЭК II-III стадии по Bell [188; 218]. Этот патологический процесс в кишечнике напрямую сопряжен со степенью недоношенности [162; 168; 236]. Большое количество работ, посвященных выявлению факторов риска и патогенеза этого состояния, акцентировали значимость показателя массы тела при рождении как самого неблагоприятного фактора дезадаптации и предиктора летального исхода [64; 123; 186]. Стадии развития НЭК (согласно классификации Bell J. [188], или в модификации Walsh M. C., Kliegman R. M. [231]) хорошо объясняются с позиции концепции Г. Селье о стрессе [208; 209]. В основе теории адаптации лежит понятие адаптационной энергии, которую физиолог описывал как «индивидуальные адаптационные различия в распределении адаптационной энергии по структурно-функциональной схеме системы адаптации». В 1936 г. Гансом Селье в эксперименте был обнаружен патофизиологический «синдром ответа на повреждение как таковое», получивший название «триада», одним из проявлений которой было кровоизлияние/язвы в слизистой оболочке желудка и кишечника. В России гипотеза, касающаяся этого феномена, была изложена в 1983 г. в работах Китаев-Смык [44; 45]. Г. Селье (1979) пишет в своей книге о том, что «адаптационная энергия не беспредельна», при продолжительном действии

стрессора наступает третья стадия истощения [83; 182]. Исходя из этого понимания, НЭК есть реализация длительного стресса внеутробной жизни с мобилизацией недостаточных для возмещения расходуемых адаптационных резервов. В глубоком понимании это осложнение периода недоношенности с реализацией стадии дезадаптации в этой группе больных, как правило, к концу 2-й – 3-й неделям, что соответствует манифестации НЭК у недоношенных [85; 92].

В литературе за последние 30 лет вопрос этиопатогенеза НЭК с точки зрения патофизиологии остается дискуссионным по причине мультифакториальности данного заболевания [28; 136; 179; 217]. Исходя из приоритетных теорий патогенеза выделены факторы риска развития НЭК, где основным является недоношенность и ряд агрессивных факторов внешней среды: гипоксия в анте- и интранатальном периоде, катетеризация пупочной артерии (вазоспазм и тромбоз), полицитемия, артериальная гипотензия, приводящие к снижению кровотока в кишечнике, энтеральное питание (прямое повреждающее действие, субстрат бактериальной колонизации). Широко рассматривается гипотеза патогенеза НЭК [199], где пусковым механизмом является ишемия, приводящая к потере целостности слизистой кишечника. Кардиоваскулярная нестабильность у недоношенных детей с ЭНМТ связана с патофизиологическими изменениями в перинатальном адаптационном периоде [184]. К факторам, способствующим неадекватной системной перфузии, относят слабость миокарда с низкой функцией левого желудочка, стремительно повышающееся сосудистое сопротивление, шунтирование через фетальные коммуникации, нейрогуморальную недостаточность, приводящую к вазодилатации, снижение внутрисосудистого объема жидкости – развитие гиповолемии, негативное воздействие положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) на венозный возврат и сердечный выброс [128]. Выявленная взаимосвязь между открытым артериальным протоком (ОАП) и развитием НЭК широко представлена в обзорах многих работ [114; 118]. В исследовании [216], проведенном в Израиле, с участием 6 146 новорожденных с гестационным

возрастом 24–34 недели в 5,5 % ( $n = 343$ ) был диагностирован НЭК, в 9,4 % случаев сопряженный с ОАП. Множественным регрессионным анализом доказано, что ОАП является независимым фактором риска развития НЭК у недоношенных новорожденных (OR 1,85; 95 % CI 1,24–2,69). Применение индометацина в терапии ОАП не сопряжено с развитием НЭК (OR 0,72; 95 % CI 0,25–1,66). В ряде исследований была выявлена корреляционная связь между наличием открытого артериального протока (до 66 % новорожденных с ЭНМТ) и развития НЭК, как следствие мезентериальной ишемии. Авторы [139] убедительно доказывают в своем исследовании значимое сочетание ВПС и НЭК, причем смертность при таком сочетании составляет 57 %.

При гемодинамической нестабильности, при прогрессировании гиповолемии по большому кругу кровообращения снижается перфузионное давление в сосудах брюшной полости, усугубляющее ишемию внутренних органов живота. Первым подвергается изменениям пищеварительный тракт – при этом отёк слизистой кишечника и ацидоз развиваются раньше клинически выявляемых признаков прогрессирующего синдрома абдоминальной компрессии (САК) [183]. Снижение эффективности сердечной деятельности и функции почек, а также интенсивная инфузионная терапия усугубляют секвестрацию жидкости в интерстициальное пространство, потенцируя отек слизистой кишечника, ещё в большей степени повышая интраабдоминальную гипертензию и замыкая порочный круг [194]. Утрата барьерной функции кишечника является причиной транслокации бактерий, приводящей к их прорыву в системный кровоток и брюшную полость и инициирующей развитие и прогрессирование абдоминального септического процесса. Это подтверждается данными патологоанатомических исследований: чаще поражается подвздошно-ободочный регион, связанный с удалением подвздошно-ободочной артерии от основной артерии: *arteria mesenterica superior*, которая кровоснабжает проксимальный отдел кишечника, гистологическим субстратом НЭК является «мягкий инфаркт», характеризующийся плотным коагуляционным (ишемическим) некрозом, малым количеством нейтрофилов, доминированием лимфоцитарной инфильтрации [163;

172].

Дискутабельными остаются вопросы о преимуществах вскармливания грудным молоком при риске реализации НЭК, о сроках отмены и начала энтерального питания в этой группе риска [187; 195]. В основном это работы зарубежных авторов с демонстрацией противоположных аргументов. Согласно клиническим рекомендациям «Американского общества парентерального и энтерального питания» [227] необходимо организовывать вскармливание недоношенных новорожденных грудным молоком с самых ранних часов от момента рождения, основываясь на протективной, иммуномодулирующей, противовоспалительной функциях молока. Однако вопрос о сроках возобновления энтерального питания у новорожденных с подтвержденным НЭК остался открытым по причине отсутствия доказательной базы данных [27; 110]. В нашей стране к вопросу о грудном вскармливании глубоко недоношенных детей более скептическое отношение. Практически реализуемым является использование адаптированных смесей для недоношенных или белковых гидролизатов [107]. В работе Караваевой [98] впервые были описаны особенности нутритивной поддержки при некротизирующим энтероколите. Но более подробно, основываясь на патогенетическом подходе к терапии НЭК, разработаны клинические рекомендации 2014–2015 гг. [27; 107]. При всем многостороннем подходе к этой проблеме, отсутствуют рекомендации по ведению новорожденных в стадии, требующей хирургической коррекции.

В большом мультицентровом исследовании с участием 6 детских американских клиник [132] с включением 455 новорожденных с НЭК, из которых 42 % требовалось хирургическое лечение, остальным – консервативное. Целью исследования был поиск независимых факторов риска развития НЭК: материнские факторы, режимы кормления, перинатальные стрессовые факторы. Авторы, получив данные методами логистического анализа, пришли к выводу, что анализ только клинических параметров не дает достаточных данных о причинах и факторах риска НЭК. Они полагают, что дальнейшие исследования должны включать более сложный биологический анализ с тестированием белковых и

геномных маркеров для выявления этиопатогенетических факторов течения НЭК.

Современные теории предполагают, что активация воспалительных медиаторов в сочетании с несовершенством иммунной системы недоношенного определяет общее направление течения заболевания, приводя к повреждению кишечной стенки и некротическим изменениям. В проспективном многоцентровом исследовании 2012 года [205] авторы изучили динамику потенциального биомаркера – белка, связанного с миелоидом S100 (S100 A8 / A9), ответственного за активность врожденного иммунного ответа. Исследователи пришли к выводу о том, что этот маркер был значительно повышен у младенцев с НЭК в III стадии по сравнению с септическими новорожденными и контрольной группой. ROC-анализом была найдена точка отсечения показателя 3,0 мг/мл (с чувствительностью 100 %, специфичностью 96,4 %, положительным прогностическим значением 88,9 % и отрицательным предсказательным значением 100 %). Динамика маркера S100 A8 / A9 может быть полезна для выявления начальных стадий НЭК. Диагностический ряд сывороточных, фекальных и физиологических биомаркеров может быть полезным для скрининга стадий развития НЭК [174; 229]. Кроме того, выявление группы биомаркеров, вероятно, будет чувствительнее выше отдельного теста и может позволить своевременно внедрять новые методы лечения. Согласно данным исследования, проведенным в Гонконге [157], выделены три кишечных биомаркера, отличающихся специфичностью к энтероцитам: связывающий белок печени и жирной кислоты, связывающий интестинальный белок с жирными кислотами (I-FABP), Трефойл фактор-3. Их комбинированное значение, известное как оценка ЛПТ, было значительно выше в группах НЭК по сравнению с новорожденными с септическим процессом или контрольными группами. Показатель ЛПТ с точкой отсечения > 4,5 идентифицировал НЭК в III стадии с чувствительностью 83 % и специфичностью 100 %. Плазменные маркеры, такие, как «С»-реактивный белок, сывороточный амилоид А (SAA) и прокальцитонин продемонстрировали значимость у больных с НЭК [133].

Подход к оценке значимости уровня лактата неоднозначен. С одной

стороны, лактат определяют как метаболический биомаркер дисфункции гликолиза, с другой стороны, как неспецифический показатель развития любого критического состояния [115]. Выделяют два вида гиперлактатемии: «лактат напряжения», как следствие гиперметаболизма на фоне течения септического процесса, и «шоковый» лактат, как следствие нарушения доставки кислорода к тканям, приводящее к повреждению метаболизма пирувата, увеличению дефицита оснований, анионного промежутка и снижению системного рН [113]. Критические состояния сопровождаются развитием тканевой гипоксии и, как следствие, увеличением лактата со снижением его клиренса.

В работе [91] была установлена высокая прогностическая ценность комплекса показателей кислородного статуса и лактата у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ в развитии неблагоприятного исхода (AUC 0,795, чувствительность 99,5 %, специфичность 80,5 %) независимо от причины гипоксии. Лактат рассмотрен как ключевой показатель кислородного статуса, позволяющий оценивать эффективность интенсивной терапии. В 2016 году этими авторами было проведено исследование [46] с включением 128 новорожденных массой тела 1 500 г (1 300 г – 1 740 г) и сроком гестации 30,5 нед. (29 нед. – 32 нед.), в котором были изучены респираторно-метаболический профиль новорожденных в критическом состоянии и особенности терапевтических мероприятий в зависимости от клиренса лактата. В работе уточнены критические точки лактатемии: диапазон показателя от 2 до 4 ммоль/л в большинстве случаев отражает респираторные нарушения, гиперлактатемия более 4 ммоль/л является маркером смешанной гипоксии и требует коррекции гемодинамической поддержки. При поступлении в ОРИТ высокие показатели концентрации лактата в плазме крови свидетельствуют о высоком риске летального исхода. В статье [86] представлен широкий обзор неоднозначных подходов к оценке показателя лактата в критических состояниях, как у взрослых, так и у детей с акцентом на отсутствие единой интерпретации показателя. В работах [226] авторы демонстрируют значимость начального показателя лактата. Ранняя гиперлактатемия у детей с синдромом воспалительного ответа (SIRS)

имеет корреляционную связь с развитием полиорганной недостаточности (ПОН) и тяжестью состояния реанимационных больных. Рекомендации направлены на определение показателя для ранней диагностики септического процесса. Контраргументом данной позиции является работа [210], которая представляет незначимую прогностическую связь начального максимального уровня показателя у детей с кардиопатологией со смертностью. Данную позицию поддерживают авторы [97], выявившие, что у новорожденных с асфиксией уровень лактата более 10 ммоль/л не являлся прогностически неблагоприятным при условии его снижения в динамике на фоне своевременного адекватного лечения.

Таким образом, количественная оценка лактата оказалась мало информативной. Альтернативным методом интерпретации показателя была его динамическая оценка. В систематическом обзоре и метаанализе представлены данные значимости лактата, как критерия эффективности и адекватности проводимой интенсивной терапии [169]. Обширная база данных Medline, Embase, Scopus, and Web of Knowledge продемонстрировала своими данными значимость прогностической ценности клиренса лактата для благоприятного исхода [240].

Интра- и послеоперационное определение лактата и кислотно-основного состояния (КОС) применяется в качестве неспецифических маркеров сердечного выброса, доставки кислорода и клеточной перфузии. Интерес представляет поиск точки отсечения показателя в развитии неблагоприятного прогноза в критических состояниях и оптимальный интервал измерений в крови. В работе [104] представлен комплекс показателей неблагоприятного течения послеоперационного периода у новорожденных: лактат выше 2,5 ммоль/л, гликемия ниже 3 ммоль/л и кожно-пищеводный градиент температур ниже 0,3 градусов через 6 часов после операции. Более высокую прогностическую точку демонстрирует работа [149]. Уровни лактата выше 10 ммоль/л и насыщения венозной крови кислородом ( $SvO_2$ ) меньше 50 % связаны с развитием ПОН. У новорожденных с высоким содержанием лактата в крови в течение первых 6–12 часов после операции отмечен неблагоприятный исход заболевания. В

исследовательских работах [142; 148; 158; 166] авторами была продемонстрирована корреляционная связь между лактатом и шкалами динамической и прогностической оценки тяжести состояния и исхода. В работе [176] у детей в ОРИТ концентрация лактата в крови является предиктором летального исхода независимо от индекса предсказания смертности (PIM2). Однако до настоящего времени показатель лактата не используется в оценочных шкалах в связи с неспецифичностью показателя, большим размахом значений у различных категорий пациентов. До сих пор неясно место и значимость маркера лактата в диагностическом аспекте, как критерия нарушения метаболизма, так и прогностическом – как критерия исхода заболевания.

Проведенный литературный поиск позволил обнаружить ряд значимых предикторов исхода, к которым относятся значения температуры ядра, pH плазмы, дефицита оснований (-BE), индекса оксигенации (ОИ), насыщения венозной крови кислородом [4; 37; 49]. Абсолютные значения гомеостатических показателей и их динамика высоко оценены в прогностическом плане исхода и тяжести состояния у новорожденных. Неблагоприятное влияние гипотермии и отношение к ней, как к сильному стрессовому фактору у новорожденных, не вызывает сомнений. В монографии Д. О. Иванова (2012 г.) представлен современный взгляд на нарушение теплового баланса с акцентом на категорию новорожденных с низкими показателями массы тела при рождении [37]. Автор в своей работе подчеркивает свое отношение к гипотермии, как не к самой причине патологического состояния, а как фактору, вносящему значимый вклад в развитие и течение конкретной нозологической формы. Факт наличия гипотермии, по его мнению, чаще всего свидетельствует о наличии общей патологии, о ее степени тяжести и декомпенсации витальных функций. Влияние гипотермии на энергетический баланс значимо [85; 76; 170]. На компенсацию холодовых потерь у новорожденных тратится до 70 ккал/кг/сутки, потребление кислорода увеличивается в три раза, но у новорожденных компенсаторные реакции развиты недостаточно и быстро истощаются [76]. По данным автора [85] наибольшее снижение температуры тела выявлено при ВПР ЖКТ и передней брюшной

стенки. Использование полиэтиленовой пленки с полным обертыванием пациентов уменьшает потери тепла во время операции в среднем на  $0,5^{\circ}\text{C}$ .

В исследовательской работе [4] с участием 229 новорожденных была проведена оценка прогностической способности 24 количественных клинико-лабораторных признаков на летальный исход, среди которых 12 относятся к показателям кислородного статуса организма. Продемонстрирована высокая прогностическая значимость максимальных показателей ИО, минимального индекса системной доставки кислорода и минимального уровня общего содержания кислорода в пробе артериальной крови для неблагоприятного исхода. Наступление летального исхода с наибольшей точностью предсказывал индекс оксигенации (AUC – 0,864; чувствительность – 99,1 %; специфичность – 82,4 %). В рандомизированном исследовании более 3 000 недоношенных новорожденных [180] круглосуточный контроль гемодинамических показателей (вариации сердечного ритма) снизил абсолютный клинический риск на 2,1 %.

#### **1.4 Возможности формальных оценок и прогноза исхода в интенсивной терапии**

В интенсивной терапии критических состояний оценки функциональности систем, объема терапевтических манипуляций, стратификация больных по степени риска может проводиться с помощью изолированных показателей, либо в комплексе с другими показателями, из которых наиболее значимые с высокой чувствительностью интегрированы в шкалы. Любое измерение или количественное оценивание параметра системы осуществляется и интерпретируется с точки зрения его динамических и прогностических характеристик. В свою очередь, эффективность интенсивной терапии в значительной степени зависит от успешного решения вопросов, связанных с унификацией подходов оценки тяжести и их измерений во временном интервале.

С учетом того, что синдром полиорганной недостаточности является одним

из основных причин летальности в отделениях реанимации, необходимость количественной оценки и контроля определила его интеграцию в результате сложного математического анализа в систему шкал [8; 22; 147]. У взрослых в отделениях реанимации различного профиля активно используются такие шкалы как SOFA («Sequential Organ Failure Assessment»), разработанная Vincent et al., 1996 [225], и MODS («Multiple Organ Dysfunction Score») [129], которые доказали высокую прогностическую и динамическую валидность. Внедрение шкал в интенсивную терапию новорожденных соответствовало тем же целевым показателям, что и у взрослых [7; 58]. В основу подходов прогнозирования летального исхода в неонатологии заложены оценки параметров функциональности систем при рождении, выраженности ПОН, объема интенсивной терапии, расчет рисков транспортировки.

В интенсивной терапии новорожденных для клинической динамической оценки ПОН используется шкала «NEOMOD» («The Neonatal Multiple Organ Dysfunction»), предложенная в 2001 г. J. Janota и соав. [165] (таблица 1). Преимущества шкалы заключаются в том, что она может быть использована у новорожденных различного гестационного возраста независимо от объема терапевтического вмешательства в течение всего неонатального периода [117].

Таблица 1 – Шкала «NEOMOD» («The Neonatal Multiple Organ Dysfunction») [165]

Центральная нервная система	0 – отсутствие ВЖК или ВЖК I степени 1 – ВЖК II–III степени 2 – кровоизлияния в паренхиму мозга, гидроцефалия, перивентрикулярная лейкомаляция, атрофия вещества головного мозга
Система гемостаза	0 – тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$ 1 – тромбоциты $30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ 2 – тромбоциты менее $30 \times 10^9/\text{л}$

*Продолжение таблицы 1*

Система дыхания	0 – спонтанное дыхание без респираторной поддержки 1 – потребность в СРАР, фракции кислорода во вдыхаемом воздухе выше 0,21 (SaO <sub>2</sub> 88–95 %) 2 – ИВЛ через интубационную трубку
Желудочно-кишечный тракт	0 – энтеральное питание или комбинация энтерального или парентерального питания 1 – полное парентеральное питание 2 – признаки некротизирующего энтероколита, перфорация кишечника
Сердечно-сосудистая система	0 – среднее артериальное давление (САД) в пределах нормы 1 – необходима лекарственная терапия для поддержания адекватного САД 2 – адекватное САД 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

Шкала «NEOMOD» позволяет оценивать дисфункцию по семи системам, а также показывает высокую ценность, как для оценки эффективности терапии, так и ожидаемой летальности. Максимальная сумма баллов равна 14. Шкала показала удовлетворительную чувствительность и специфичность в прогностическом аспекте летального исхода. Считается, что оценка 9 баллов и более прогнозирует наступление смертельного исхода с вероятностью 100 % [38; 6].

В педиатрии у детей старшего возраста, находящихся в критическом состоянии, применима шкала «SOFA» [22]. При этом общепринятая модификация шкалы «SOFA» к периоду новорожденности отсутствует. Необходимость модификации «SOFA» для использования у новорожденных обусловлена следующими обстоятельствами: невозможностью оценки новорожденных по вербальному тесту шкалы ком Глазго, неинформативностью уровня креатинина в

плазме, параметров оксигенации крови детей первой недели внеутробной жизни. Опубликована лишь одна попытка адаптации «SOFA» («aSOFA») к неонатальному периоду [103] (таблица 2).

Таблица 2 – Шкала «aSOFA» [103]

Орган-система	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхание: SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 435	> 355	< 3 55	< 255 FiO <sub>2</sub> ≥ 0,4	< 155 FiO <sub>2</sub> ≥ 0,5
Гемодинамика: САД (мм рт. ст.)	≥ 60	55–59	41–54	Для поддержания САД 40 мм рт. ст.:	
				Дофамин < < 3 мкг/кг мин или адреналин < < 0,1 мкг/кг мин	Дофамин > > 3 мкг/кг мин или адреналин ≥ ≥ 0,1 мкг/кг мин
Печень: билирубин (мкмоль/л)	< 20	20–33	34–102	103–203	> 203
Почки: диурез (мл/кг·ч)	≥ 1	—	< 1, но > 0,5	0,25–0,5	< 0,25
Коагуляция: Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	200	150	100	50	20
Центральная нервная система: шкала Шахновича (баллы)	65	60–64	51–59	40–50	< 40

Прогностическая ценность «aSOFA» проявляется при динамической оценке через 2 суток интенсивной терапии. При сумме баллов от 0 до 8 – полиорганной дисфункции нет, ожидаемая летальность составляет 16,5 %, при сумме 9–12 баллов – достоверное наличие множественных органных дисфункций, ожидаемая летальность более 64 %.

## **1.5 Энергетический метаболизм у новорожденных в критических состояниях с проявлениями полиорганной недостаточности**

В терапии критических состояний синдром ПОН трактуется как невозможность выделения ведущего синдрома критического состояния. «Синдром – это сочетание и предсказуемая последовательность изменений признаков, имеющих общий механизм возникновения и характеризующих определенное болезненное состояние организма» [33]. В основе глубокого понимания ПОН лежит не количественная оценка органной недостаточности, а невозможность использования энергии, освобождаемой организмом вследствие стресса, или доставляемой извне. Таким образом, ПОН является клиническим выражением фазы истощения стресса и проявляется энергетической недостаточностью [1]. Согласно определению Объединенного комитета экспертов FAO (Food and Agriculture Organization) / WHO (World Health Organization) по вопросам питания, 1961 г., белково-энергетическая недостаточность (БЭН) – это алиментарно-зависимое состояние, вызванное достаточным по длительности и/или интенсивности преимущественно белковым и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гемостаза организма в виде изменения основных метаболических процессов, водно-электролитного дисбаланса, угнетением иммунной системы, дисфункции желудочно-кишечного тракта и других систем [178; 238].

Ведущая роль в патогенезе критического состояния и ПОН принадлежит синдрому гиперметаболизма-гиперкатаболизма, как наиболее обширному и трудно управляемому процессу метаболической недостаточности (гиперметаболическая полиорганная недостаточность) [21; 204]. В интерпретации авторов [50; 82] этот синдром является неспецифической системной ответной реакцией организма, результирующей которой является дисбаланс в системе «анаболизма-катаболизма» с увеличением потребности в энергии и пластических материалах с одновременной резистентностью к введению этих веществ.

Интерес представляет классификация данного синдрома в работе авторов

[30], в основу которой приняты показатели дисрегуляции процессов энергообмена и кислородного статуса (рисунок 1).

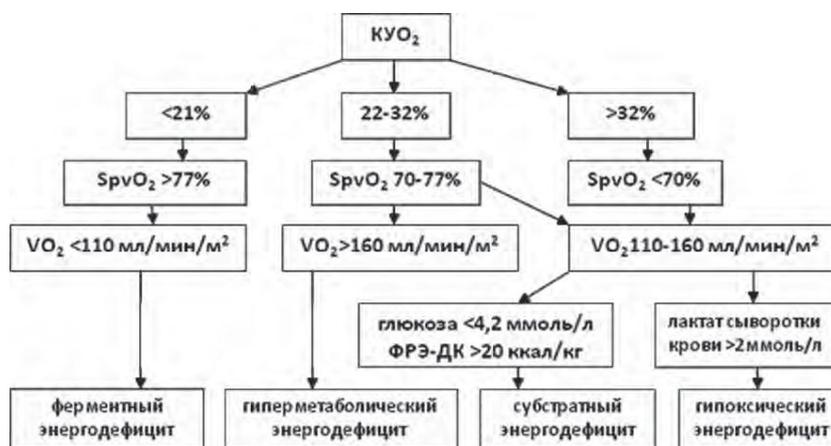


Рисунок 1 – Виды энергодифицитных состояний [81], где КУО<sub>2</sub> – коэффициент утилизации кислорода, VO<sub>2</sub> – потребление кислорода, SpvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови, ФРЭ – фактические расходы энергии, ДК – доставленные калории [81]

Особенности метаболического ответа в критическом состоянии достаточно широко освещены у взрослых, у детей подход к этой проблеме носит либо заимствованный характер, либо ограничивается единичными исследованиями. В издании [143; 176] сравнительно полно освещены аспекты метаболического ответа в критических и стрессовых состояниях у разных групп новорожденных. Категория новорожденных, перенесших хирургическое вмешательство, является одной из наиболее сложной категорий больных в интенсивной терапии критических состояний [196]. Закономерностью для данной группы является ответ на стрессовую реакцию в виде реализации в разной степени выраженности метаболического компонента, как «невидимой» основы ПОН. Самым важным проявлением метаболической недостаточности является потеря белка. Длительность отрицательного азотистого баланса на фоне низких запасов гликогена практически сразу ведет к распаду мышечных белков, нарушению утилизации азота, повышенной потребности в глутамине, повышению синтеза

белков острой фазы, снижению синтеза гемоглобина и альбумина [190]. Исследование азота в моче является «золотым» стандартом определения белковых потерь [119; 125; 159].

Другой составляющей метаболической недостаточности является энергетический обмен. Расход энергии в покое (Resting Energy Expenditure – REE) является специфическим предиктором основного обмена и ориентиром энергетического обеспечения «базового» функционирования организма [2]. В отличие от показателя базального расхода энергии (Basal Energy Expenditure – BEE), условием измерения которого является состояние полного покоя пациента без воздействия стресс-факторов травматического или инфекционного генезов, использование REE более приемлемо и целесообразно [2; 121], что и определило его как «золотой» стандарт оценки общего обмена [111; 154]. В настоящее время для обеспечения персонализированного подхода к мониторингу показателей энергетической потребности и утилизации субстрата остается признанным метод непрямой калориметрии (НК).

Метод НК основан на согласии в том, что объемы газов и их концентрации, регистрируемые в верхних дыхательных путях, отражают клеточную активность обмена веществ. Количество высвобождаемой энергии организмом зависит от интенсивности окислительных процессов, следовательно, об энергетических процессах в организме можно судить по количеству поглощенного кислорода ( $O_2$ ) и выделенного углекислого газа ( $CO_2$ ) (способ Дугласа – Холдена). Измеренная разница между  $O_2$  и  $CO_2$  на вдохе и выдохе преобразуется в показатели потребления  $O_2$  ( $VO_2$ ) и продукцию  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) с дальнейшим пересчетом в REE с помощью уравнения Вейра (Weir) [232] и дыхательный коэффициент (RQ). Уравнение по Вейру учитывает энергетические затраты на окисление белка.

$$REE = 3,941 \times VO_2 + 1,106 \times VCO_2 - 2,17 \cdot N, \quad (1)$$

где REE – расход энергии в покое,

$VO_2$  – потребление  $O_2$ ,

$VCO_2$  – продукция  $CO_2$ ,

N – азот мочи.

В современных работах используют расчет без учета азотистого баланса [152; 154].

$$RQ = VCO_2/VO_2, \quad (2)$$

где RQ – дыхательный коэффициент,

$VO_2$  – потребление  $O_2$ ,

$VCO_2$  – продукция  $CO_2$ .

RQ представляет собой соотношение утилизации глюкозы и жиров с исключением участия белков. В зависимости от использования питательных веществ в метаболизме RQ составляет от 0,65 до 1,25; 1,0 – углеводный обмен, 0,80 – обмен белков, 0,85 – смешанный метаболизм субстрата, 0,71 – липидный обмен, < 0,65 нестабильные условия – гиповентиляция / кетоз, > 1,25 – гипервентиляция.

Признан и другой метод оценки  $VO_2$ , основанный на гемодинамических характеристиках: согласно принципу Фика [146; 154]

$$VO_2 = Q / (CaO_2 - CvO_2), \quad (3)$$

где  $VO_2$  – потребление  $O_2$ ,

Q – сердечный выброс,

$(CaO_2 - CvO_2)$  – артерио-венозная разница по содержанию кислорода

Данные исследований подтверждают большую значимость показателей основного обмена, вычисленных с помощью этих методов, чем усредненных табличных значений, расчетов по традиционным «интеллектуальным» формулам с поправочными коэффициентами, которые значимо завышают энергетическую потребность [126]. Для вычисления потребности в энергии используются упрощенные расчеты на кг массы тела: 20–40 ккал/кг/сут у взрослых и 40–60 ккал/кг/сут у детей в зависимости от возраста или традиционные формулы: для детей это формула Дуро [189]:

$$REE = 84,5 \times \text{масса тела (кг)} - 117,33 \quad (4)$$

и Шофилда с расчетом ВЕЕ ккал/сутки [206]:

$$ВЕЕ = 8,4 \times \text{масса тела (кг)} + 4,7 \times \text{рост (см)} + 200 \quad (5)$$

Однако расчеты по уравнениям приблизительны и завышены, с большим вариационным размахом, что делает их использование неприемлемым у новорожденных, особенно в критическом состоянии [109]. Данные большого набора публикаций показали превышение числовых показателей энергетической потребности от 50 до 150 %.

В рабочем протоколе «AARC Clinical Practice Guideline», 2004 [111] о проведении исследования с помощью непрямой калориметрии подробно представлены цели и задачи метода, методика и условия мониторинга, контроль его качества, техническое оснащение, уход за оборудованием. Состояние пациента является главным критерием для проведения непрямой калориметрии. В основе получения достоверных данных об энергетическом обмене лежит обеспечение стационарного состояния пациента, при котором процессы перфузии и вентиляции остаются относительно стабильными в течение периода мониторинга. Данный метод неприемлем для пациентов со значительными колебаниями параметров дыхания, сердечного выброса, в раннем послеоперационном периоде (< 24 часов после операции), в ближайшем времени после манипуляций и процедур. Непрямая калориметрия неприменима при фракции кислорода на вдохе более 0,6 и требует контроля и коррекции возможных утечек газа с линии выдоха пациента.

Показатель REE является количественным выражением метаболического статуса пациента, RQ – качественным, под контролем которых возможно проводить индивидуальную оценку энергетического обмена, коррекцию состава ПП, подбор параметров ИВЛ. При обзоре публикаций по данной теме обращает на себя внимание немногочисленность исследований в данном направлении, малочисленность групп и их неоднородность по массоростовым показателям, что потребовало углубления обзора до 10–20 лет и, в основном, зарубежных

источников. Показатели метаболического статуса ( $REE$ ,  $VO_2$ ,  $VCO_2$ ) были определены у новорожденных при течении септического процесса, при травме, в послеоперационном периоде и при проведении ПП. Их значимость оценивалась с позиции прогностической ценности. Авторами [223] отмечено, что метаболическая активность у недоношенных новорожденных в раннем послеоперационном периоде увеличивалась максимально на 15–20 % и достигала максимума в течение первых 4 часов, что выражалось в повышении потребления  $O_2$  и  $REE$ , нарушении сатурации гемоглобина. К концу первых суток после операции метаболизм снижался до исходного уровня. В последующие 5–7 дней увеличения расхода энергии не наблюдалось. Эти данные согласуются с работой R.L.K. Shanbhogue и др. [211], но отличаются от показателей у взрослых, которые в раннем послеоперационном периоде демонстрировали кратковременное снижение скорости метаболизма с дальнейшим повышением показателя  $VO_2$  на 40–50 %. В работах [198; 219] авторы отмечают разницу между показателями  $REE$  в послеоперационном периоде в зависимости от суток жизни новорожденных, которые с третьих суток жизни имели более высокие значения  $REE$ , чем те, которым оперативное лечение было выполнено в первые 48 часов после рождения. Это отличие объяснялось защитной реакцией «остаточных» послеродовых эндогенных опиатов, которые угнетали эндокринный и метаболический ответ. Дополнительного энергообеспечения для новорожденного в послеоперационном периоде не требовалось в связи с отсутствием физической активности, проведением обезболивания, заместительной ИВЛ, поддержанием термонеutralной среды [193]. T. Jaksic и др. в исследовании [164] с участием 8 хирургических новорожденных на  $(16 \pm 12)$  сутки послеоперационного периода и контрольной группы, представленной новорожденными на  $(7 \pm 3)$  сутки жизни не нашли отличий в показателях  $REE$  ( $53 \pm 5$ ) против ( $55 \pm 20$ ) ккал/кг/сутки соответственно).

Работами [124; 153], целью которых явилось изучение метаболизма у новорожденных в критическом состоянии, были представлены данные о превышении показателя обмена энергии в 1,2–1,5 раза от ожидаемых данных. В

работе L. D. Plank и др. [197] выявили у новорожденных с сепсисом увеличение в течение 9 дней показателя REE на 49 % от табличных данных. В работе [145] усредненный показатель REE составил  $(57 \pm 25)$  ккал/кг/сутки, а усредненный показатель ожидаемого потребления энергии (EER)  $(48 \pm 10)$  ккал/кг/сутки, что выразилось в среднем метаболическом индексе (REE/EER), равном  $1,2 \pm 0,5$ . В статье [120] авторами опубликованы данные энергетического обмена у 17 доношенных новорожденных ( $3 \pm 0,9$  дней) в раннем начале течения сепсиса на протяжении недели. Новорожденные с сепсисом, по сравнению с контрольной группой, имели повышенные значения  $VO_2$  (на 20 % с 1-го по 3-й день и на 15 % на 4-й день) и REE ( $57 \pm 3$  ккал/кг/сут) против ( $47 \pm 2$ ) ккал/кг/сут в первые три дня, со снижением с 4-го дня до  $(55 \pm 2)$  и  $(47 \pm 2)$  ккал/кг/сут соответственно). Повышение значений  $VO_2$  и REE в первые дни течения септического процесса у доношенных новорожденных авторы [146] объясняли увеличением частоты сердечных сокращений и дыхания: каждый удар приводил к росту расхода энергии на 0,2 ккал/кг/сут., а вдох на 0,7 ккал/кг/сут. В современном исследовании [152] с включением 19 новорожденных на  $(27,3 \pm 17,2)$  сутки жизни было проведено изучение REE,  $VO_2$  и  $VCO_2$  в острую фазу течения сепсиса и в фазу восстановления. С помощью полученных результатов было выявлено значимое повышение REE с  $(49,4 \pm 13,1)$  ккал/кг/сутки в острой фазе до  $(68,3 \pm 10,9)$  ккал/кг/сутки в фазе восстановления ( $p < 0,01$ ). Такая же тенденция характерна и для  $VO_2$  ( $7,4 \pm 1,9$ ) мл/кг/мин против  $(10 \pm 1,5)$  мл/кг/мин) и  $VCO_2$  ( $5,1 \pm 1,7$ ) мл/кг/мин против  $(7,4 \pm 1,5)$  мл/кг/мин) ( $p < 0,01$ ). Данные, полученные в ходе исследований у новорожденных в критическом состоянии, показали, что эта категория пациентов имеет не только более высокие питательные потребности [214], но и сниженную способность максимально эффективно использовать различные парентеральные субстраты. Острый метаболический ответ на развитие критического состояния также характеризуется доминированием процессов липолиза с высокой скоростью окисления жирных кислот над процессами гликолиза. Под контролем показателей НК возможно парентеральное использование жировых эмульсий для эффективного изменения направления

метаболизма в сторону липогенеза без наращивания дотации углеводов и, как следствие, уменьшение продукции углекислого газа [212]. Развитие гиперкатаболического состояния при травме или сепсисе сопровождается значимым отрицательным балансом азота, который связан с высоким уровнем окисления белков и малой его дотацией [145]. В публикации [222] у детей с тяжелой ожоговой травмой выявлена прямая корреляционная связь между скоростью протеолиза и REE. Противоположные результаты получены авторами в работе [144]: у детей ( $n = 21$ ) с септическим процессом показатели REE,  $VCO_2$ ,  $VO_2$ , RQ не отличались от показателей контрольной группы, а инотропная поддержка не влияла на показатель REE. Авторы объясняли такие результаты перенаправлением энергии для роста на процессы восстановления и репарации, однако, в этой работе не указаны условия проведения мониторинга, обеспечения седации пациентов.

Результаты исследований [116; 234] не подтвердили факт необходимости дотации дополнительных калорий новорожденным с сепсисом, вычисленных с помощью интеллектуальных формул и поправочных коэффициентов. Перекармливание этих больных связано с нарушением функционирования печени и длительностью пребывания на ИВЛ. В исследованиях [145; 152] продемонстрировано, что исключение внешних воздействий заметно уменьшало значение REE. Таким образом, значимые изменения энергетического обмена в критических состояниях могли быть связаны с изменениями в базальном расходе энергии, затратах энергии на синтез тканей и запасы энергии для роста, все три компонента укладывались в показатель REE. Powis M. R. и др. [130] в пилотном (экспериментальном) исследовании у новорожденных наблюдали, что показатель REE и перестройка белкового обмена были неизменными в течение острой стадии некротизирующего энтероколита по сравнению со стадией восстановления. Кинетика REE и белкового обмена были схожи с данными стабильных детей, длительно получающих парентеральное питание. В исследование [175] у 16 новорожденных ОНМТ до 11 суток жизни был применен метод НК в течение 6 часов. Авторы осветили ряд проблем при проведении НК у новорожденных.

Проблема утечки инспираторного газа устранялась использованием трубки с манжетой, а изменчивость концентрации кислорода в режиме СРАР исчезала через 6 часов мониторинга. Дыхательный коэффициент был выше, вероятно, по причине большей дотации углеводов, так как дети в первые 3 суток получали энергию за счет растворов глюкозы. Данные калориметра не считывались в течение 30 мин после его установки в контур ИВЛ и стабилизации схемы и калибровки. Во время проведения диагностических или инвазивных процедур (постуральные изменения, санация) измерения не проводились. Работами [127] была экспериментально подтверждена возможность адекватного расчета сердечного выброса с использованием данных потребления кислорода, полученных методом непрямой калориметрии, в сравнении с данными, полученными методом термодилуции у 16 детей.

Изучение энергетического обмена актуально у новорожденных детей, особенно при развитии критического состояния, так как вопросы их выхаживания и питания далеки от окончательного решения [35; 76; 105]. Измерение энергетического обмена у новорожденных детей необходимо для определения эффекта различных режимов вскармливания, учета энергетических трат при критических состояниях, заболеваниях и медицинских манипуляциях. Показатели  $VO_2$  и REE зависят от гестационного и постнатального возрастов, большие отличия в этих возрастных группах искажают данные. Показатель REE является неспецифическим маркером критического состояния наряду с лактатом, показателями кислородного и кислотно-основного статусов. Определение его референтных значений, динамики и связи с другими показателями требует проведения дополнительных исследований с использованием метода непрямой калориметрии.

## РЕЗЮМЕ

Наиболее актуальным аспектом проблемы прогнозирования исхода в интенсивной терапии признается использование ROC-анализа, логистическая регрессия, множественная регрессия. Сохраняет свою актуальность, несмотря на

отсутствие большого интереса в современной литературе, изучение особенностей обмена энергии у новорожденных в стрессовых состояниях, в частности, обусловленных хирургической агрессией. Недостаточно изучены корреляционные отношения обмена энергии с лактатом, гипотермией, массой тела и связь этих показателей с прогнозом исхода. Все сказанное и определило направление данной исследовательской работы.

## ГЛАВА 2 МЕТОДЫ, МАТЕРИАЛ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1 Дизайн исследования

Проведено наблюдательное проспективное нерандомизированное исследование в сплошной выборке новорожденных с хирургической патологией кишечника и передней брюшной стенки. Исследование выполнено в 2012–2015 гг. Выполнение всех исследований было одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 2012 г. База проводимой работы ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 1» города Новосибирска.

Общим критерием включения пациентов в настоящую работу явилось показание к хирургическому лечению патологии кишечника и передней брюшной стенки в период до 28 суток жизни включительно.

Критериями исключения явились: летальный исход до 3 суток (включительно) с момента поступления;  $F_iO_2$  более 0,6 к моменту начала исследования. Если у пациентов на этапах исследования  $F_iO_2$  превышал показатель 0,6, то эти участники исключались из разработки. Клинический материал до применения критерия исключения составил 90 новорожденных. После применения критерия исключения в разработку вошли 77 человек.

Соотношение доношенных к недоношенным: 1 : 1,14 (36 : 41). Распределение по степеням недоношенности в зависимости от гестационного возраста составило: 1 степень – 11,7 % (9), 2 – 16,9 % (13), 3 – 7,8 % (6), 4 – 16,9 % (13). Значение медианы массы тела при рождении ( $M_0$ ) доношенных новорожденных равно 2 955 г, при этом минимальное значение (min) равно 2 250 г, а максимальное значение (max) равно 3 910 г. Значение данных показателей для недоношенных: медиана  $M_0$  равна 1 800 г, при этом [min 670 г; max 2 640 г].

Общая летальность составила 19,5 % (15), где 13 % (10) – новорожденные с массой тела при рождении менее 1 500 г; послеоперационная летальность до 28 дней – 14,2 % (11). Критерий 28-дневной летальности был тесно связан с  $M_0$  (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение по массе тела при рождении

Масса тела при рождении, (г)	Выжившие (N = 66)	Умершие (N = 11)
До 750 г.	—	2 (2,6 %)
751 г – 1 000 г	2 (2,6 %)	7 (9,1 %)
1 001 г – 1 500 г	4 (5,2 %)	1 (1,3 %)
1 501 г – 2 000 г	14 (18,2 %)	—
2 001 г – 2 500 г	14 (18,2 %)	1 (1,3 %)
Более 2 501 г	32 (41,5 %)	—
Примечание: Мальчиков – 58,4 % (45), девочек – 41,6 % (32).		

Новорожденные поступали в стационар на 2 сутки жизни (Me), со значениями [min 2 часа; max 17 сутки].

По встречаемости хирургическая патология представлена: кишечная непроходимость: высокая – 30 % (23), низкая – 19 % (15), гастрошизис – 12 % (9), НЭК IIIВ стадии (по классификации Walsh M. C., Kliegma N R M., 1986) – 39 % (30).

Все новорожденные, независимо от возраста и степени недоношенности, поступили в реанимационное отделение из родильных домов г. Новосибирска. Объем хирургического вмешательства определялся характером патологии и степенью тяжести новорожденного при поступлении. В зависимости от патологии и тяжести состояния больные были прооперированны в экстренном и срочном порядке. Существенного отклонения от принятого в клинике стандарта интенсивной терапии и проведения обследования не было. Предоперационная подготовка включила инфузионную терапию, направленную на стабилизацию гемодинамических показателей, по тяжести состояния дети были переведены на ИВЛ. При необходимости применение инфузии дофамина в темпе более 5 мкг/кг/мин и адреналина/норадреналина в любых дозировках мы обозначали как вазоактивную поддержку (ВАП). Всем детям было выполнено хирургическое лечение в условиях внутривенной анестезии + ИВЛ. Соблюдалось правило «Трех»: наличие центрального венозного доступа, назогастральная интубация, катетеризация мочевого пузыря.

В послеоперационном периоде комплекс интенсивной терапии был представлен гемодинамической и респираторной поддержкой; обезболиванием; коррекцией анемии, водно-электролитных нарушений, КОС; антибактериальной

терапией; терапией кишечной недостаточности (декомпрессия, стимуляция моторики, прокинетики); нутритивной поддержкой. Схема ПП: аминокислоты «Аминовен-инфант 10 %» дотация с первых суток от 1–1,5 г/кг/сутки с увеличением до расчетных 3–3,5 г/кг/сутки в течение 3 суток. Энергетическое обеспечение из расчета 130–150 небелковых ккал на 1 г Аминоазота. Инфузия глюкозы с начального темпа 0,125 г/кг/ч (2 мг/кг/мин) до 0,4–0,5 г/кг/ч (6–8 мг/кг/мин) из расчета обеспечения до 60–70 % энергии, инфузия жировой эмульсии «Липофундин МСТ/LCT» с энергообеспечением до 40–30 %. Измерение массы тела ребенка проводилось ежедневно. Патологических колебаний массы тела более  $\pm 5$  % от массы тела при поступлении не было.

Для проведения исследовательской работы новорожденные были распределены по характеру и локализации патологического процесса в брюшной полости на 3 группы, характеристики которых приведены ниже.

## 2.2 Клиническая характеристика больных с хирургической патологией

### 2.2.1 Группа I – новорожденные с врожденными пороками развития тонкого кишечника

Группа составила 38 больных, нозологическая характеристика представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Патология тонкого кишечника у новорожденных в группе I

Патология тонкого кишечника	Количество больных (%)
Мембрана 12-перстной кишки	6 (15,8 %)
Незавершенный поворот кишечника	6 (15,8 %)
Заворот тонкого кишечника	4 (10,5 %)
Кольцевидная поджелудочная железа	3 (7,9 %)
Атрезия 12 перстной кишки	8 (21 %)
Атрезия тощей кишки	4 (10,5 %)
Атрезия подвздошной кишки	7 (18,5 %)

Медиана срока гестации составила 37 нед. с распределением [min 29 нед.; max 40 нед.].

Показатель медианы  $M_0$  2 763 г с распределением [min 1 560 г; max 3 910 г].

Гендерное распределение в группе: мальчиков – 20 (52,6 %), девочек – 18 (47,4 %).

Новорожденные поступали в стационар на 1 сутки жизни ( $M_e$ ), при этом [min 1 сутки; max 7 сутки]. К моменту операции все находились на ИВЛ.

В таблице 5 представлен характер сопутствующей патологии в группе I у 29 человек (76 % от численности группы).

Таблица 5 – Сопутствующая патология у новорожденных в группе I

Сопутствующая патология	Количество больных (%)
ВЖК I-II степени	11 (28,9 %)
ВПС	7 (18,4 %)
РДС	8 (21 %)
Пневмония	3 (7,8 %)

Медиана длительности нахождения на ИВЛ в группе составила 67 ч, [min 18 ч; max 1 674 ч]. Проведение вазоактивной поддержки (ВАП) в постоперационном периоде потребовалось 6 больным (15,7 %), длительность составила 73,5 ч ( $M_e$ ), [min 3 ч; max 218 ч]. В группе 28-дневной летальности не было.

### 2.2.2 Группа II – новорожденные с патологией передней брюшной стенки

В группу исследования распределено 9 больных с диагнозом «гастрошизис».

Срок гестации составил 37 нед. ( $M_e$ ), [min 29 нед.; max 40 нед.].

Масса тела при рождении 2 760 г ( $M_e$ ), с распределением [min 2 400 г; max 3 200 г].

Гендерное распределение в группе: мальчиков – 4 (44,4 %), девочек – 5 (55,6 %).

Дети поступили в стационар в первые 2 часа жизни на ИВЛ. Длительность нахождения на ИВЛ составила – 214 часов (Me), [min 68 ч; max 400 ч]. 28-дневной летальности не было.

### 2.2.3 Группа III – новорожденные с некротизирующим энтероколитом IIIВ стадии по классификации Walsh M. C., Kliegma N. R. M., 1986

Группа представлена 30 больными.

Больные были распределены в зависимости от исхода (28-дневная летальность) заболевания на две подгруппы: первая подгруппа – 19 выживших (63,3 %) и вторая подгруппа – 11 умерших (36,7 %).

Гендерное распределение: мальчиков – 21 (70 %), девочек – 9 (30 %).

Гестационный возраст в подгруппе выживших 32 нед. (Me), [min 26 нед.; max 38 нед.], умерших – 26 нед. (Me), [min 24 нед.; max 33 нед.] (таблица 6).

Таблица 6 – Срок гестации новорожденных в подгруппах

Гестационный возраст, недели	Выжившие (N = 19)	Умершие (N = 11)
Менее 28	4 (21,1 %)	9 (81,8 %)
29–31	3 (15,8 %)	1 (9,1 %)
32–34	7 (36,8 %)	1 (9,1 %)
35–37	2 (10,5 %)	—
Более 37	3 (15,8 %)	—

В подгруппе выживших медиана  $M_0$  составила 1 860 г, [min 890 г; max 3 200 г], в подгруппе умерших медиана  $M_0$  равна 950 г, [min 670 г; max 2 420 г] (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение по массе тела при рождении в подгруппах

Масса тела при рождении, (г)	Выжившие (N = 19)	Умершие (N = 11)
До 750 г.	—	2 (18,2 %)
751 г – 1 000 г	2 (10,5 %)	7 (63,6 %)
1 001 г – 1 500 г	4 (21 %)	1 (9,1 %)
1 501 г – 2 000 г	6 (31,6 %)	—
2 001 г – 2 500 г	2 (10,5 %)	1 (9,1 %)
Более 2 501 г	5 (26,4 %)	—

В подгруппе выживших новорожденные поступали в стационар на 6 сутки жизни (Me), [min 2 сутки; max 14 сутки], в подгруппе умерших – на 7 сутки жизни (Me), [min 2 сутки; max 17 сутки].

Группа новорожденных с НЭК характеризовалась наличием тяжелой фоновой патологии: у 15 новорожденных (50 %) было диагностировано ВЖК III–IV, в том числе у двоих больных с тампонадой; у 14 больных (46,7 %) – функционирующие фетальные коммуникации: ОАП, открытое овальное окно (ООО), из них у двоих было выполнено лигирование гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) до начала наблюдения, все пациенты имели проявления РДС.

Все дети поступили в стационар на ИВЛ. Проведение вазоактивной поддержки в дооперационном периоде потребовалось 5 больным (17 %), в постоперационном периоде – 15 новорожденным (50 %).

### 2.3 Характеристика методов исследования

Периодичность исследования соответствовала четырем временным этапам: 1 – первые сутки с момента поступления, 2 – конец первых суток послеоперационного периода, 3 – третьи сутки, 4 – седьмые сутки послеоперационного периода.

В протоколе регистрировали: массу при рождении, срок гестации, сутки жизни на момент поступления, сроки и объем оперативного лечения, количество

часов на ИВЛ, часы вазоактивной поддержки, сутки начала энтерального трофического питания, достижения 50 % объема, осложнения хирургического и соматического характеров. Оценку конечного результата проводили по уровню 28-дневной летальности, сроку ИВЛ и необходимости проведения интенсивной терапии в отделении реанимации.

В протоколе пациента регистрировались общеклинические показатели: количество лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобин, абсолютный показатель лимфоцитов; биохимический профиль был представлен: «С»-реактивный белок, общий белок с подсчетом коллоидно-осмотического давления (КОД), мочевины, креатинина, сахара крови, триглицериды, лактат. Показатель общего белка использовали для расчета коллоидно-осмотического давления по формуле:

$$\text{КОД (мм рт. ст.)} = 2,1 \cdot P + 0,16 \cdot P^2 + 0,009 \cdot P^3, \quad (6)$$

где P – общий белок (г/100 мл) [16].

Гематологические показатели определяли на анализаторе «Autohematolux-19» (Китай), биохимические – с помощью автоматического биохимического анализатора ErbaLachemas.r.o. («ERBA XL 640», Чехия). Показатели лактата и глюкозы были определены аппаратом «Анализатор глюкозы и лактата АГКМ-01», («Кверти-Мед», Россия).

Использовали венозные пробы для исследования кислотно-основного состава крови и газообмена на газоанализаторе «StatProfileНОх», («Novabiomedical», США). Забор осуществляли после стабилизации вентиляции в течение 10 минут на фоне проведения измерения расхода энергии и респираторного коэффициента метаболографом.

Регистрировали функциональные параметры, значимые для исследования: среднее артериальное давление (САД, мм рт. ст.), концентрации CO<sub>2</sub> во время всего дыхательного цикла с отображением в виде парциального давления (мм рт. ст.) или концентрации (%) в конце выдоха (EtCO<sub>2</sub>) и на выдохе (FiCO<sub>2</sub>), концентрация (%) O<sub>2</sub> в конце выдоха (EtO<sub>2</sub>) и на выдохе (FiO<sub>2</sub>), которые были измерены с помощью переносного прикроватного монитора «МПР6-03»

(«ТРИТОН», Россия), с интегрированной опцией канала мониторинга метаболических потребностей пациента (PM 501.01.000-01-01 РЭ).

В основу работы модуля неинвазивного измерения АД был положен осциллометрический метод измерения, модуля газоанализа дыхательной смеси – принцип двухканальной бездисперсионной оптической абсорбционной спектрометрии. По соотношению каналов областей с максимальным поглощением для  $\text{CO}_2$  и непоглощаемой  $\text{CO}_2$  была рассчитана концентрация  $\text{CO}_2$ . Измерение концентрации  $\text{O}_2$  производилось отдельным датчиком электрохимическим способом. Модуль капнометрии с опцией оксиметрии после его включения в систему мониторинга в течение 30 секунд стабилизировали и калибровали, однако точности измерения достигали через 10 минут (полная стабилизация теплового режима камеры). Калибровка камеры проводилась автоматически каждые 10 минут. После 10 минутной калибровки камеру смешения герметично включали в контур респиратора на линии выдоха. Для сбора данных использовали «прерывистый метод»: после 30-минутной стабилизации системы данные записывали в течение 15 минут. Во время измерения  $\text{VO}_2$  и  $\text{VCO}_2$  диагностические или инвазивные процедуры не проводили.

Всем детям в первые 3 суток послеоперационного периода назначали продленную инфузию фентанила от 2 до 4 мкг/кг/ч и, при необходимости, дискретное введение мидазолама для поддержания уровня седации 3–4 балла по шкале Wisconsin.

Расчет метаболизма основывался на параметрах, измеряемых каналом капнометрии с оксиметрией: по формулам:

$$\text{VO}_2 = (\text{FiO}_2 - \text{EtO}_2) \times \text{MOV} \times 1\,000 \quad (7)$$

$$\text{VCO}_2 = \text{EtCO}_2 \times \text{MOV} \times 1\,000 / 1,8 \quad (8)$$

$$\text{REE} = (\text{VO}_2 \times 3,941 + \text{VCO}_2 \times 1,11) \times 1,44 \quad (9)$$

$$RQ = VCO_2 / VO_2 \quad (2)$$

В качестве входного параметра, устанавливаемого вручную, использовали минутный объем вентиляции на выходе (MOV, л/мин), отображённый на дисплее аппарата искусственной вентиляции легких «Babylog 8000 plus» (Dräger medical), с предварительной констатацией утечки газовой смеси менее 10 %.

Для измерения внутрибрюшного давления (ВБД) измеряли давление в мочевом пузыре прибором «Измеритель инвазивный низких давлений» ИиНД 500/75 («Тритон», Россия) РМ304.00.000РЭ. Канюля трехходового крана подсоединялась к открытому концу мочевого катетера (силиконовый 6 / 8 Fr). Для усреднения значения интервал измерения составлял 12 секунд. Абдоминальное перфузионное давление АПД было представлено разницей среднего АД и ВБД.

Степень тяжести состояния была оценена с помощью применения шкал «aSOFA», адаптированной для новорожденных, «NEOMOD». Для оценки степени гастроинтестинальной недостаточности (ГИН) использовали следующие показатели, сведенные в таблицу [58; 154] и интерпретированные: 0–4 балла требует коррекции привычной диеты; 5–7 баллов необходима коррекция ЭП вплоть до использования полуэлементных смесей и, как правило, применение дополнительного ПП; более 7 баллов полное сбалансированное ПП при отсутствии рефрактерного шока.

Расчет всей инфузионной терапии, в том числе парентерального и энтерального питания, производился на программе «Vladimedv.3.0.», модернизированной в 2010 году [234] для практического использования и основанной на непротиворечивых литературных данных. Ориентиром и динамическим контролем проведения нутритивной поддержки были показатели REE с учетом RQ. После экстубации трахеи забор венозных проб осуществляли без измерения REE и RQ.

Показатели были распределены в 4 группы: гематологические, биохимические, гемодинамические, метаболические. Необходимым условием для измерения метаболических потребностей было нахождение пациента на продленной интубации трахеи, поэтому часть пациентов выбывала из

исследования метаболического профиля в связи с переводом на спонтанное дыхание.

## 2.4 Методы статистического анализа

Нормальность распределения была определена по критерию Колмогорова-Смирнова. Так как группа больных характеризовалась полимодальностью распределения, применение t-критерия было неправомерным. Математическая обработка была проведена методами непараметрической статистики в программах Statistica 6.0, MedCalc. В таблицах и графиках результаты представлены в виде Me с распределением [min; c25; c75; max].

Сравнение динамических показателей на этапах проводили по критерию Уилкоксона.

Межгрупповые парные сравнения по критерию Манна – Уитни, множественные – по критерию Крускала – Уоллиса с подтверждением по критерию Данна. Учитывая немногочисленность групп, для выявления различий по качественным показателям использовали критерий Макнемара.

Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным  $p < 0,05$ . В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принимали нулевую гипотезу.

При проведении корреляционного анализа использовали ранговый метод Спирмена с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r).

ROC-анализ с вычислением AUC,  $\sigma$ , 95 % CI, +LP, -PV, точек отсечения, с представлением Se и Sp.

Использованы для расчетов формулы логистической регрессии, множественной линейной регрессии.

Модель логистической регрессии выглядела следующим образом:

$$p = \frac{e^z}{1 + e^z} \quad (10)$$

где  $p$  – оценка значения вероятности того, что пациент с индивидуальным набором значений  $x$  имеет положительный исход,

$$z = b_0 + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_k \times x_k,$$

где  $b_0$  – свободный член,

$x_i$  –  $i$ -ая независимая переменная,

$b_i$  –  $i$ -ый коэффициент логистической регрессии.

Модель линейной регрессии:

$$y = a + b \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n, \quad (11)$$

где  $x_{1,2}$  – предикторы – независимой или объясняющей переменной,

$y$  – переменная отклика,

$a$  – свободный член (пересечение) линии оценки,

$b_{1,2}$  – угловой коэффициент или коэффициентом регрессии.

### ГЛАВА 3 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ В ГРУППЕ I У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ РАЗВИТИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

В группу исследования вошли 38 больных с патологией тонкого кишечника.

По экстренным показаниям были прооперированы дети с низкой кишечной непроходимостью, остальная патология – в плановом порядке на 2 сутки (Me) после поступления [min 20 часов; max 5 сутки].

Хирургическая тактика была представлена лапаротомией, наложением анастомоза: (19 случаев): дуодено-еюноанастомоз – 8, энтеро-энтероанастомоз – 8, дуодено-дуоденоанастомоз – 3; выведением энтеростомы – 9: еюностома – 5, илеостома – 4; энтеролизис – 7, мембранотомия – 6. При наложении анастомоза устанавливали интестинальный зонд за связку Трейца с целью разгрузки анастомоза и начала раннего энтерального питания.

Осложнения. Хирургические осложнения, требующие проведения релапаротомии, подразделяли на: ранние (до 7 суток в процессе исследования) – у одного пациента (2,6 %), поздние (после 7 суток) – у 4-х (10,5 %): спаечная непроходимость кишечника – 3, перфорация полого органа – 1. Перенесли энтероколит 5 человек (13 %), синдром короткой кишки развился у 7 новорожденных (18,4 %), длительный парез кишечника – у 2-х (5,3 %), образование свища отмечено у 1 новорожденного (2,6 %).

В таблице 8 приведены значения гематологических показателей и их динамика на четырех временных этапах исследования у 38 больных.

Таблица 8 – Гематологические показатели в группе I на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	13,4 [6,9;11,2;17,6;35]	12,6 [5,3;10,3;17,2;31,3]	12,9 [7,9;10,6;15,1;42]	13,6 [6,4;10,7;16,3;28,8]

## Продолжение таблицы 8

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
Лимфоциты ( $10^9$ /л)	4,8 [2,2;3,6;6,2;9]	*4,13 [1,89;3,2;5,1;7,5]	4,8 [2,2; 3,7; 5,6; 7,7]	4,8 [2,3;4;5,9; 10]
Тромбоциты ( $10^9$ /л)	214 [87;180;270;400]	*200 [46;154;231;324]	203 [94;163;277;447]	231 [49;148; 354; 416]
Примечание: * – значимое изменение показателей в сравнении с этапом 1 ( $p < 0,05$ , Критерий Вилкоксона).				

У большинства детей был отмечен исходный нормальный лейкоцитоз без существенных изменений в динамике: при поступлении уровень лейкоцитов более  $20 \times 10^9$ /л наблюдался у 6 детей. К 7-м суткам нарастание показателя было отмечено у 9 больных (24 %). Высокий уровень лимфоцитов интерпретирован как отсутствие паралича иммунитета. На первом этапе у 3 больных была тромбоцитопения (ниже допустимой критической величины  $100 \times 10^9$ /л); со значимым снижением на втором этапе у 5 больных (13 %). К 7-м суткам показатель восстановил свое значение. Данная динамика свидетельствует о транзиторной тромбоцитопении и, в одном случае, о развитии тромбоцитопении потребления.

В таблице 9 приведены результаты биохимических показателей и их динамика на этапах исследования.

Таблица 9 – Результаты и динамика исследования биохимических показателей в группе I на этапах исследования: Ме [min; c25; c75; max]

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
«С»-реактивный белок (мг/л)	1,95 [0; 0,9; 3,3; 63]	*4,5 [0; 2,6; 8,6; 74] ( $S_{\chi^2} = 4,2$ ; $p = 0,041$ )	*9 [1; 4,1; 12,3; 81] ( $S_{\chi^2} = 19$ ; $p = 0,000$ )	*5,2 [0; 2,6; 10,6; 81] ( $S_{\chi^2} = 8,6$ ; $p = 0,003$ )
Гликемия (ммоль/л)	3,3 [2; 2,8; 4; 5,9]	*4,3 [2,5; 3,5; 4,9; 7,2] ( $S_{\chi^2} = 4,2$ ; $p = 0,041$ )	*4,4 [3,3; 3,7; 5,3; 7,7] ( $S_{\chi^2} = 4,2$ ; $p = 0,041$ )	4,8 [2,6; 4,1; 5,5; 7,7]
Лактат плазмы (ммоль/л)	2,3 [0,7; 1,7; 3,1; 4,7]	2,3 [0,9; 1,6; 2,9; 4]	*1,7 [0,7; 1,1; 2,2; 4,1] ( $S_{\chi^2} = 0,5$ ; $p = 0,480$ )	*1,1 [0,6; 1; 1,7; 3,4] ( $S_{\chi^2} = 1,33$ ; $p = 0,240$ )
Мочевина плазмы (ммоль/л)	6,1 [2,9; 4,8; 8,3; 10,8]	6,7 [3; 5; 8,1; 10,3]	*4,6 [2,2; 3,5; 5,3; 9,4]	*3,1 [1,1; 2,1; 4,1; 11]
КОД (мм рт. ст.)	15 [11,5; 14; 17; 22]	14 [10,7; 12,7; 15,8; 20]	15 [11,1; 13,5; 16; 22]	15,2 [12; 13,5; 17; 22]
Примечание: * – значимое изменение показателей в сравнении с этапом 1 ( $p < 0,05$ , Критерий Вилкоксона), с проверкой по критерию Макнемара ( $S_{\chi^2}$ ; $p$ ).				

Исходный низкий уровень «С»-реактивного белка был характерен для большинства больных в группе. Со второго этапа показатель значимо увеличился ( $Z = 4,75$ ,  $p = 0,000$ ) и максимально определялся на третьем этапе ( $Z = 4,14$ ,  $p = 0,000$ ). К седьмым суткам показатель Me снизился, но у половины больных  $N = 18$  (47 %) был более 5 мг/л. Для дополнительной оценки значимости результата использовали критерий Макнемара,  $S_{\chi^2}$ , который подтвердил значимость различий «С»-реактивного белка на всех этапах.

Значимые умеренные корреляции показателей «С»-реактивного белка и лейкоцитов на 3 этапе ( $r = 0,406$ ,  $p = 0,015$ ), «С»-реактивного белка и тромбоцитов ( $r = -0,378$ ,  $p = 0,048$ ) расценены как предикторы неблагоприятного течения послеоперационного периода.

Колебаний гликемии за пределами интервала от 2 ммоль/л до 10 ммоль/л не было отмечено. Средние величины на 2 и 3 этапах были одинаковыми и статистически значимо отличались от первого этапа, подтверждены критерием Макнемара ( $S_{\chi^2} = 4,2$ ;  $p = 0,041$ ).

Показатель лактата (Me) соответствовал принятой для новорожденных норме на этапах исследования, со значимым снижением по критерию Вилкоксона на 3 –м и 4-м этапах ( $p = 0,000$ ), но в пределах нормальных значений (с подтверждением по критерию Макнемара). Лактат был рассмотрен как показатель первичной адаптации, на всех этапах критического подъема лактата не отмечено.

Динамика показателя мочевины на всех этапах схожа с изменениями показателя лактатемии. Верхней критической границей гиперазотемии в раннем постнатальном периоде у новорожденных, находящихся на полном парентеральном питании, считали 14,3 ммоль/л [2]. На третьем этапе показатель мочевины в группе не превышал 10 ммоль/л.

Показатель онкотического давления был снижен для всех пациентов без динамики на этапах, отражая обычное течение адаптационного периода и преходящей печеночной дисфункции.

Показатели, косвенно характеризующие системную гемодинамику больных, включенных в исследование (таблица 10), демонстрировали отсутствие

патологических значимых изменений.

Таблица 10 – Результаты анализа гемодинамических показателей в группе I на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	55 [40; 51; 63; 71]	*52 [36;48;60;75]	56 [40;50;63; 77]	59 [40;53; 64; 73]
Давление в мочевом пузыре (мм рт.ст.)	4 [1; 3; 5; 12]	*6 [3; 5; 7; 10] ( $S_{\chi^2} = 0$ ; $p = 1,0$ )	5 [2; 4; 6; 12] ( $S_{\chi^2} = 0$ ; $p = 1,0$ )	4 [1; 4; 6; 8] ( $S_{\chi^2} = 0,5$ ; $p = 0,480$ )
ЧСС (ударов в минуту)	148 [118; 144; 156; 164]	*139 [118; 130; 147; 156]	*142 [124; 138; 150; 165]	*141 127; 138; 148; 163]
Примечание: * – значимое изменение показателей в сравнении с этапом 1 ( $p < 0,05$ , Критерий Вилкоксона).с проверкой по критерию Макнемара ( $S_{\chi^2}$ ; $p$ ).				

Среднее артериальное давление транзиторно снизилось ко второму этапу, но быстро восстановилось до исходных величин. Не отмечено критических уровней брадикардии и тахикардии. Давление в мочевом пузыре значимо ( $p = 0,000$ ) увеличилось в первые сутки послеоперационного периода, не превышая критических значений (свыше 10 мм рт. ст.), за исключением двоих пациентов, что было связано с развитием осложнений хирургического характера в раннем послеоперационном периоде (несостоятельность анастомоза, спаечная непроходимость). По критерию Макнемара показатель давления в мочевом пузыре для данной группы не показал значимости различий.

Такие показатели, как  $FiO_2$ , RQ, REE были включены в группу, характеризующую энергетический обмен пациента (таблица 11). Необходимым условием для измерения метаболических потребностей было нахождение пациента на продленной интубации трахеи, поэтому количество больных на этапах не всегда совпадало, так как часть выбывали из исследования

метаболического профиля в связи с переводом на спонтанное дыхание. В данной группе результаты исследования были представлены на временных этапах: конец первых суток и третьей сутки исследования, так на этих этапах определялось большее число исследований. Параметр разницы «SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>» был косвенным критерием потребления кислорода и не зависел от проведения ИВЛ.

Таблица 11 – Результаты и динамика исследования метаболических показателей в группе I на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
FiO <sub>2</sub>	0,3 [0,21; 0,3; 0,3; 0,4]	0,3 [0,25; 0,3; 0,35; 0,4]	**0,25 [0,21; 0,25; 0,3; 0,4]	0,3 [0,21; 0,3; 0,4; 0,4]
«SaO <sub>2</sub> – SvO <sub>2</sub> » (%)	28 [21; 26; 32; 44]	31 [17; 27; 35; 42]	*33 [19; 28; 37; 43]	32 [17; 24; 34; 41]
RQ	—	0,84 [0,74; 0,82; 0,87; 1]	**0,86 [0,8; 0,84; 0,89; 0,93] (N = 34)	—
REE (ккал/кг·сутки)	—	43 [34; 39; 46; 56]	**53 [45; 49; 56; 67] (N = 34)	—
Примечания: * – значимое изменение показателей в сравнении с этапом 1 (p < 0,05, Критерий Вилкоксона); ** – значимое изменение показателей в сравнении этапа 3 к этапу 2 (p < 0,05, Критерий Вилкоксона).				

Ни одному из пациентов не потребовалось повышение FiO<sub>2</sub> ≥ 0,6 для поддержания SpO<sub>2</sub> выше 90 %. Показатель REE и его динамика соответствовали литературным данным для здоровых новорожденных, но у доминирующего количества больных N = 29 (76 %) на втором этапе отмечен гипометаболизм, который был следствием медикаментозной седации на уровне 3–4 балла по шкале

Wisconsin. На третьем этапе, по отношению ко второму, отмечено значимое повышение показателя REE ( $Z = 4,9$ ,  $p = 0,000$ ) с выходом за верхнюю границу референтных значений у половины пациентов. К третьему этапу 80 % больных были переведены на вспомогательную вентиляцию и в дальнейшем экстубированы. На 3-м и 4-м этапах об экстракции кислорода судили по разнице « $SaO_2 - SvO_2$ ». По литературным данным разница « $SaO_2 - SvO_2$ » более 40 является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о нарушении сердечного выброса и неадекватной доставке кислорода. Интерес представляла фракция экстракции кислорода (« $SaO_2 - SvO_2/SaO_2$ »), медиана показателя на всех этапах исследования находилась в интервале от 0,29 до 0,34, не превышая критическую границу 0,5. Медианы показателя потребления кислорода, измеренного методом непрямой калориметрии на 2 и 3 этапах, представлены в интервале от 6 до 8 мл/кг/мин соответственно. Эти косвенные показатели в данной группе характеризовали отсутствие патологических изменений в системе сердечно-легочной циркуляции.

Для выявления корреляции между параметрами на этапах были выделены показатели: REE и уровень лактата. Данные корреляционного сопоставления представлены в таблицах 12 и 13.

Таблица 12 – Корреляционные сопоставления расхода энергии в покое на этапах исследования в группе I (ранговая корреляция по Спирмену)

Показатель	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
	N = 6	N = 38	N = 34	N = 6
Масса при рождении (г)	0,812 ( $p = 0,049$ )	-0,186 ( $p = 0,264$ )	-0,043 ( $p = 0,809$ )	-0,154 ( $p = 0,771$ )
Лактат (ммоль/л)	0,145 ( $p = 0,784$ )	0,088 ( $p = 0,601$ )	0,21 ( $p = 0,234$ )	-0,827 ( $p = 0,042$ )
« $SaO_2 - SvO_2$ » (%)	-0,543 ( $p = 0,266$ )	<b>0,33</b> ( $p = 0,043$ )	0,066 ( $p = 0,712$ )	-0,647 ( $p = 0,165$ )
Лимфоциты ( $10^9/л$ )	-0,314 ( $p = 0,544$ )	-0,013 ( $p = 0,936$ )	0,017 ( $p = 0,923$ )	-0,516 ( $p = 0,295$ )

## Продолжение таблицы 12

Показатель	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
	N = 6	N = 38	N = 34	N = 6
Гликемия (ммоль/л)	0,429 (p = 0,397)	0,232 (p = 0,161)	0,108 (p = 0,544)	0,091 (p = 0,864)
Мочевина (ммоль/л)	0,232 (p = 0,659)	-0,141 (p = 0,398)	0,133 (p = 0,453)	-0,585 (p = 0,222)
Примечание: <i>курсивом</i> в тексте выделены статистически значимые корреляционные коэффициенты (p < 0,05).				

К четвертому этапу отмечена обратная умеренная корреляция между REE и мочевиной, которая могла свидетельствовать о нормализации белкового обмена, но эта связь незначима (p = 0,222), так как показатель мочевины мог определять не только динамику белкового метаболизма, но и быть маркером печеночно-почечной дисфункции. Повышению REE соответствовало снижение уровня лимфоцитов, однако это связь статистически незначима, так как на уровень лимфоцитарного звена влияла выраженность воспаления, сила хирургической агрессии и наличие сопутствующей патологии.

Таблица 13 – Корреляционные сопоставления лактатаемии на этапах исследования в группе I (N = 38) (ранговая корреляция по Спирмену)

Показатель	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,347 (p = 0,033)	0,22 (p = 0,185)	0,176 (p = 0,290)	0,386 (p = 0,017)
С-реактивный белок (мг/л)	0,226 (p = 0,173)	0,203 (p = 0,223)	0,198 (p = 0,234)	0,511 (p = 0,001)
Гликемия (ммоль/л)	0,499 (p = 0,001)	0,207 (p = 0,212)	-0,057 (p = 0,735)	0,147 (p = 0,379)
Мочевина (ммоль/л)	0,176 (p = 0,292)	0,212 (p = 0,200)	-0,065 (p = 0,699)	0,339 (p = 0,037)
«SaO <sub>2</sub> – SvO <sub>2</sub> » (%)	-0,097 (p = 0,563)	-0,074 (p = 0,657)	0,081 (p = 0,629)	0,474 (p = 0,036)

## Продолжение таблицы 13

Показатель	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
Начало трофического питания (сутки)	0,239 (p = 0,148)	0,185 (p = 0,267)	<b>0,35</b> <b>(p = 0,031)</b>	<b>0,406</b> <b>(p = 0,012)</b>
Примечание: курсивом в тексте выделены статистически значимые корреляционные коэффициенты (p < 0,05).				

В таблице 13 была выявлена слабая прямая корреляция уровня лактата плазмы с показателем мочевины, что расценено как нормализация углеводного обмена к 7-м суткам после операции. Начало трофического питания было мощным фактором снижения уровня лактатемии и способствовало нормализации углеводного метаболизма. К 7-м суткам течения послеоперационного периода большая часть детей была переведена на самостоятельное дыхание, что отразилось на динамике показателя «SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>». Нормализация потребления O<sub>2</sub> также способствовала утилизации лактата.

## РЕЗЮМЕ

Таким образом, группа I характеризовалась:

- а) отсутствием глубоконедоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ;
- б) стабильностью показателей кислородного статуса без увеличения FiO<sub>2</sub>.

Доминирующему количеству пациентов потребность в превентивной ИВЛ ограничивалась тремя сутками в послеоперационном периоде, что определило асимметричность исследований методом непрямой калориметрии;

- в) снижением расхода энергии в покое в раннем послеоперационном периоде. Состояние протективного гипометаболизма имело как медикаментозно индуцированный, так и адаптационный характер.

## ГЛАВА 4 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ В ГРУППЕ II У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Данная группа исследования была представлена 9 новорожденными с диагнозом: ВПР передней брюшной стенки: гастрошизис.

Хирургическое лечение было проведено в пределах первых двух часов с момента поступления, объем и этапность хирургического вмешательства определялись объемом редукции полости. Троим больным (33,3 %) погружение эвентрированных органов было выполнено в три этапа, у четверых больных (44,4 %) – в два этапа, у двоих больных было возможно одномоментное погружение с пластикой передней стенки.

В таблице 14 представлена динамика основных показателей клинического анализа крови в группе II (N = 9).

Таблица 14 – Результаты и динамика гематологических показателей в группе II на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	17,9 [12,2; 16,2; 21,9; 31,2]	20,6 [14,6; 17,2; 24,6; 26,2]	*12,1 [7,2; 9,2; 14,9; 22,1]	*13,2 [9,9; 12; 17,1; 17,3]
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	4,29 [3,29; 3,73; 4,84; 12,48]	3,67 [2,21; 3,21; 4,49; 10,53]	*2,26 [1,56; 2,11; 3,28; 3,75]	3,66 [1,8; 2,94; 3,93; 5,15]
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	293 [143; 193; 393; 441]	*246 [99; 202; 264; 345]	*205 [123; 152; 240; 315]	206 [125; 186; 271; 372]
Примечание: * – значимое изменение показателей в сравнении с этапом 1 (p < 0,05, Критерий Вилкоксона).				

У большинства детей исходно был отмечен нормальный для новорожденных уровень лейкоцитов с максимальным подъемом к концу первых суток после операции и существенным снижением уровня с третьих (p = 0,038) до седьмых (p = 0,021) суток послеоперационного периода, что соответствовало течению

хирургической агрессии. Отмечен высокий уровень лимфоцитов, что свидетельствовало об активации иммунитета. Ни у одного пациента при поступлении не отмечено критической тромбоцитопении.

Динамика биохимических показателей характеризовалась в данной группе стабильностью показателей в допустимых границах (таблица 15), что связано с морфофункциональной зрелостью данной категории пациентов.

Таблица 15 – Результаты и динамика исследования биохимических показателей в группе II на этапах исследования: Me [Min; c25; c75; max]

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
«С»-реактивный белок (мг/л)	12 [5; 7,6; 20; 53]	*21 [12,2; 19,2; 39; 74]	16,7 [9; 13; 24; 45]	10,9 [4,9; 8,2; 14,9; 27]
Гликемия (ммоль/л)	3,6 [2,4; 2,9; 4,6; 6,2]	4,3 [2,7; 3,7; 4,6; 6,3]	4,1 [3; 3,7; 4,1; 5,6]	3,8 [3,3; 3,5; 4,4; 5,9]
Лактат плазмы (ммоль/л)	3,6 [2,1; 3,3; 4,3; 5,7]	3,1 [2,2; 2,7; 3,6; 6,2]	*2,7 [1,9; 2,4; 2,8; 3,9]	*2,4 [1,6; 2,1; 2,6; 3,6]
Мочевина плазмы (ммоль/л)	5,7 [1,4; 4,3; 6,1; 7]	*7,3 [4; 6; 9,1; 16,3]	5,9 [4,2; 5,3; 9,2; 12,3]	3,1 [1,5; 2,7; 6,1; 9,4]
КОД (мм рт. ст.)	11,5 [9,6; 11,5; 13,9; 14,3]	12,7 [10,4; 11,1; 13; 13,9]	11,9 [10,4; 11,5; 13,9; 17,4]	11,9 [9,6; 11,5; 12,7; 16,9]
Примечание: – значимое изменение показателей в сравнении с этапом 1 ( $p < 0,05$ , Критерий Вилкоксона).				

У доминирующего количества больных ( $N = 8$ ) «С»-реактивный белок был выше нормы, со значимым ростом на втором этапе ( $p = 0,008$ ). К 7 суткам регресс показателя отмечался в 88,9 % случаев, но у всех больных был более 5 мг/л. Своей устойчивостью в пределах нормальных значений отличался показатель гликемии,

что объясняется возможностью своевременной коррекции этого маркера. Показатель онкотического давления был снижен для всех пациентов без динамики на этапах, что связано с патологическими потерями воды и белка через травмированную стенку кишки. Медиана показателя лактатемии соответствовала принятой для новорожденных норме, у 3-х новорожденных превышение уровня лактата 4 ммоль/л на 1-м этапе со значимым снижением на 3-м ( $p = 0,024$ ) и 4-м ( $p = 0,010$ ) этапах было интерпретировано как «нормальная» адаптация к внеутробной жизни.

Разнонаправленная динамика характеризовала показатель мочевины, который в совокупности с косвенным показателем внутрибрюшного давления (ДМП) и темпом диуреза (таблица 16) был расценен как показатель почечной дисфункции на фоне развития синдрома абдоминальной гипертензии.

Таблица 16 – Результаты анализа гемодинамических показателей в группе II на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	53 [40; 48; 53; 63]	*72 [40; 65; 73; 77]	*70 [58; 70; 73; 77]	*73 [50; 63; 77; 80]
Давление в мочевом пузыре (мм рт. ст.)	1 [1; 1; 2; 2]	*8 [5; 6; 9; 12]	*7 [5; 6; 9; 14]	*10 [6; 8; 12; 13]
ЧСС (ударов в минуту)	146 [131; 142; 147; 155]	152 [137; 139; 152; 157]	146 [134; 136; 148; 153]	147 [134; 142; 152; 169]
Темп диуреза, (мл/кг/ч)	0,7 [0,2; 0,5; 0,9; 1]	*1,1 [0,3; 0,8; 2,4; 4,7]	*2 [1,2; 1,7; 2,3; 2,8]	*2,2 [1,3; 1,7; 3,6; 3,7]
Примечание: * – значимое изменение показателей в сравнении с этапом 1 ( $p < 0,05$ . Критерий Вилкоксона).				

Показатели, косвенно характеризующие системную гемодинамику, значительно увеличились на всех этапах послеоперационного периода ( $p = 0,017$ ,  $p = 0,008$ ,  $p = 0,015$  соответственно) на фоне олигурии. Такая направленность показателей сопряжена с нарастанием внутрибрюшного давления с формированием синдрома абдоминальной гипертензии. У 8 больных (88,9 %) ДМП достигало максимума после последнего этапа пластики брюшной стенки, но не превышало 15 мм рт. ст. Динамика показателей метаболического профиля представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты и динамика исследования метаболических показателей в группе II на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
FiO <sub>2</sub>	0,4 [0,3; 0,3; 0,4; 0,4]	0,4 [0,25; 0,4; 0,4; 0,4]	0,3 [0,25; 0,3; 0,4; 0,4]	0,4 [0,21; 0,3; 0,4; 0,45]
«SaO <sub>2</sub> – SvO <sub>2</sub> » (%)	20 [15; 17; 24; 33]	24 [20; 22; 24; 34]	27 [16; 24; 27; 37]	*29 [21; 27; 32; 34]
RQ	0,82 [0,79; 0,81; 0,83; 0,88]	0,8 [0,78; 0,79; 0,81; 0,86]	0,84 [0,81; 0,83; 0,84; 0,86]	0,83 [0,8; 0,81; 0,85; 0,89]
REE (ккал/кг/сутки)	46 [42; 46; 47; 50]	50 [38; 46; 52; 56]	*56 [48; 49; 57; 60]	*52,5 [50; 52; 54; 57]
Примечание: * – значимое изменение показателей в сравнении с этапом 1 ( $p < 0,05$ . Критерий Вилкоксона).				

Ни одному из пациентов не потребовалось повышение FiO<sub>2</sub>  $\geq 0,6$  для поддержания оптимального SpO<sub>2</sub>. Показатель REE и его динамика соответствовали литературным данным для здоровых новорожденных, но у четверых больных на 1-м этапе и троих больных на 2-м этапе отмечался гипометаболизм, что вероятно было обусловлено использованием опиоидных анальгетиков (титрование фентанила 3 мкг/кг/ч). С третьего этапа исследования показатели REE демонстрировали значимое повышение обмена: на третьем ( $p = 0,013$ ), на четвертом ( $p = 0,028$ ), выходя у 55,6 % пациентов за верхнюю границу референтных значений, что связано с повышением энергопродукции с

целью стимуляции регенеративных процессов.

Значимое увеличение разницы « $SaO_2 - SvO_2$ » на 7 сутки ( $p = 0,048$ ) и фракции экстракции кислорода от 0,23 до 0,3 были расценены, как следствие повышения ВБД на фоне закрытия дефекта брюшной стенки. Потребление кислорода, измеренное методом непрямой калориметрии на этапах, нарастало в интервале от 6 до 10 мл/кг/мин на фоне стабильности  $FiO_2$  и находилось в пределах референтных значений. У данной категории больных минутный объем вентиляции достигался увеличением частоты дыхания с уменьшением объема вдоха до 4–5 мл/кг для удерживания показателей оксигенации и вентиляции на субоптимальных значениях.

Результат корреляционных сопоставлений REE представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Корреляционные сопоставления расхода энергии в покое на этапах исследования в группе II (ранговая корреляция по Спирмену)

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
Масса при рождении (г)	0,290 ( $p = 0,448$ )	0,673 ( $p = 0,047$ )	0,076 ( $p = 0,846$ )	-0,290 ( $p = 0,577$ )
Лактат (ммоль/л)	0,667 ( $p = 0,049$ )	-0,034 ( $p = 0,931$ )	-0,398 ( $p = 0,288$ )	0,221 ( $p = 0,674$ )
« $SaO_2 - SvO_2$ » (%)	0,667 ( $p = 0,049$ )	0,088 ( $p = 0,868$ )	0,464 ( $p = 0,208$ )	-0,815 ( $p = 0,048$ )
Лимфоциты ( $10^9/л$ )	-0,674 ( $p = 0,046$ )	0,395 ( $p = 0,293$ )	-0,034 ( $p = 0,932$ )	0,544 ( $p = 0,130$ )
Гликемия (ммоль/л)	-0,455 ( $p = 0,219$ )	0,203 ( $p = 0,601$ )	-0,068 ( $p = 0,861$ )	0,232 ( $p = 0,658$ )
Мочевина (ммоль/л)	0,145 ( $p = 0,710$ )	-0,537 ( $p = 0,141$ )	0,134 ( $p = 0,73$ )	-0,464 ( $p = 0,354$ )
ЧСС (ударов в минуту)	0,051 ( $p = 0,896$ )	0,039 ( $p = 0,921$ )	-0,055 ( $p = 0,889$ )	0,087 ( $p = 0,870$ )
Примечание: курсивом выделены статистически значимые корреляционные коэффициенты ( $p < 0,05$ ).				

Прямая достоверная корреляция средней силы ( $p = 0,049$ ) показателей REE и лактатемии в первые часы внеутробной жизни характеризовала адаптационный период с доминированием анаэробных процессов. В дальнейшем связь становилась обратной, теряя значимость, что совпадало со снижением напряженности адаптации.

Обратная средняя достоверная связь ( $p = 0,048$ ) между лактатом и гликемией (таблица 19) в первые два часа жизни отражала активность процессов восстановления аэробного окисления с появлением прямой зависимости на 3-м этапе после нормализации углеводного обмена.

Таблица 19 – Корреляционные сопоставления лактатемии на этапах исследования в группе II (ранговая корреляция по Спирмену)

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
Гликемия (ммоль/л)	$-0,671$ ( $p = 0,048$ )	$0,379$ ( $p = 0,313$ )	$0,630$ ( $p = 0,044$ )	$-0,319$ ( $p = 0,402$ )
«С»-реактивный белок (мг/л)	$0,485$ ( $p = 0,185$ )	$0,633$ ( $p = 0,045$ )	$-0,210$ ( $p = 0,587$ )	$0,122$ ( $p = 0,755$ )
Начало трофического питания (сутки)	$0,459$ ( $p = 0,214$ )	$0,669$ ( $p = 0,048$ )	$0,157$ ( $p = 0,687$ )	$0,338$ ( $p = 0,374$ )
Лимфоциты ( $10^9/л$ )	$-0,109$ ( $p = 0,781$ )	$0,529$ ( $p = 0,143$ )	$-0,479$ ( $p = 0,192$ )	$0,000$ ( $p = 1,000$ )
Мочевина (ммоль/л)	$0,209$ ( $p = 0,589$ )	$0,459$ ( $p = 0,213$ )	$0,134$ ( $p = 0,730$ )	$0,402$ ( $p = 0,283$ )
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	$0,092$ ( $p = 0,814$ )	$0,092$ ( $p = 0,813$ )	$-0,286$ ( $p = 0,456$ )	$0,445$ ( $p = 0,229$ )
Масса при рождении (г)	$0,227$ ( $p = 0,557$ )	$-0,274$ ( $p = 0,475$ )	$-0,14$ ( $p = 0,721$ )	$0,336$ ( $p = 0,376$ )
« $SaO_2 - SvO_2$ » (%)	$0,403$ ( $p = 0,282$ )	$0,088$ ( $p = 0,868$ )	$-0,063$ ( $p = 0,871$ )	$0,013$ ( $p = 0,974$ )
Примечание: курсивом выделены статистически значимые корреляционные коэффициенты ( $p < 0,05$ ).				

Начало трофического питания служило значимым фактором снижения уровня лактатемии ( $p = 0,048$ ) и способствовало нормализации углеводного метаболизма. Значимое повышение «С»-реактивного белка и REE на втором этапе характеризовало агрессивность хирургического фактора, как причины воспалительного ответа.

## РЕЗЮМЕ

Таким образом, динамика регистрируемых показателей в группе II характеризовалась:

- а) массой тела при рождении более 2 500 г;
- б) стабильностью гематологических и биохимических показателей в границах нормальных значений. На втором этапе отмечено значимое повышение показателей мочевины, «С»-реактивного белка и нарастание тромбоцитопении, что соответствовало течению хирургической агрессии;
- в) развитием послеоперационного синдрома абдоминальной гипертензии со свойственными ему изменениями гемодинамики;
- г) отсутствием потребности в  $FiO_2$  более 0,4. Увеличение разницы « $SaO_2 - SvO_2$ » и фракции экстракции кислорода отражало нарастание внутригрудного давления, как следствие абдоминальной гипертензии;
- д) эуметаболизмом, со значимым повышением расхода энергии в покое с третьих суток послеоперационного периода. У большинства больных RQ отражал превалированием процессов протеолиза.

## ГЛАВА 5 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ В ГРУППЕ III У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ IIIВ СТАДИИ

Данная группа (N = 30) отличалась не только большим размахом антропометрических показателей с меньшим значением нижней границы, но и сочетанием абдоминальной патологии с течением воспалительного процесса и ПОН. В представленной группе объем хирургического лечения был определен степенью тяжести новорожденного: троим больным был выполнен разгрузочный микролапароцентез и отсроченное наложение энтеростомы. У всех трех пациентов отмечен летальный исход в ближайшие 5–7 дней. Лапаротомия из срединного доступа и наложение энтеростомы по экстренным показаниям выполнены 27 больным. По данным гистологического заключения в 100 % случаев язвенный процесс локализовался на уровне подвздошной кишки.

В подгруппе выживших у семи пациентов (37 %) доминировали осложнения хирургического характера, из них ранние – у троих (15,7 %), поздние – у четверых (21,2 %).

Динамика гематологических показателей в подгруппах на этапах исследования представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты и динамика гематологических показателей в подгруппах 1 и 2 группы III на этапах

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1		Подгруппа 2		p
			Me [min; c25; c75; max]	N	Me [min; c25; c75; max]	N	
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	1	19	12 [3,5; 7,7; 17,6; 30,3]	11	16 [7,7; 8,5; 27,3; 51,8]	0,380	
	2	19	14,5 [4,3; 8,8; 21,7; 57]	11	21,7 [8,1; 14,4; 30; 60]	0,190	
	3	19	**19 [8; 16,2; 26,6; 42]	11	17,8 [11,8; 15,3; 25; 72]	0,880	
	4	19	**19 [12,2; 13,6; 25; 35,8]	9	23 [3,3; 16,5; 26,6; 48]	0,320	
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	1	19	3,6 [1,7; 2,2; 5,4; 10,3]	11	3,57 [2,2; 2,6; 5,8; 15,5]	0,440	
	2	19	3,5 [1,8; 2,2; 5,6; 12,2]	11	5,4 [1,72; 3,76; 11,4; 26,5]	0,130	
	3	19	**5,3 [2,52; 4,5; 7,2; 12,2]	11	5,51 [4,2; 4,99; 7,25; 9,7]	0,340	
	4	19	**5,4 [2,32; 4; 6,8; 11,6]	9	5,28 [1,1; 3,56; 6,7; 8,2]	0,730	

## Продолжение таблицы 20

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Me [min; c25; c75; max]		Me [min; c25; c75; max]	
Тромбоциты ( $10^9/\text{л}$ )	1	19	139 [42; 112; 239; 440]	11	132 [40; 49; 158; 302]	0,200
	2	19	**114 [30; 43; 146; 430]	11	**113 [21; 36; 148; 235]	0,430
	3	19	152 [25; 57; 184; 420]	11	69 [36; 39; 171; 278]	0,280
	4	19	198 [33; 78; 322; 572]	9	61 [39; 47; 88; 227]	*0,010
Примечания: * – критерий Манна – Уитни ( $p < 0,05$ , значимое межгрупповое отличие), ** – значимое отличие от этапа 1 ( $p < 0,05$ , Критерий Вилкоксона).						

У 30 % (9 больных) в группе III при поступлении отмечены высокие значения маркеров воспалительной реакции. В подгруппе 1 показатель лейкоцитов превышал  $20 \times 10^9/\text{л}$  в 21 % случаев (у 4 больных), лейкопения менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  в 31 % (у 6-х больных), в сравнении с подгруппой 2, где в равных процентах случаев – по 45 % (5 больных), показатели выходили за данные границы. Более широкий вариационный размах показателей лейкоцитов был определен во второй подгруппе. В подгруппе выживших динамика данного показателя характеризовалась значимым отличием показателей на 3-м ( $p = 0,020$ ) и 4-м ( $p = 0,040$ ) этапах и достижением уровня «плато» в отличие от подгруппы с неблагоприятным исходом, у которой уровень лейкоцитов был сравнительно выше, но не значимо, с динамикой снижения на 3 этапе и более высокими показателями на 4-м. Характеристика абсолютного количества лимфоцитов в подгруппах схожа, но во второй подгруппе на фоне роста нарастания лейкоцитоза доля лимфоцитов ниже, чем в первой. Уровень тромбоцитов и их значимое снижение на втором этапе ( $p = 0,002$ ) в подгруппах равнозначны, достоверное отличие на 4-м этапе было расценено как прогрессирование ДВС-синдрома с тромбоцитопенией в рамках ПОН. Профиль биохимических маркеров двух подгрупп представлен в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты и динамика исследования биохимических показателей на этапах в подгруппах 1 и 2 группы III на этапах

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Me [min; c25; c75; max]		Me [min; c25; c75; max]	
«С»-реактивный белок (мг/л)	1	19	26 [9; 19,5; 48; 95]	11	26 [2,4; 9; 46; 59]	0,640
	2	19	37 [12; 26; 54; 64]	11	24 [5; 16; 53; 72]	0,340
	3	19	35 [8; 23; 57; 110]	11	37 [3; 18; 57; 69]	0,610
	4	19	**16 [3,1; 10; 26; 53]	9	34 [12; 24; 46; 60]	*0,010
Гликемия (ммоль/л)	1	19	6,5 [3,2; 4,3; 8,4; 13]	11	5,3 [2; 2,9; 7,9; 9,1]	0,370
	2	19	6,4 [3,9; 5,5; 7,8; 10,4]	11	6,2 [3,7; 5,2; 6,8; 9,6]	0,500
	3	19	5,7 [3,9; 5,1; 7,4; 8,6]	11	6 [3,4; 4,2; 7; 7,3]	0,430
	4	19	**4,7 [2,7; 4; 6,2; 8,2]	9	5,5 [3,7; 4,3; 7,2; 9,3]	0,300
Лактат плазмы (ммоль/л)	1	19	2,7 [1,9; 2,3; 3,6; 4,1]	11	3,7 [2,6; 3,4; 3,9; 4,6]	*0,010
	2	19	2,7 [1,8; 2,2; 2,9; 3,9]	11	3,6 [3; 3,1; 4,1; 4,9]	*0,000
	3	19	**2,1 [1,1; 1,6; 2,7; 3,3]	11	**2,9 [2,1; 2,2; 3,4; 4,5]	*0,000
	4	19	**1,7 [0,7; 1,3; 2,3; 2,75]	9	2,9 [2; 2,4; 3,3; 5,1]	*0,000
Мочевина плазмы (ммоль/л)	1	19	7,3 [3,5; 5,1; 13,6; 22]	11	11,3 [4,5; 6,2; 14,6; 20,1]	0,400
	2	19	8,1 [4,5; 6,2; 13,1; 22]	11	10,6 [5,8; 8,6; 16; 19,5]	0,220
	3	19	6,6 [3,1; 5,2; 9,9; 22]	11	9,3 [3,2; 6,2; 16,1; 22]	0,160
	4	19	**3,4 [1; 2,6; 4,6; 9,5]	9	8,6 [3,2; 7,5; 11,3; 21,8]	*0,000
КОД (мм рт. ст.)	1	19	13 [9,3; 11,1; 18,3; 20,8]	11	11,9 [10; 11,1; 13,9; 14,3]	0,330
	2	19	13 [9,6; 11,1; 13,9; 17,8]	11	11,5 [10; 10,4; 13; 18,8]	0,310
	3	19	12,7 [10; 11,5; 14,3; 16,9]	11	13 [9,3; 11,1; 14,3; 19,3]	0,970
	4	19	13,5 [9,6; 11,9; 16; 18,8]	9	12,7 [9,3; 11; 15; 16,4]	0,370
Примечания:						
* – критерий Манна – Уитни ( $p < 0,05$ , значимое межгрупповое отличие),						
** – значимое отличие от этапа 1 ( $p < 0,05$ , Критерий Вилкоксона).						

Показатели уровня «С»-реактивного белка продемонстрировали отсутствие значимой динамики на этапах и различий между подгруппами, за исключением 4 этапа, где появилась статистически значимая разнонаправленность. Гликемия, мочевина, КОД на первых трех этапах исследования и в межподгрупповом сравнении значимо не отличались. Показатель гликемии не превышал

критических значений, за исключением одного случая при поступлении. Гипогликемия чаще встречалась во второй подгруппе. Показатель мочевины отличался высокой максимальной границей показателя. Стабильность значимого поэтапного отличия лактатемии отмечена в межподгрупповом сравнении с более низкими показателями в подгруппе с благоприятным исходом. В комплексе показателей воспалительного ответа, гликемии, уровня мочевины, уровень лактатемии отражал динамику воспалительного процесса, нормализацию белково-энергетического профиля с наибольшей значимостью изменений к 7-м суткам.

Косвенные показатели гемодинамики, представленные в таблице 22, значимо отличались в подгруппах на всех этапах. В подгруппе с неблагоприятным исходом более высокие показатели ЧСС и меньший уровень САД были связаны с гестационными характеристиками, и, в меньшей степени, зависели от проведения вазоактивной терапии или развития патологической гипердинамии. Давление в мочевом пузыре при поступлении не превышало верхних допустимых границ из-за мышечной гипотонии передней брюшной стенки у недоношенных новорожденных и снижалось в послеоперационном периоде после наложения стомы.

Таблица 22 – Этапный анализ гемодинамических показателей в подгруппах 1 и 2 группы III на этапах

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Me [min; c25; c75; max]		Me [min; c25; c75; max]	
Среднее артериальное давление (мм рт.ст)	1	19	56 [35; 52; 59; 78]	11	38 [31; 33; 50; 58]	*0,000
	2	19	**50 [34; 43; 53; 73]	11	40 [30; 35; 41; 56]	*0,000
	3	19	55[40; 51; 60; 70]	11	**50 [38; 44; 53; 56]	*0,020
	4	19	56 [45; 51; 63; 75]	9	44 [25; 40; 51; 53]	*0,000
Давление в мочевом пузыре (мм рт.ст.)	1	19	7 [6; 7; 8; 12]	11	8 [5; 6; 9; 9]	0,570
	2	19	**4 [2; 3; 6; 9]	11	5 [3; 4; 8; 10]	0,100
	3	19	**3 [0; 3; 4; 8]	11	**4 [3; 3; 6; 12]	*0,030
	4	19	**2 [1; 1; 2; 7]	9	**4 [3; 4; 7; 8]	*0,000

## Продолжение таблицы 22

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Me [min; c25; c75; max]		Me [min; c25; c75; max]	
ЧСС (ударов в минуту)	1	19	152 [132; 146; 156; 164]	11	167 [149; 159; 172; 174]	*0,000
	2	19	**143 [129; 134; 149; 178]	11	156 [124; 153; 166; 171]	*0,000
	3	19	148 [137; 142; 150; 157]	11	**158 [138; 148; 164; 174]	*0,010
	4	19	148 [130; 144; 152; 164]	9	163 [154; 159; 172; 176]	*0,000
Примечания:						
* – критерий Манна – Уитни ( $p < 0,05$ , значимое межгрупповое отличие),						
** – значимое отличие от этапа 1 ( $p < 0,05$ , Критерий Вилкоксона).						

В таблице 23 представлены результаты, полученные при исследовании метаболических показателей.

Таблица 23 – Результаты и динамика исследования метаболических показателей в подгруппах 1 и 2 группы III на этапах

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Me [min; c25; c75; max]		Me [min; c25; c75; max]	
FiO <sub>2</sub>	1	19	0,4[0,3; 0,3; 0,4; 0,45]	11	0,4 [0,35; 0,4; 0,5; 0,5]	*0,010
	2	19	**0,3 [0,25; 0,3; 0,35; 0,4]	11	0,4 [0,3; 0,35; 0,5; 0,5]	*0,000
	3	19	**0,3 [0,21; 0,25; 0,3; 0,4]	11	0,5 [0,25; 0,4; 0,5; 0,8]	*0,000
	4	19	0,3 [0,21; 0,28; 0,3; 0,4]	9	0,4 [0,3; 0,35; 1; 1]	*0,000
RQ	1	19	0,87 [0,82; 0,86; 0,9; 0,93]	11	0,87 [0,76; 0,83;0,89;0,97]	0,630
	2	19	**0,9 [0,83; 0,87; 0,92;0,98]	11	0,9 [0,83; 0,89; 0,92; 0,98]	0,930
	3	19	0,87 [0,79; 0,83; 0,91; 0,95]	10	0,87 [0,8; 0,83; 0,87; 0,94]	0,420
	4	7	**0,86 [0,8; 0,84; 0,86;0,87]	6	0,85 [0,82; 0,84;0,87;0,94]	0,940

## Продолжение таблицы 23

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Me [min; c25; c75; max]		Me [min; c25; c75; max]	
REE (ккал/кг· сутки)	1	19	51 [42; 47; 54; 57]	11	57 [53; 56; 65; 73]	*0,000
	2	19	47 [36; 42; 53; 67]	11	**53 [47; 51; 54; 62]	*0,020
	3	19	**56 [47; 52; 59; 67]	10	61 [41; 59; 66; 67]	0,060
	4	7	53 [43; 49; 58; 63]	6	65 [50; 63; 72; 74]	*0,040
«SaO <sub>2</sub> – SvO <sub>2</sub> » (%)	1	19	34 [23; 29; 39; 44]	11	31 [19; 22; 46; 50]	0,680
	2	19	40 [22; 34; 41; 42]	11	27 [20; 22; 39; 43]	*0,040
	3	19	34 [23; 28; 42; 47]	11	35 [27; 34; 40; 52]	0,650
	4	19	32 [24; 28; 33; 39]	9	38 [27; 33; 41; 45]	*0,040
Примечания: * – критерий Манна – Уитни (p < 0,05, значимое межгрупповое отличие), ** – значимое отличие от этапа 1 (p < 0,05, Критерий Вилкоксона).						

Различия в подгруппах определялись низкой массой тела в подгруппе 2 и связанных с ней метаболических нарушений. Медианы показателя «SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>» и фракция экстракции кислорода «SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>/SaO<sub>2</sub>» на всех этапах исследования находились в интервале значений от 0,34 до 0,38 в подгруппе 1, от 0,36 до 0,41 в подгруппе 2, причем на втором этапе показатель в подгруппе 2 был существенно ниже, а на четвертом этапе – выше, чем в подгруппе 1. Значения Me потребления кислорода, измеренного методом непрямой калориметрии, были в интервале значений от 7 до 9 мл/кг/мин для подгруппы 1 и в интервале от 8 до 11 мл/кг/мин для подгруппы 2. Наличие легочного шунта на фоне течения РДС, функционирования фетальных коммуникаций определили низкие показатели разницы «SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>» (%) на фоне высокой FiO<sub>2</sub> для поддержания оптимальной SpO<sub>2</sub> %.

Показатель REE отличался более высокими значениями в подгруппе 2, что объяснялось интенсивностью катаболической направленности обмена веществ у недоношенных новорожденных больше, чем наличием и прогрессированием воспалительного процесса. Корреляция REE с регистрируемыми показателями (таблица 24) показала обратную сильную связь с массой при рождении на первых трех этапах в подгруппе 1 при отсутствии связи в подгруппе 2.

Таблица 24 – Корреляционные сопоставления расхода энергии в покое на этапах исследования в подгруппах 1 и 2 группы III (ранговая корреляция по Спирмену)

Показатель	Коэффициенты корреляции (r)							
	подгруппа 1				подгруппа 2			
	Этап 1 (N = 19)	Этап 2 (N = 19)	Этап 3 (N = 19)	Этап 4 (N = 7)	Этап 1 (N = 11)	Этап 2 (N = 11)	Этап 3 (N = 10)	Этап 4 (N = 6)
Масса при рождении (г)	<i>-0,569</i> ( <i>p = 0,011</i> )	<i>-0,680</i> ( <i>p = 0,001</i> )	<i>-0,672</i> ( <i>p = 0,002</i> )	-0,250 (p = 0,589)	-0,136 (p = 0,691)	0,090 (p = 0,793)	<i>-0,454</i> ( <i>p = 0,188</i> )	0,261 (p = 0,618)
Мочевина (ммоль/л)	0,346 (p = 0,147)	<i>0,467</i> ( <i>p = 0,044</i> )	0,278 (p = 0,250)	-0,306 (p = 0,504)	<i>0,578</i> ( <i>p = 0,048</i> )	<i>0,600</i> ( <i>p = 0,047</i> )	<i>0,599</i> ( <i>p = 0,046</i> )	-0,058 (p = 0,913)
«SaO <sub>2</sub> – SvO <sub>2</sub> » (%)	<i>0,417</i> ( <i>p = 0,043</i> )	0,215 (p = 0,376)	<i>0,538</i> ( <i>p = 0,017</i> )	-0,396 (p = 0,379)	-0,304 (p = 0,364)	0,055 (p = 0,872)	<i>-0,388</i> ( <i>p = 0,268</i> )	0,493 (p = 0,321)
Гликемия (ммоль/л)	-0,007 (p = 0,979)	<i>0,673</i> ( <i>p = 0,002</i> )	0,306 (p = 0,203)	-0,464 (p = 0,294)	0,052 (p = 0,881)	0,182 (p = 0,592)	0,098 (p = 0,788)	0,058 (p = 0,913)
Лактат (ммоль/л)	0,052 (p = 0,834)	<i>0,494</i> ( <i>p = 0,031</i> )	0,242 (p = 0,318)	0,145 (p = 0,756)	-0,272 (p = 0,418)	0,037 (p = 0,914)	<i>-0,525</i> ( <i>p = 0,119</i> )	0,515 (p = 0,296)
ЧСС (ударов в минуту)	<i>0,535</i> ( <i>p = 0,019</i> )	0,381 (p = 0,108)	0,136 (p = 0,578)	0,000 (p = 1,000)	0,206 (p = 0,544)	0,148 (p = 0,666)	0,150 (p = 0,679)	0,456 (p = 0,364)
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	-0,226 (p = 0,352)	0,040 (p = 0,872)	-0,316 (p = 0,188)	<i>-0,693</i> ( <i>p = 0,048</i> )	-0,138 (p = 0,686)	0,090 (p = 0,806)	0,016 (p = 0,963)	-0,754 (p = 0,084)

Примечание: *курсивом* в тексте выделены статистически значимые корреляционные коэффициенты (p < 0,05)

Выявлена умеренная прямая корреляция в первой подгруппе с гликемией в ранние сроки послеоперационного периода. На фоне пролонгированного действия опиоидных анальгетиков и, как следствие, подавление стресс-ответа в условиях адреналовой системы в подгруппе 1 отмечено однонаправленное снижение REE и гликемии. Корреляция REE и концентрации мочевины для подгруппы 1 была транзиторной (этап 2), а в подгруппе 2 достоверная прямая корреляция умеренной силы определялась с первого по третий этапы. Остальные показатели в подгруппе 2 не обнаружили корреляционных связей с REE. Связь REE с ЧСС на исходном этапе, очевидно, обусловлена симпатотонией. Только к этапу 4 констатировали появление достоверной обратной связи REE с количеством лимфоцитов, свидетельствующее о нормализации энергетических затрат на иммунные процессы.

Корреляция лактата и мочевины в подгруппе 1 продемонстрировала умеренную связь на 1-м и 3-м этапах, теряя силу связи вследствие седации на втором этапе (таблица 25). Повышение мочевины связано с нарастанием уровня REE, как следствие активации процессов глюконеогенеза, протеолиза. Динамика лактатемии и СРБ имела умеренную прямую значимую связь на 1-м и 4-м этапах, с потерей на 2-м и 3-м этапах, в результате более отсроченного нарастания «С»-реактивного белка к третьим суткам послеоперационного периода и динамического снижения лактата на фоне восстановления волегии и проведения ПП. Во второй подгруппе связь этих показателей обратная слабая, статистически не значима. Выход на объем трофического энтерального питания имел сильную прямую зависимость ( $p = 0,001$ ) с нарастанием лактатемии, что в данной подгруппе пациентов можно было расценить как проявление гиперфункции энтероцитов после голодания.

Таблица 25 – Корреляционные сопоставления лактатемии на этапах исследования в подгруппах 1 и 2 группы III (ранговая корреляция по Спирмену)

Показатель	Коэффициенты корреляции							
	подгруппа 1				подгруппа 2			
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
	N = 19				N = 11		N = 10	N = 9
Мочевина (ммоль/л)	<i>0,598</i> ( <i>p = 0,007</i> )	0,106 ( <i>p = 0,665</i> )	<i>0,569</i> ( <i>p = 0,011</i> )	0,255 ( <i>p = 0,293</i> )	0,092 ( <i>p = 0,789</i> )	0,202 ( <i>p = 0,551</i> )	-0,343 ( <i>p = 0,301</i> )	<i>0,693</i> ( <i>p = 0,049</i> )
«С»-реак. белок (мг/л)	<i>0,539</i> ( <i>p = 0,017</i> )	0,165 ( <i>p = 0,499</i> )	0,100 ( <i>p = 0,685</i> )	<i>0,614</i> ( <i>p = 0,005</i> )	-0,316 ( <i>p = 0,344</i> )	-0,277 ( <i>p = 0,410</i> )	-0,407 ( <i>p = 0,214</i> )	0,294 ( <i>p = 0,442</i> )
«SaO <sub>2</sub> – SvO <sub>2</sub> » (%)	0,112 ( <i>p = 0,648</i> )	<i>0,518</i> ( <i>p = 0,023</i> )	0,038 ( <i>p = 0,876</i> )	<i>0,594</i> ( <i>p = 0,048</i> )	0,273 ( <i>p = 0,417</i> )	0,027 ( <i>p = 0,936</i> )	0,310 ( <i>p = 0,353</i> )	0,395 ( <i>p = 0,293</i> )
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	-0,532 ( <i>p = 0,019</i> )	-0,146 ( <i>p = 0,55</i> )	0,166 ( <i>p = 0,496</i> )	-0,122 ( <i>p = 0,619</i> )	0,009 ( <i>p = 0,979</i> )	-0,031 ( <i>p = 0,935</i> )	0,253 ( <i>p = 0,452</i> )	-0,042 ( <i>p = 0,914</i> )
Гликемия (ммоль/л)	0,22 ( <i>p = 0,365</i> )	<i>0,593</i> ( <i>p = 0,008</i> )	0,148 ( <i>p = 0,544</i> )	0,385 ( <i>p = 0,103</i> )	-0,133 ( <i>p = 0,697</i> )	0,346 ( <i>p = 0,298</i> )	-0,17 ( <i>p = 0,618</i> )	0,295 ( <i>p = 0,44</i> )
M <sub>0</sub> (г)	-0,373 ( <i>p = 0,115</i> )	-0,391 ( <i>p = 0,098</i> )	-0,294 ( <i>p = 0,223</i> )	-0,42 ( <i>p = 0,049</i> )	<i>0,925</i> ( <i>p = 0,032</i> )	-0,412 ( <i>p = 0,207</i> )	0,06 ( <i>p = 0,862</i> )	0,371 ( <i>p = 0,325</i> )
Начало троф. питания (сутки)	0,373 ( <i>p = 0,115</i> )	0,338 ( <i>p = 0,157</i> )	0,138 ( <i>p = 0,572</i> )	<i>0,681</i> ( <i>p = 0,001</i> )	—	—	—	—
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,119 ( <i>p = 0,629</i> )	0,200 ( <i>p = 0,411</i> )	-0,273 ( <i>p = 0,258</i> )	0,071 ( <i>p = 0,774</i> )	-0,228 ( <i>p = 0,501</i> )	-0,198 ( <i>p = 0,560</i> )	-0,443 ( <i>p = 0,173</i> )	0,218 ( <i>p = 0,572</i> )

Примечание: курсивом в тексте выделены статистически значимые корреляционные коэффициенты (*p* < 0,05).

## 5.1 Анализ прогностической способности независимых факторов и выявления факторов риска в группе III

Наличие биномиальной переменной исхода позволило применить к группе III, в отличие от I и II групп, дополнительные статистические модели. При корреляционном анализе с использованием рангового метода Спирмена (таблица 26) были выявлены показатели, демонстрирующие сильную корреляцию с положительным исходом (выжил) на первом и третьем этапах (см. таблицы 22 и 23). При поступлении значимые обратные корреляционные связи с исходом демонстрировали параметры, которые косвенным образом характеризовали состояние кислородного статуса ( $VO_2$ ), уровень метаболизма (REE). Сильная прямая связь исхода была с параметрами гемодинамики (САД, АД) и обратная с тахикардией. Выявление таких параметров объяснялось важностью стабилизации параметров витальных функций после транспортировки новорожденного с «абдоминальной» катастрофой, так как этап транспортировки расценивался в качестве стрессора, особенно у недоношенных, и имел значение для величин показателей на этапе 1.

Таблица 26 – Корреляционный анализ связей исхода с измеренными параметрами и оценками по шкалам на этапе 1 в группе III

Параметр	Коэффициент Спирмена (r)	t (N-2)	Достигнутый уровень значимости, (p)
$VO_2$ , мл/кг/мин	-0,668	-4,743	0,00056
REE, ккал/кг/сутки	-0,665	-4,717	0,00060
$HCO_3$ , ммоль/л	0,660	4,646	0,00073
Срок гестации, недели	0,658	4,627	0,00077
АД, мм рт. ст.	0,644	4,459	0,00121
$M_0$ , г	0,644	4,450	0,00125
ЧСС, ударов в минуту	-0,633	-4,322	0,00177
САД, мм рт. ст.	0,626	4,243	0,00218

## Продолжение таблицы 26

Параметр	Коэффициент Спирмена (r)	t (N-2)	Достигнутый уровень значимости, (p)
«aSOFA», баллы	-0,608	-4,051	0,00366
VCO <sub>2</sub> , мл/кг/мин	-0,604	-4,005	0,00415

Этап 3 в исследовании был определен, как наиболее значимый в предоставлении данных для среднесрочного прогноза, так как к этому времени относительно стабилизировалось состояние больного, значимость фактора хирургической агрессии снижалась, были определены и реализованы основные направления интенсивной терапии (таблица 27).

Таблица 27 – Корреляционный анализ связей исхода с измеренными параметрами и оценками по шкалам на этапе 3 в группе III

Параметры	Коэффициент Спирмена (r)	t (N-2)	Достигнутый уровень значимости, (p)
Шкала «ГИН», баллы	-0,743	-5,879	0,00003
«aSOFA», баллы	-0,698	-5,163	0,00018
Срок гестации, недели	0,658	4,627	0,00077
M <sub>0</sub> , г	0,644	4,450	0,00125
FiO <sub>2</sub> , %	-0,635	-4,266	0,00218
«NEOMOD», баллы	-0,621	-4,194	0,00250
АПД, мм рт. ст.	0,589	3,860	0,00612
EtO <sub>2</sub> , %	-0,594	-3,838	0,00679
VO <sub>2</sub> , мл/кг/мин	0,590	3,793	0,00762
Лактат, ммоль/л	-0,541	-3,406	0,02014

Корреляционный анализ на этапе 3 выявил значимость зависимостей другого ряда параметров, который демонстрировал сходство значений на этапах 1

и 3 таких факторов, как масса тела при рождении, срок гестации и оценка по шкалам. Отмечалась сильная корреляционная связь со шкалой «ГИН» и «aSOFA», что отражало влияние динамики развития синдрома гастроинтестинальной недостаточности, как доминирующего при данной патологии, так и общего влияния течения ПОН на исход.

Такие параметры, как масса тела при рождении, динамические оценки по шкалам «NEOMOD» и «aSOFA», показатель лактата представляли интерес с точки зрения их оценки как факторов риска и их прогностической эффективности в отношении наступления неблагоприятного исхода. Согласно литературным источникам были определены критические значения для  $M_0 \leq 1500$  г, «aSOFA»  $\geq 12$  баллов, «NEOMOD»  $\geq 9$  баллов, лактатемии  $\geq 4$  ммоль/л.

Критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера с дополнительной оценкой шансов продемонстрировали критический уровень значимости ( $p < 0,05$ ) этих параметров. Полученные результаты суммированы в таблице 28.

Таблица 28 – Результаты оценки факторов риска неблагоприятного исхода у новорожденных в группе III

Переменная	$\chi^2$	Отношение шансов, OR	Стандартная ошибка OR, ( $\sigma$ )	95 % доверительный интервал, 95 % CI	Достигнутый уровень значимости, (p)	Уровень значимости для F-критерий
$M_0 \leq 1500$ г	9,85	21,67	1,159	2,2; 210,1	$p = 0,017$	$p = 0,021$
«aSOFA» на этапе 1 $\geq 12$ баллов	11,63	28,00	1,171	2,8; 278	$p = 0,007$	$p = 0,008$
«NEOMOD» на этапе 1 $\geq 9$ баллов	2,92	6,75	1,230	0,61; 75,27	$p = 0,088$	$p = 0,126$
Показатель лактата $\geq 4$ ммоль/л на 1 этапе	0,35	1,89	1,082	0,23; 15,74	$p = 0,552$	$p = 0,470$

## Продолжение таблицы 28

Переменная	$\chi^2$	Отношение шансов, OR	Стандартная ошибка OR, ( $\sigma$ )	95 % доверительный интервал, 95 % CI	Достигнутый уровень значимости, (p)	Уровень значимости для F-критерий
Показатель лактата $\geq 4$ ммоль/л на 3 этапе	0,35	1,89	—	—	p = 0,552	p = 0,470
Примечание: <i>курсивом</i> в тексте выделены статистически значимые показатели.						

Первичным статистически значимым фактором риска развития неблагоприятного исхода заболевания была масса тела при рождении ( $\chi^2 = 9,85$ ;  $p = 0,017$ ), с подтверждением по точному критерию Фишера. Шанс существования фактора риска ( $M_0 \leq 1\,500$  г) в подгруппе с неблагоприятным исходом составил 10, а шанс выявления фактора риска в подгруппе с благоприятным исходом 0,46. Таким образом, в этой группе шанс выявить пациентов с массой тела при рождении более 1 500 г был 2,17; OR 21,67; 95 % CI (2,2; 210,1). Большой размах 95 % CI объяснялся наличием летального исхода у одного больного с массой тела при рождении более 1 500 г (выбросом) и малочисленностью выборки. В 21,67 раз выше шанс найти фактор риска во второй подгруппе. Относительный риск встречаемости фактора риска в группе с летальным исходом составил 2,88. ( $90,9\% / 31,5\% = 2,88$ ). Атрибутивный риск (59,4 %) демонстрировал способность фактора риска увеличить вероятность развития неблагоприятного исхода на 59,4 %. Двое из трех больных имели неблагоприятный исход, если масса тела при рождении  $\leq 1\,500$  г.

Показатель лактатемии на этапах, как фактор риска летального исхода, значим в малой степени ( $p = 0,552$ ) по причине неспецифичности данного показателя.

При оценке прогностической ценности двух шкал в группе больных с НЭЖ при поступлении с установленным критическим порогом выявлено, что оценка

состояния по шкале «SOFA»  $\geq 12$  баллов на этапе 1 являлась фактором риска и обладала значимой прогностической способностью ( $\chi^2 = 11,63$ ;  $p = 0,007$ ); 95 % CI 2,8–278, по сравнению со шкалой «NEOMOD» с критическим порогом более 9 баллов ( $\chi^2 = 2,92$ ;  $p = 0,088$ ); 95 % CI 0,61–75,27). Полученные данные в группе НЭК отличались от представленных в литературе, где критический порог по шкале «NEOMOD»  $\geq 9$  баллов ассоциировался со 100 % летальностью. Сравнительная эффективность двух шкал ПОН представлена ROC-анализом (рисунок 2).

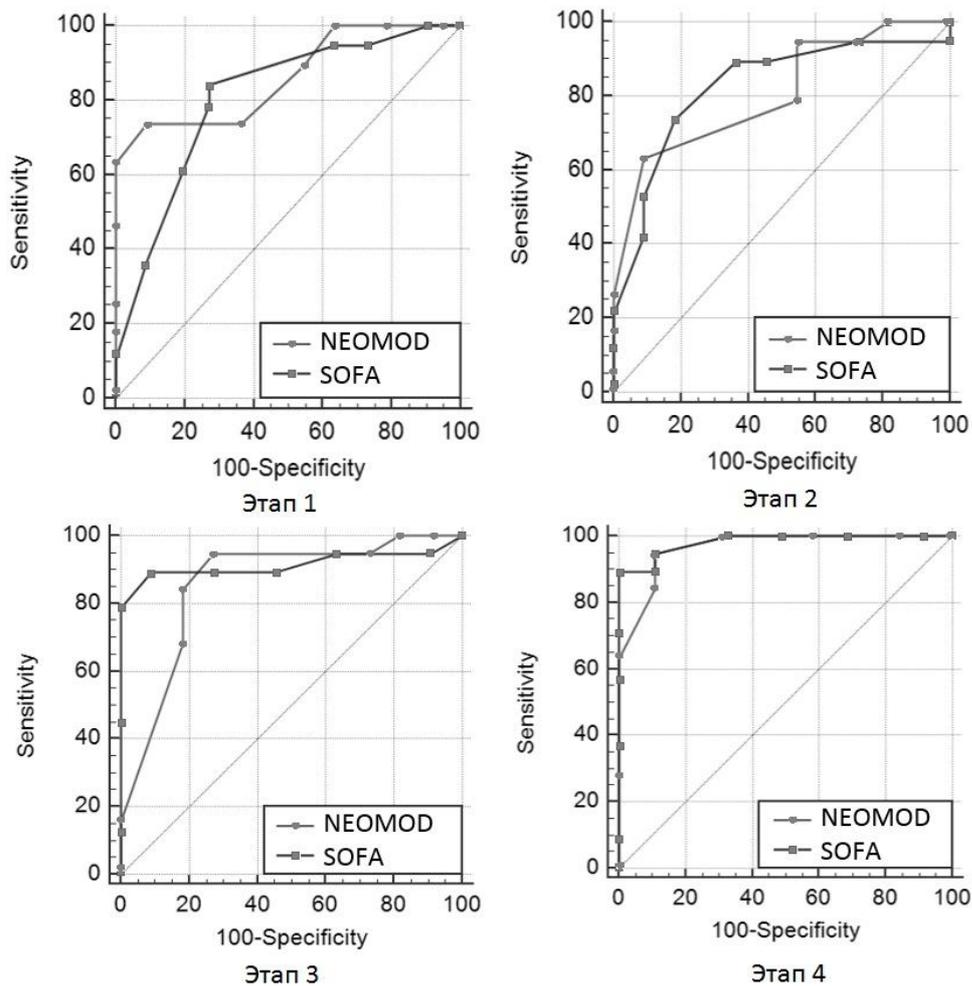


Рисунок 2 – Сопоставление ROC-кривых шкал «NEOMOD» и «aSOFA» в исследуемых подгруппах на выделенных этапах исследования. Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%)

При проведении анализа сопоставимости результатов шкальных оценок методом сравнения площадей под каждой ROC-кривой продемонстрирована большая площадь под ROC-кривой обеих шкал с наименьшей разницей на 2 и 4 этапах исследования (0,019 и 0,018 соответственно), что подчеркивало однозначность прогностических параметров, входящих в шкалы, в конце первых суток послеоперационного периода, как самого «нестабильного» периода, и 7-х суток, как периода регресса операционной травмы (таблица 29). Площади под ROC-кривыми на 1 и 2 этапах (от 0,806 до 0,861) демонстрировали силу моделей с умеренной дискриминационной способностью. К этапам 3 и 4 площадь перекрытия больше (от 0,859 до 0,982). Однако шкала «aSOFA» имела большую AUC-кривой на 3 и 4 этапах исследования с более узким 95 % CI и  $\sigma$ . На всех этапах исследования площади под кривыми значимо не отличались. В группе НЭК шкала «aSOFA» для оценки ПОН продемонстрировала более высокую предсказательную способность исхода.

Таблица 29 – Результаты ROC-анализа информативности «NEOMOD» и «aSOFA» в группе III на этапах исследования

Оценка по шкалам на этапах	Площадь под ROC-кривой, AUC-кривой	Разница между AUC	Стандартная ошибка, ( $\sigma$ )	95 % доверительный интервал AUROC, 95 % CI	Достигнутый уровень значимости, (p)
NEOMOD 1	0,861	0,055	0,066	0,686; 0,960	p = 0,499
SOFA 1	0,806		0,086	0,621; 0,900	
NEOMOD 2	0,806	0,019	0,078	0,621; 0,900	p = 0,838
SOFA 2	0,825		0,081	0,643; 0,939	
NEOMOD 3	0,859	0,057	0,076	0,683; 0,958	p = 0,505
SOFA 3	0,916		0,057	0,756; 0,986	
NEOMOD 4	0,965	0,018	0,032	0,817; 0,999	p = 0,411
SOFA 4	0,982		0,017	0,845; 1,000	

### Модель логистической регрессии

Возможности метода бинарной логистической регрессии позволили выявить предикторы, независимо влияющие на значение зависимой дихотомической переменной – «исход», рассчитать их коэффициенты и вероятность того, что сочетание величин предикторов будет демонстрировать интересующий нас исход. «Исход» заболевания явился дискретным качественным признаком с двойным откликом в интервале: «выжил» – 1, «умер» – 0, где вероятность выживания пациента «р», а вероятность летального исхода равна  $(1 - p)$ . Результатом анализа было уравнение регрессии, по которому можно оценить интенсивность взаимосвязи зависимой переменной и предикторов. Каждый предиктор имел оценку регрессионного коэффициента, оценку влияния отношения шансов (экспонента регрессионного коэффициента) на благоприятный исход. Подбор предикторов был проведен методом пошагового отбора параметров «backward removal» (обратная последовательность) и с учетом их прогностической ценности. Нижеприведенная таблица (таблица 30) суммирует информацию о каждой переменной модели.

Таблица 30 – Параметры логистической регрессии в группе III

Параметр	Оценка, (b)	Стандартная ошибка, (σ)	$\chi^2$ Вальда	Достигнутый уровень значимости (p)	Отношение шансов, OR
Свободный член	-8,1904	5,9674	1,8838	0,1812	0,0003
срок гестации, нед.	0,4341	0,2071	4,3914	0,0456	1,5435
«NEOMOD» на 3 этапе	-0,6793	0,3246	4,3808	0,0459	0,5067

Значимость логистического уравнения представлена значением  $\chi^2$  для предикторов 21,0817 при степенях свободы  $df(2)$ ,  $p = 0,00003$ . Вероятность неверного предсказания по уравнению данной логистической регрессии на первом этапе исследования составила 2 из 30. Граничная вероятность  $p = 0,5$ .

При увеличении срока гестации на одну неделю шансы выжить увеличивались в 1,5 раза. При увеличении оценки по шкале «NEOMOD» на

третьи сутки послеоперационного периода на 1 балл, шанс наступления летального исхода возрастал в 2 раза. С учетом того, что модель регрессии базируется на логарифмической шкале, влияния предикторов на шансы исхода мультипликативны. Комбинированное действие является результатом взаимодействия отдельных предикторов: OR «срока гестации»  $\times$  OR «NEOMOD 3» увеличивало шансы летального исхода в 1,3 раза.

Таким образом, в послеоперационном периоде на этапе краткосрочного прогноза значимым предиктором неблагоприятного исхода является прогрессирование ПОН независимо от хирургической патологии.

## 5.2 Разделение группы III на подгруппы в зависимости от $M_0$

После предварительной оценки предикторов летального исхода стало очевидно, что первичная значимость в развитии неблагоприятного исхода принадлежала показателю массы тела при рождении: критерий  $\chi^2 = 9,85$  ( $p = 0,017$ ), поэтому для дальнейшей разработки в группе III выделены две подгруппы по принципу  $M_0$ : менее и равно 1 500 г (подгруппа 1) и более 1 500 г (подгруппа 2).

Значение медианы  $M_0$  у недоношенных с  $M_0 \leq 1\,500$  г равно 980 г, при этом минимальное значение равно 670 г, а максимальное значение равно 1 400 г. В этой подгруппе больные поступали в стационар на 7 суток жизни ( $Me$ ), со значениями [min 2 сутки; max 17 сутки].

Значение данных показателей для новорожденных  $M_0 > 1\,500$  г: медиана  $M_0$  равна 2 335 г, при этом [min 1 740 г; max 3 200 г], сроки поступления составили: 5 суток жизни ( $Me$ ), [min 2 сутки; max 10 сутки]. По представленным показателям эти подгруппы статистически отличались ( $p = 0,000$  и  $p = 0,030$ , соответственно).

В этих двух подгруппах заново оценены те же показатели на этапах. В таблице 31 приведены данные гематологических показателей.

Таблица 31 – Результаты и динамика гематологических показателей в подгруппах на этапах исследования

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Me [min; c25; c75; max]		Me [min; c25; c75; max]	
Лейкоциты ( $10^9/\text{л}$ )	1	16	13,8 [7,7; 8,9; 25,1; 52]	14	14 [3,5; 6,2; 18; 30]	0,420
	2	16	21,2 [8,1; 14,8; 28,3; 60]	14	11 [4,3; 6,4; 22; 57]	*0,040
	3	16	17,8 [11,8; 15,5; 23,1; 72]	14	**19,5 [8; 17; 27; 42]	0,550
	4	14	21,8 [12,2; 15,1; 27; 48]	14	18,5 [3,3; 13,6; 20,5; 36]	0,210
Лимфоциты ( $10^9/\text{л}$ )	1	16	3,6 [1,7; 2,6; 5,4; 15,5]	14	3,7 [1,9; 2,5; 5,4; 10,3]	0,980
	2	16	**5,5 [1,7; 3,9; 9,9; 26,5]	14	3,1 [1,8; 2,2; 5; 11,4]	*0,030
	3	16	5,5 [2,5; 5; 7,2; 9,7]	14	5,2 [2,8; 4,5; 6,8; 12,2]	0,570
	4	14	4,8 [2,3; 3,5; 6; 8,2]	14	**6 [1,2; 5,1; 6,8; 11,6]	0,110
Тромбоциты ( $10^9/\text{л}$ )	1	16	129 [40; 52; 178; 433]	14	142 [49; 117; 283; 440]	0,120
	2	16	**111 [21; 37; 140; 196]	14	**122 [39; 61; 235; 430]	0,130
	3	16	94 [33; 40; 166; 409]	14	155 [25; 57; 190; 420]	0,350
	4	14	83 [39; 52; 198; 309]	14	176 [33; 65; 333; 572]	0,130
Примечания:						
* – критерий Манна – Уитни ( $p < 0,05$ , значимое межгрупповое отличие);						
** – значимое отличие от этапа 1 ( $p < 0,05$ , Критерий Вилкоксона).						

Критические показатели тромбоцитопении были отмечены в 75 % случаев (у 12 больных) в первой подгруппе, во второй подгруппе в 57 % (8 больных), что не было статистически значимо. Показатель лимфоцитов значимо отличался к концу первых суток послеоперационного периода, выше в первой подгруппе. В подгруппах значения медиан показателей воспалительного ответа значимо не отличались, за исключением второго этапа. В первой подгруппе у 38 % (6 больных) при поступлении отмечен уровень лейкоцитов свыше  $20 \times 10^9/\text{л}$  с нейтрофильным сдвигом, у того же количества больных зафиксировано снижение лейкоцитов ниже  $10 \times 10^9/\text{л}$ , из них пятеро были с неблагоприятным исходом заболевания. В подгруппе доношенных и новорожденных с низкой массой тела (НМТ) гиперреактивный ответ отмечен у 2-х больных при поступлении, у 5 больных к 3-м суткам отмечена динамика от лейкопении до лейкоцитоза. Максимальные показатели «С»-реактивного белка отмечались на 3 сутки, однако у

новорожденных с более высокими весоростовыми показателями в 86 % случаев (12 больных) к 7-м суткам показатель значимо снизился. Значения Ме данного показателя неотличимы на всех этапах (таблица 32).

Таблица 32 – Результаты и динамика биохимических показателей в подгруппах на этапах исследования

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Ме [min; c25; c75; max]		Ме [min; c25; c75; max]	
«С»-реактивный белок (мг/л)	1	16	28 [2,4; 15,5; 46; 59]	14	26 [9; 21; 48; 95]	0,710
	2	16	26,5 [5; 19,5; 53; 72]	14	38,5 [12; 26; 54; 64]	0,570
	3	16	34,5 [3; 21; 48; 69]	14	38,5 [8; 23; 73; 110]	0,390
	4	14	25 [5,6; 12; 34; 60]	14	**16 [3; 10; 27; 53]	0,260
Гликемия (ммоль/л)	1	16	5,7 [2; 3,6; 7,8; 13]	14	6,7 [3,2; 4,5; 8; 9,1]	0,320
	2	16	6,6 [3,7; 5,8; 8,2; 10,4]	14	6 [4; 5,4; 6,4; 9,4]	0,180
	3	16	6 [3,4; 4,5; 7,1; 8,6]	14	5,7 [4; 5; 6,5; 8,6]	0,880
	4	14	5,3 [2,7; 4,3; 7,2; 9,3]	14	**4,6 [3,2; 4; 6,2; 7,6]	0,490
Лактат плазмы (ммоль/л)	1	16	3,6 [2,1; 3; 4; 4,6]	14	2,6 [2; 2,3; 2,9; 4]	*0,010
	2	16	3,3 [2,4; 2,9; 3,8; 4,9]	14	2,6 [1,8; 2,1; 3; 4]	*0,000
	3	16	**2,9 [1,9; 2,2; 3,3; 4,5]	14	**1,9 [1,1; 1,3; 2,5; 2,7]	*0,000
	4	14	**2,4 [1,3; 2; 3; 5,1]	14	**1,5 [0,7; 1,2; 2,3; 3,3]	*0,020
Мочевина плазмы (ммоль/л)	1	16	12,3 [4,5; 7,8; 14,2; 22]	14	6,15 [3,5; 4,7; 12,6; 21]	0,050
	2	16	11,4 [5,8; 8,9; 14,8; 22]	14	7,6 [4,5; 6,2; 11,5; 18,4]	0,100
	3	16	8,8 [3,2; 6,6; 14,8; 22]	14	6,1 [3,1; 5,2; 9,7; 12,3]	0,070
	4	14	7,5 [1; 3,8; 9,5; 21,8]	14	**3,1 [1,1; 2,6; 4,5; 11,3]	*0,030
КОД (мм рт. ст.)	1	16	11,7 [10; 11,1; 13; 20,8]	14	14 [9,3; 11,5; 15,7; 19]	0,190
	2	16	12 [10; 11; 13,1; 18,8]	14	13 [9,6; 12; 15,3; 17,8]	0,250
	3	16	12,9 [9,3; 11,3; 14,8; 19,3]	14	13 [10; 11,5; 14,3; 16,4]	0,930
	4	14	14 [9,3; 12; 15; 18,8]	14	12,5 [9,6; 12; 16; 18,3]	0,820
Примечания:						
* – критерий Манна – Уитни ( $p < 0,05$ , значимое межгрупповое отличие);						
** – значимое отличие от этапа 1 ( $p < 0,05$ , Критерий Вилкоксона).						

У троих недоношенных первой подгруппы были колебания гликемии за пределами интервала от 2 ммоль/л до 10 ммоль/л с дальнейшей нормализацией

этого показателя. На всех этапах данный показатель поддерживался на нормально допустимом уровне без подключения инфузии инсулина. Уровни лактатемии в двух подгруппах на всех этапах были значимо различимы с более высокими значениями медиан у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ. Гиперазотемия у недоношенных  $M_0 \leq 1\ 500$  г отличалась более высокими показателями, в трех случаях значения находились в интервале от 15 до 22 ммоль/л в течение первых 3-х суток. Данная динамика была рассмотрена для данной подгруппы, как более выраженная гиперметаболическая реакция, так и прогрессирование острого почечного повреждения со снижением темпа диуреза. Показатели белкового статуса, КОД в двух подгруппах не отличались.

Давление в мочевом пузыре характеризовалось однонаправленной тенденцией к снижению после хирургического вмешательства. Гемодинамический профиль в двух подгруппах укладывался в нормальные значения показателей, значимое отличие САД и тахикардии на всех этапах исследования объяснялось степенью недоношенности, более низким интервалом нормальных значений у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ (таблица 33).

Таблица 33 – Результаты и динамика гемодинамических параметров в подгруппах на этапах исследования

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Me [min; c25; c75; max]		Me [min; c25; c75; max]	
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	1	16	41 [31; 36; 52; 58]	14	58 [50; 53; 63; 78]	0,000
	2	16	41 [30; 36; 42,5; 53]	14	52 [40; 50; 54; 73]	0,000
	3	16	**51 [38; 45; 54; 56]	14	59 [47; 51; 61; 70]	*0,010
	4	14	49 [25; 44; 53; 60]	14	60 [40; 55; 63; 75]	0,000
Давление в мочевом пузыре (мм рт. ст.)	1	16	7,5 [5; 6; 8,5; 9]	14	8 [6; 7; 9; 12]	0,330
	2	16	**4,5 [3; 4; 6; 10]	14	**3,5 [2; 3; 6; 9]	0,180
	3	16	**4 [1; 3; 5; 12]	14	**3 [0; 3; 4; 8]	0,100
	4	14	**3 [1; 1; 4; 7]	14	**2 [1; 1; 5; 8]	0,600

## Продолжение таблицы 33

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Me [min; c25; c75; max]		Me [min; c25; c75; max]	
ЧСС (ударов в минуту)	1	16	163 [148; 153; 168,5; 174]	14	151 [132; 144; 153; 164]	*0,000
	2	16	154 [141; 151; 165; 178]	14	** 136 [124; 134; 146; 152]	*0,000
	3	16	**153 [143; 149; 163; 174]	14	148 [137; 140; 150; 152]	*0,000
	4	14	159 [144; 151; 164; 176]	14	148 [130; 141; 152; 176]	*0,010
Примечания:						
* – критерий Манна – Уитни ( $p < 0,05$ , значимое межгрупповое отличие);						
** – значимое отличие от этапа 1 ( $p < 0,05$ , Критерий Вилкоксона).						

Тяжесть состояния больных, входивших в первую подгруппу и имевших преимущественно неблагоприятное течение заболевания, определила более высокие показатели и длительность респираторной терапии (таблица 34). В первой подгруппе отмечена более высокая частота случаев нахождения показателя коэффициента экстракции  $O_2$  в критическом интервале от 0,45 до 0,5 (50 %) на первом этапе с дальнейшим снижением на последующих. Во второй подгруппе этот показатель находился в оптимальном интервале на всех этапах. Медианы показателя « $SaO_2 - SvO_2$ » в двух группах достоверно не отличались, демонстрируя значимую разнонаправленную динамику на втором этапе. В группе глубоко недоношенных детей такая динамика связана с повышением показателя  $SvO_2$  (%) на фоне комплекса мероприятий, связанных с повышением  $FiO_2$ , улучшением вентиляционно-перфузионных отношений на фоне седации и анальгезии. Значения Me потребления кислорода, измеренного методом непрямой калориметрии, в первой подгруппе было 9 мл/кг/мин [min 7,8; max 11,5], во второй – 7,7 мл/кг/мин [min 6,5; max 8,9].

Таблица 34 – Результаты и динамика метаболических показателей в подгруппах на этапах исследования

Показатель	Этап	N	Подгруппа 1	N	Подгруппа 2	p
			Me [min; c25; c75; max]		Me [min; c25; c75; max]	
FiO <sub>2</sub>	1	16	0,4 [0,3; 0,35; 0,43; 0,5]	14	0,4 [0,3; 0,3; 0,4; 0,4]	0,120
	2	16	0,4 [0,25; 0,3; 0,43; 0,5]	14	0,3 [0,25; 0,3; 0,35; 0,45]	0,050
	3	16	0,4 [0,25; 0,3; 0,4; 0,5]	14	**0,3 [0,21; 0,25; 0,3; 0,6]	0,080
	4	14	0,33 [0,21; 0,3; 0,4; 1,0]	14	0,28 [0,35; 0,25; 0,7; 1,0]	1,000
RQ	1	16	0,83 [0,87; 0,76; 0,89; 0,97]	14	0,87 [0,82; 0,86; 0,9; 0,93]	0,720
	2	16	**0,9 [0,83; 0,89; 0,94; 0,98]	14	0,89 [0,83; 0,86; 0,91; 0,98]	0,200
	3	15	0,87 [0,8; 0,83; 0,9; 0,94]	14	0,87 [0,79; 0,83; 0,9; 0,95]	0,960
	4	10	0,86 [0,82; 0,84; 0,86; 0,94]	3	0,84 [0,83; 0,83; 0,87; 0,87]	0,660
REE (ккал/кг·сут ки)	1	16	57 [50; 53; 60; 73]	14	50 [42; 47; 53; 57]	*0,000
	2	16	**53 [47; 50; 54; 67]	14	**45 [36; 41; 47; 57]	*0,000
	3	15	60 [41; 57; 63; 67]	14	**54 [47; 51; 56; 67]	*0,020
	4	10	61 [49; 52; 67; 74]	3	53 [43; 43; 63; 63]	0,350
«SaO <sub>2</sub> – SvO <sub>2</sub> » (%)	1	16	37 [20; 30; 45; 50]	14	30 [19; 28; 34; 41]	0,080
	2	16	**36 [11; 26; 41; 43]	14	**40 [22; 32; 41; 42]	0,210
	3	16	36 [26; 34; 39; 52]	14	33 [23; 28; 42; 47]	0,520
	4	14	34 [27; 31; 40; 45]	14	31 [24; 24; 38; 39]	0,150
Примечания:						
* – критерий Манна – Уитни (p < 0,05, значимое межгрупповое отличие),						
** – значимое отличие от этапа 1 (p < 0,05, Критерий Вилкоксона).						

Показатель REE значимо отличался в двух подгруппах на первых трех этапах исследования. Более высокие значения отмечены у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ, что предположительно скорее объяснялось интенсивностью обмена веществ, повышенным основным обменом, чем наличием и прогрессированием ПОН. Однако, это предположение не подтвердилось корреляционным анализом показателя REE с массой тела при рождении (таблица 35).

Таблица 35 – Корреляционные сопоставления расхода энергии в покое на трех этапах исследования в подгруппах

Показатель	Коэффициент корреляции (r)							
	M <sub>0</sub> ≤ 1500 г				M <sub>0</sub> > 1500 г			
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
	N = 16		N = 15	N = 10	N = 14			N = 3
Масса при рождении (г)	-0,158 (p = 0,558)	-0,267 (p = 0,318)	-0,37 (p = 0,175)	-0,407 (p = 0,243)	-0,445 (p = 0,111)	-0,351 (p = 0,219)	-0,446 (p = 0,11)	—
Мочевина (ммоль/л)	0,226 (p = 0,4)	<i>0,577</i> (p = 0,019)	<i>0,522</i> (p = 0,046)	0,462 (p = 0,179)	0,110 (p = 0,709)	0,320 (p = 0,265)	0,192 (p = 0,510)	—
SaO <sub>2</sub> – SvO <sub>2</sub> (%)	-0,254 (p = 0,342)	0,147 (p = 0,587)	-0,411 (p = 0,129)	0,249 (p = 0,487)	0,009 (p = 0,976)	0,079 (p = 0,788)	<i>0,619</i> (p = 0,018)	—
Гликемия (ммоль/л)	-0,155 (p = 0,567)	0,154 (p = 0,57)	0,098 (p = 0,728)	0,179 (p = 0,619)	0,361 (p = 0,205)	0,403 (p = 0,153)	0,170 (p = 0,561)	—
Лактат (ммоль/л)	-0,299 (p = 0,259)	0,265 (p = 0,321)	-0,403 (p = 0,137)	<i>0,755</i> (p = 0,012)	0,113 (p = 0,702)	0,303 (p = 0,292)	0,106 (p = 0,719)	—
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	<b>0,579</b> (p = 0,019)	0,385 (p = 0,141)	0,435 (p = 0,105)	0,049 (p = 0,894)	-0,126 (p = 0,668)	-0,333 (p = 0,244)	-0,188 (p = 0,52)	—
Давление в мочевом пузыре (ммрт.ст.)	0,096 (p = 0,722)	0,047 (p = 0,863)	<i>0,548</i> (p = 0,035)	0,480 (p = 0,160)	-0,225 (p = 0,44)	0,285 (p = 0,323)	-0,005 (p = 0,987)	—
«С»-реактивный белок, мг/л	0,121 (p = 0,655)	-0,014 (p = 0,959)	<i>0,585</i> (p = 0,022)	<i>0,651</i> (p = 0,042)	0,073 (p = 0,8)	0,029 (p = 0,922)	0,024 (p = 0,934)	—
Примечание: <i>курсивом</i> в тексте выделены статистически значимые корреляционные показатели.								

В подгруппе  $> 1\ 500$  г независимо от этапа исследования наблюдалась более высокая, чем в подгруппе  $\leq 1\ 500$  г обратная корреляционная связь расхода энергии в покое с массой тела при рождении, однако отсутствие статистической значимости не позволило утверждать, что у всех маловесных детей обмен веществ выше, чем у доношенных. В первой подгруппе по косвенным показателям об оптимизации энергетического обмена можно было судить к 3–7 суткам послеоперационного периода. Проведение интенсивной терапии, направленной на снижение внутрибрюшного давления, поддержание почечной перфузии, к концу первых суток послеоперационного периода определило значимое снижение уровня азотемии.

Гиперлактатемия являлась неблагоприятным прогностическим признаком течения инфекционного процесса, что выразилось в значимости обратной связи этого показателя и тяжелой тромбоцитопении (таблица 36). Отсутствие корреляции между гликемией и лактатом было расценено как прогностически благоприятный признак толерантности к углеводной нагрузке, глюконеогенеза, инсулинорезистентности, как следствие гипердремии.

На этапах 3 и 4 выявлена прямая значимая связь между снижением уровней маркеров воспалительной реакции и показателями расхода энергии в покое. Кроме того, адекватный уровень анальгезии, проведение заместительной легочной вентиляции, внутривенная инфузия субстратов снижали энергетическую ценность процессов поддержания жизненно важных функций организма.

В двух подгруппах к 7-м суткам высокие коэффициенты демонстрировала корреляционная связь между высоким уровнем лактатемии и более поздними сроками начала трофического питания.

Таблица 36 – Корреляционные сопоставления лактаемии на этапах исследования в подгруппах

Показатель	Коэффициент корреляции; rs (p)							
	M <sub>0</sub> ≤ 1500г				M <sub>0</sub> > 1500г			
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
	N = 16			N = 14	N = 14			
Мочевина (ммоль/л)	0,072 (p = 0,792)	0,212 (p = 0,434)	-0,136 (p = 0,616)	0,600 (p = 0,023)	0,539 (p = 0,049)	0,049 (p = 0,869)	0,629 (p = 0,016)	0,262 (p = 0,365)
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	-0,706 (p = 0,002)	-0,266 (p = 0,319)	-0,605 (p = 0,013)	-0,596 (p = 0,024)	-0,120 (p = 0,684)	0,549 (p = 0,049)	-0,381 (p = 0,179)	-0,436 (p = 0,119)
С-реактивный белок (мг/л)	-0,024 (p = 0,931)	-0,329 (p = 0,214)	-0,071 (p = 0,794)	0,439 (p = 0,116)	0,554 (p = 0,039)	0,168 (p = 0,566)	0,126 (p = 0,667)	0,888 (p = 0,000)
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	-0,292 (p = 0,272)	-0,064 (p = 0,815)	-0,602 (p = 0,014)	0,322 (p = 0,262)	-0,266 (p = 0,358)	0,161 (p = 0,582)	0,124 (p = 0,673)	0,035 (p = 0,904)
Масса при рождении (г)	-0,386 (p = 0,139)	-0,599 (p = 0,014)	-0,135 (p = 0,619)	-0,279 (p = 0,338)	0,066 (p = 0,821)	-0,189 (p = 0,516)	0,432 (p = 0,123)	-0,206 (p = 0,481)
VO <sub>2</sub> л/мин	-0,561 (p = 0,024)	-0,616 (p = 0,011)	-0,201 (p = 0,473)	-0,055 (p = 0,88)	0,049 (p = 0,869)	0,289 (p = 0,317)	0,465 (p = 0,094)	—
Начало трофического питания (сутки)	0,558 (p = 0,118)	0,429 (p = 0,245)	0,518 (p = 0,153)	0,877 (p = 0,002)	0,359 (p = 0,228)	0,503 (p = 0,080)	-0,003 (p = 0,992)	0,762 (p = 0,002)
	N = 13	N = 9			N = 13			
Гликемия (ммоль/л)	-0,030 (p = 0,914)	0,078 (p = 0,775)	-0,286 (p = 0,283)	0,305 (p = 0,288)	0,225 (p = 0,439)	0,284 (p = 0,325)	-0,024 (p = 0,934)	0,432 (p = 0,123)

## Продолжение таблицы 36

Показатель	Коэффициент корреляции; rs (p)							
	M <sub>0</sub> ≤ 1500г				M <sub>0</sub> > 1500г			
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
	N = 13	N = 9			N = 13			
SaO <sub>2</sub> -SvO <sub>2</sub> (%)	-0,024 (p = 0,931)	0,338 (p = 0,201)	0,186 (p = 0,490)	0,478 (p = 0,116)	-0,233 (p = 0,423)	0,327 (p = 0,254)	0,016 (p = 0,958)	0,495 (p = 0,145)
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	-0,265 (p = 0,322)	-0,123 (p = 0,651)	-0,444 (p = 0,085)	0,240 (p = 0,408)	0,133 (p = 0,651)	0,212 (p = 0,467)	-0,139 (p = 0,634)	0,144 (p = 0,624)
Примечание: курсивом в тексте выделены статистически значимые корреляционные показатели.								

## РЕЗЮМЕ

Таким образом, динамика регистрируемых показателей в группе III характеризовалась:

а) превалированием недоношенных новорожденных с реализацией НЭК III стадии на второй недели жизни;

б) выраженностью маркеров воспалительной реакции;

в) соответствием гемодинамических показателей гестационным характеристикам, регрессом синдрома внутрибрюшной гипертензии после хирургического этапа;

г) потребностью в высокой  $FiO_2$  для поддержания оптимальной  $SpO_2$  %. Показатели разницы « $SaO_2 - SvO_2$ » и фракции экстракции кислорода на фоне высоких показателей потребления кислорода отражали дисбаланс в соотношении доставка/потребление кислорода;

д) летальность тесно связана с  $M_0 \leq 1\,500$  г ( $\chi^2 = 9,85$ ; OR = 21,67;  $p = 0,017$ ).

В подгруппах, сформированных по показателю  $M_0$ , динамика маркеров воспаления значимо не отличалась на первых трех этапах исследования со статистически значимым снижением выраженности у новорожденных второй подгруппы. Результаты биохимического анализа статистически неразличимы, за исключением динамики лактата. Показатель демонстрировал постоянство гиперлактатемии в первой подгруппе на всех этапах. Энергетический обмен характеризовался разнонаправленной динамикой показателя REE. Новорожденные с меньшей массой тела развивали состояние критического гиперметаболизма с более высоким потреблением кислорода.

## ГЛАВА 6 АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА В ПОПУЛЯЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*Масса тела при рождении.* С учетом данных, подтверждающих явную зависимость летального исхода от массы тела при рождении, позволило относиться к неблагоприятному исходу, как неслучайной переменной. Однако точка разделения  $M_0$  1 500 г продемонстрировала неудовлетворительную динамику показателей в двух подгруппах НЭК, что и определило поиск оптимальной точки отсечения во всей группе новорожденных с хирургической патологией. На рисунке 3 представлена ROC-кривая переменной  $M_0$  у 77 новорожденных относительно бинаминального показателя исхода. В зависимости от критерия «28-дневной летальности» все новорожденные были поделены на две подгруппы: благоприятный исход  $N = 66$  (85,71 %), неблагоприятный исход  $N = 11$  (14,29 %).

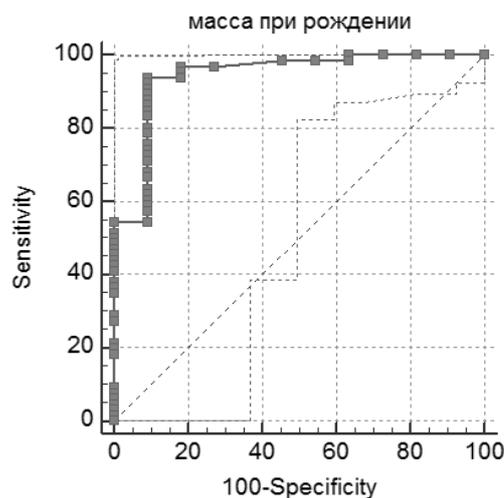


Рисунок 3 – ROC-кривая показателя массы тела при рождении во всех группах ( $N = 77$ ). Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%)

Продемонстрирована большая площадь под ROC-кривой 0,944 с показателями:  $\sigma = 0,042$ ; 95 % CI 0,866–0,983;  $p < 0,0001$ . Практический интерес представлял поиск точки отсечения («cut-off») с максимальным индексом Йодена (index J), которая включала максимальные показатели чувствительности и специфичности и отражала сбалансированность прогноза. Критическая точка массы тела при рождении с максимальным индексом Йодена 0,8485 представлена массой  $> 1\,240$  г с характеристиками чувствительности (Se) 93,94 % (95 % CI 85,2–98,3 %), специфичности (Sp) 90,91 % (95 % CI 58,7–99,8 %), отношение правдоподобия для положительного результата (+ LR) 10,33, прогностичность отрицательного результата (–PV) 99,3 % (95 % CI 93–100 %).

Показатель массы тела менее 1 000 г в хирургической группе демонстрировал наступление летального исхода после оперативного вмешательства в 90–100 % случаев. У новорожденных с массой тела более 2 400 г летальный исход не был ассоциирован с наличием хирургической патологии и хирургическим вмешательством.

*Шкалы динамической оценки ПОН.* Для унификации тяжести состояния при поступлении и динамической объективизации параметров органических нарушений в группах были использованы шкальные оценки ПОН. Проведено сравнение валидности двух шкал с выявлением шкалы, обладающей большей репрезентативностью. Балльная оценка по исследуемым шкалам на выделенных этапах приведена в таблице 37.

Таблица 37 – Оценка выраженности полиорганной недостаточности у новорождённых с острой хирургической патологией на этапах исследования: Me [min; max]

Этап	«aSOFA», баллы	«NEOMOD», баллы
1 этап	9 [2; 18]	4 [1; 11]
2 этап	10 [4; 19]	4 [3; 12]
3 этап	8 [2; 18]	3 [1; 13]
4 этап	7 [2; 20]	2 [1; 10]

Данные корреляционного анализа шкал «NEOMOD» и «aSOFA» представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Корреляционные сопоставления баллов шкалы «NEOMOD» с баллами «aSOFA» на этапах исследования

Показатель	Этап			
	1	2	3	4
r	0,798	0,719	0,755	0,784
R <sup>2</sup>	0,64	0,52	0,57	0,61
p value	0,000	0,000	0,000	0,000

Как видно, сравниваемые шкалы продемонстрировали прямую, сильную, статистически значимую корреляционную связь на всех этапах исследования. Обе шкалы удовлетворительно отражали динамику состояния пациентов.

Демонстрация сравнительной эффективности двух шкал представлена ROC-анализом на рисунке 4.

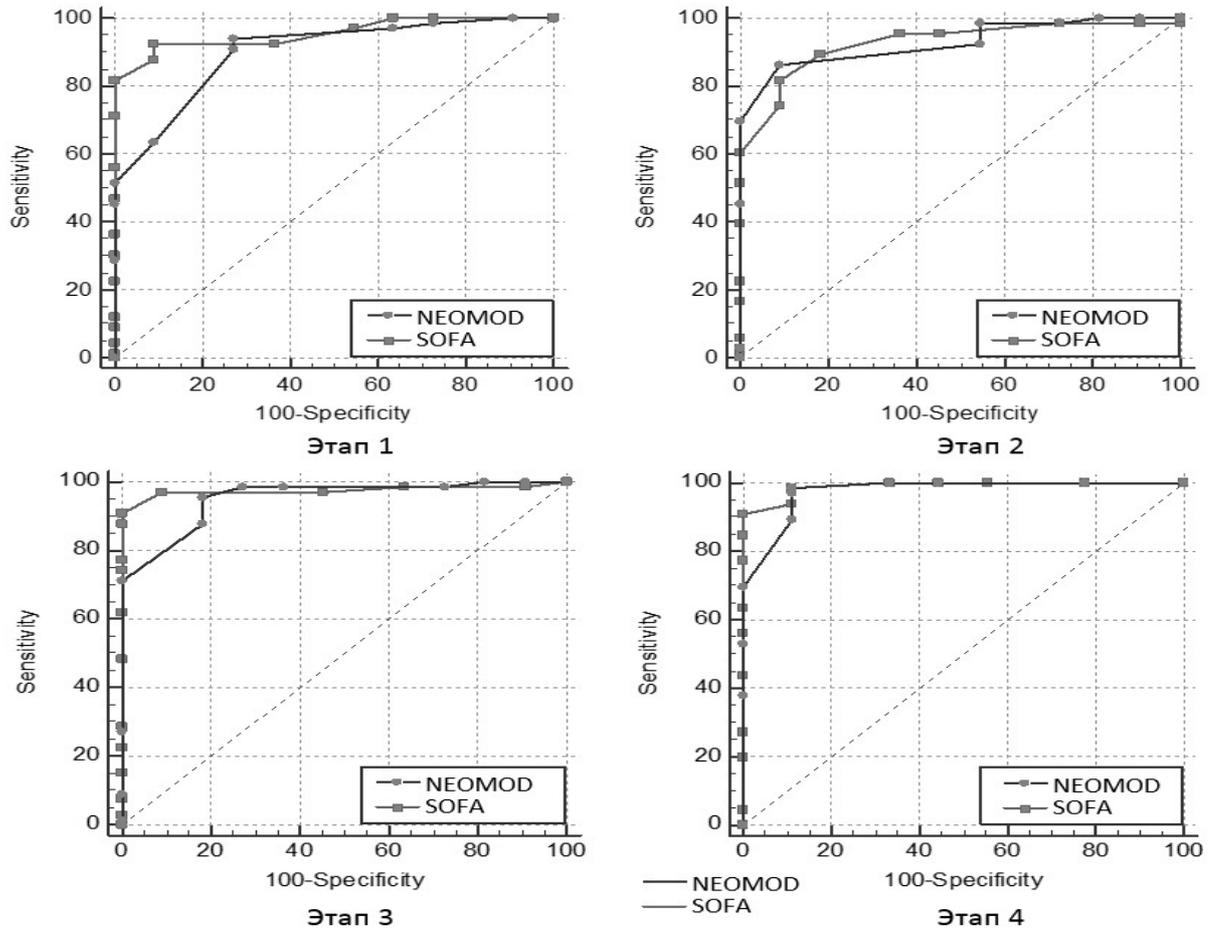


Рисунок 4 – Сопоставление ROC-кривых шкал «NEOMOD» и «aSOFA» на выделенных этапах исследования. Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%)

При визуальной оценке можно утверждать, что обе шкалы обладали высокой чувствительностью, причём на этапах 1 и 3 «aSOFA» имела незначительное преимущество. Результаты расчётов AUC представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Сопоставление двух шкал полиорганной недостаточности на этапах исследования методом ROC-анализа

Шкала	AUC	Разница между AUC	Стандартная ошибка ( $\sigma$ )	95 % доверительный интервал AUC, (95 % CI)	Уровень значимости (p)
NEOMOD 1	0,900	0,055	0,045	0,810; 0,957	p = 0,154
SOFA 1	0,955		0,022	0,881; 0,989	
NEOMOD 2	0,928	0,001	0,030	0,846; 0,975	p = 0,971
SOFA 2	0,927		0,035	0,844; 0,974	
NEOMOD 3	0,952	0,023	0,027	0,878; 0,988	p = 0,424
SOFA 3	0,975		0,017	0,910; 0,997	
NEOMOD 4	0,976	0,014	0,023	0,910; 0,997	p = 0,339
SOFA 4	0,990		0,009	0,933; 0,999	

При сопоставлении результатов оценок методом сравнения площадей под ROC-кривыми продемонстрированы достаточно большие площади под ROC-кривыми обеих шкал с наименьшей разницей на 2-м и 4-м этапах исследования, равные соответственно 0,01 ( $p = 0,971$ ) и 0,014 ( $p = 0,339$ ), что явилось подтверждением равной информативности прогностических показателей, включенных в шкалы, в конце первых суток послеоперационного периода, как самого нестабильного периода, и седьмых суток, как периода регресса операционной травмы. Площади под ROC-кривыми (от 0,900 до 0,990) демонстрировали силу моделей с высокой дискриминационной способностью. Однако шкала «aSOFA» имела большую AUC на этапах исследования с более узким 95 % CI и более высокой  $\sigma$ .

По построенным кривым проведена оценка критических порогов благоприятного прогноза. Так как шкалы ПОН отличаются своей универсальностью по отношению к нозологическим формам, то критерием оценки точки «cut-off» было выше упомянутое требование баланса. Для шкалы «aSOFA» критическая точка  $\leq 12$  баллов на 1-м этапе исследования имела чувствительность 92,42 % (95 % CI 83,2–97,5 %), специфичность 90,91 % (95 % CI

58,7–99,8 %), отношение правдоподобия для положительного результата 10,17, то есть, в 10,17 раз чаще при летальном исходе оценка по шкале составила более 12 баллов. Прогностичность отрицательного результата означала, что при оценке тяжести ПОН более 12 баллов на этапе 1 в 99,1 % случаев (95 % CI 92,7–100 %) наступил летальный исход. Характеристики точки на втором этапе были схожи, но со снижением чувствительности: Se 81,8 % (95 % CI 70,4; 90,2 %), Sp 90,91 % (95 % CI 58,7–99,8 %); +LR 9,0; –PV 97,8 % (95 % CI 90,7–99,9 %). На 3 и 4 этапах оптимальной точкой разделения была оценка  $\leq 13$  баллов. На этапах 3 и 4 этот критерий имел характеристику: Se 96,97 % (95 % CI 89,5–99,6 %); Sp 90,91 % (95 % CI 58,7–99,8 %); +LR = 10,67; –PV 99 % (95 % CI 93–100 %) и Se 98,48 % (95 % CI 81,3–96,6 %); Sp 88,89 % (95 % CI 71,5–100 %); +LR 8,86; –PV 99,8 % (95 % CI 93,7–100 %), соответственно.

На всех этапах критерием со 100 % специфичностью, исключаящим возможную постановку ложноположительного исхода, была точка разделения 10 баллов по шкале «aSOFA», а оценка 16 баллов и более прогнозировала 100 % вероятность летального исхода.

Для «NEOMOD» представленная в литературе критическая точка 9 баллов ассоциируется с абсолютно неблагоприятным прогнозом (летальность 100 %). В нашем исследовании для шкалы «NEOMOD» оказались полезными точки разделения  $\leq 6$  баллов на первом этапе и  $\leq 5$  баллов на последующих трех этапах исследования. На первом этапе Se 93,94 % (95 % CI 85,2–98,3 %); Sp 72,73 % (95 % CI 39,0–94,0 %); +LR 3,44; –PV 99,1 % (95 % CI 91,3–100 %). На последующих трех этапах критерий 5 баллов имел следующие характеристики: на 2-м этапе Se 86,36 % (95 % CI 75,7–93,6 %); Sp 90,91 % (95 % CI 58,7–99,8); +LR 9,5; –PV 98,4 % (95 % CI 91,5–100 %), на 3-м этапе Se 95,45 % (95 % CI 87,3–99,1 %); Sp 98,48 % (95 % CI 48,2–97,7 %), +LR 5,25; –PV 99,4 % (95 % CI 92,6–100 %), на 4-м этапе Se 81,8 % (95 % CI 91,8–100 %), Sp 88,89 % (95 % CI 51,8–99,7 %); +LR 8,86; –PV 99,8 % (95 % CI 93,7–100 %).

*Лактат.* Для выявления связи между тяжестью состояния пациентов и динамикой показателя лактатемии на этапах исследования была проведена

ранговая корреляция по Спирмену с двумя шкалами ПОН, для которых доказана высокая репрезентативность и объективность (таблица 40).

Таблица 40 – Корреляционные сопоставления шкал «NEOMOD» и «aSOFA» с уровнем лактата плазмы на этапах исследования (ранговая корреляция по Спирмену)

Шкала	Этап			
	1	2	3	4
«NEOMOD»	0,564 (p = 0,000)	0,466 (p = 0,000)	0,476 (p = 0,000)	0,796 (p = 0,000)
«aSOFA»	0,492 (p = 0,000)	0,379 (p = 0,001)	0,509 (p = 0,000)	0,646 (p = 0,000)

На первом этапе исследования ROC-кривая лактатемии (таблица 41) имела характеристики умеренной по качеству модели:  $AUC = 0,774$  с показателями:  $\sigma = 0,059$ ; (95 % CI 0,665–0,862);  $p < 0,0001$ . Высота ROC-кривой в конце первых суток послеоперационного периода отражала реализацию операционного стресса с гемодинамической нестабильностью и началом послеоперационного адаптационного процесса. Количественные характеристики ROC-анализа представлены в таблице 41. К седьмым суткам исследования  $AUC$  соответствовала 0,889 с показателями  $\sigma = 0,046$ ; (95 % CI (0,795–0,950);  $p < 0,0001$ . Данная динамика лактатемии, как предиктора неблагоприятного исхода и прогрессирования ПОН, подтверждалась наличием прямой корреляционной связи лактатемии с оценкой по шкале «NEOMOD» и «aSOFA» с нарастанием коэффициента корреляции к седьмым суткам ( $R = 0,796$ ;  $p = 0,000$ ). Снижение коэффициентов корреляции на предшествующих этапах, вероятно, связано с многофакторностью факторов адаптации и дезадаптации к операционному стрессу на фоне первичной адаптации к внеутробной жизни.

Таблица 41 – Динамическая характеристика ROC-кривой лактатемии на этапах исследования

Этап	AUC	Стандартная ошибка, ( $\sigma$ )	95 % доверительный интервал AUC, (95 % CI)	Уровень значимости (p)
1	0,774	0,059	0,665; 0,862	< 0,0001
2	0,863	0,043	0,766; 0,931	< 0,0001
3	0,837	0,054	0,736; 0,912	< 0,0001
4	0,889	0,046	0,795; 0,950	< 0,0001

При поступлении точка с максимальным индексом Йодена (index J = 0,5606) была представлена показателем лактата  $\leq 3,3$  ммоль/л с Se 74,24 % (95 % CI 62,0–84,2 %) и Sp 81,82 % (95 % CI 48,2–97,7 %) (рисунок 5). Отношение правдоподобия (+LR) составило 4,08, то есть лактат при поступлении был выше 3,3 ммоль/л в 4 раза чаще при неблагоприятном исходе, чем при благоприятном.

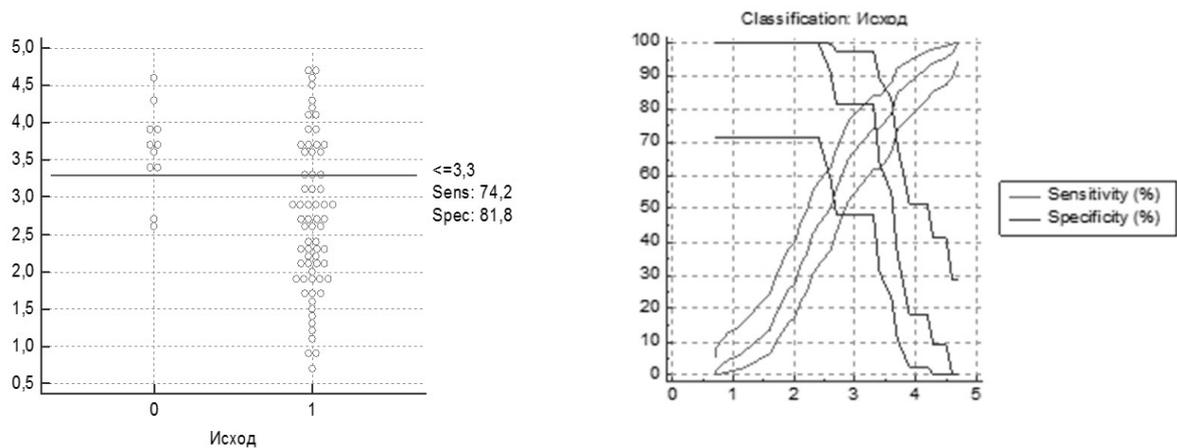


Рисунок 5 – Графическая характеристика точки разделения лактата 3,3 ммоль/л на этапе 1 методом ROC-анализа. Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%)

Оптимальной точкой, в которой наблюдалась 100 % чувствительность, был уровень лактатемии  $\leq 2,4$  ммоль/л, то есть все пациенты с лактатом при поступлении менее 2,4 ммоль/л выжили (рисунок 6). На всех этапах критерием со

100 % специфичностью, исключая возможную постановку ложноположительного исхода, была точка разделения 2,4 ммоль/л, а значение лактата 4,7 ммоль/л и более прогнозировало 100 % вероятность летального исхода.

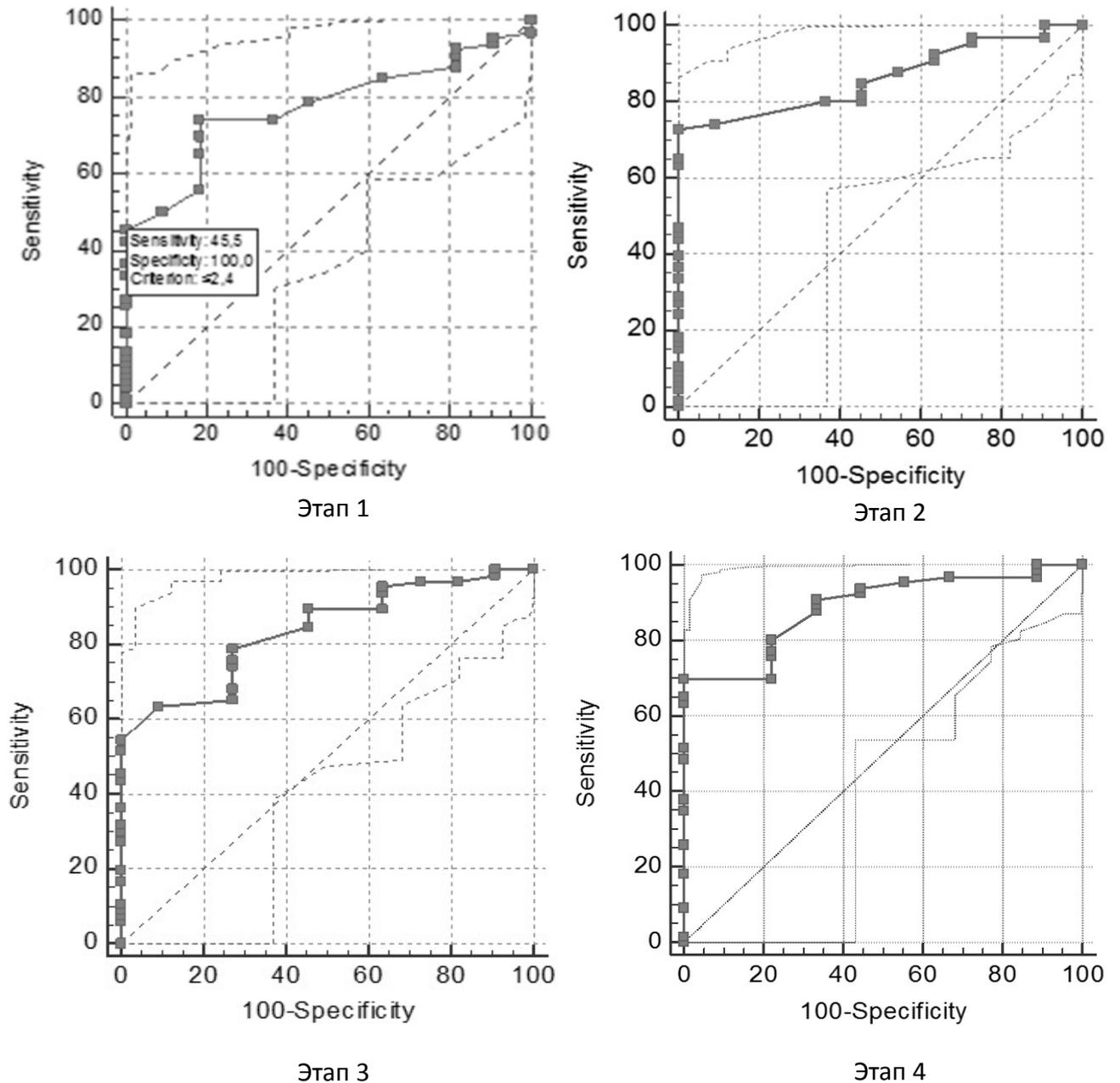


Рисунок 6 – ROC-кривые уровня показателя лактата у новорожденных (N = 77) на этапах исследования. Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%)

На втором и третьем этапах точками отсечения с максимальными +LR были значения лактата  $\leq 3$  ммоль/л (+LR = 8,17) и 2,1 ммоль/л (+LR = 7,0) соответственно. Индекс Йодена сохранил показатель Sp 90,91 % (95 % CI 58,7–99,8 %), но снизил Se от 74,24 % (95 % CI 62–84,2 %) до 63,64 % (95 % CI 50,9–75,1 %). На седьмые сутки баланс показателей был определен в «cut-off»  $\leq 2,3$  ммоль/л: Se 80,3 % (95 % CI 68,7–89,1 %) и Sp 77,8 % (95 % CI 40,0–97,2 %) со снижением +LR до 3,61.

Точка с показателем 100 % чувствительности, исключая постановку ложноотрицательного результата, на всех этапах демонстрировала снижение значений лактатемии от 4,7 ммоль/л до 3,6 ммоль/л с ретенцией на 2 и 3 этапах равной 4,0 ммоль/л.

Показатели, ниже уровня которых прогнозировалась 100 % выживаемость, соответствовали значениям лактата от 2,5 ммоль/л при поступлении до 2,0 ммоль/л на третьих и седьмых сутках. Элевация до 3 ммоль/л соответствовала концу первых суток послеоперационного периода.

Уровень лактата и его динамика являлись неспецифическими маркерами течения патологического процесса и рассматривались как неблагоприятные предикторы исхода, но в комплексе других, более надежных критериев.

*Расход энергии в покое.* По литературным данным показатель REE имел прямую корреляцию с оценкой по шкале РИМ2, с длительностью проведения ИВЛ, с осложнениями ПП, однако, как изолированный предиктор летального исхода не рассматривался в работах. Для выявления зависимости между тяжестью состояния пациентов и динамикой показателя REE на этапах исследования была проведена ранговая корреляция по Спирмену с двумя шкалами ПОН (таблица 42).

Таблица 42 – Корреляционные сопоставления шкал «NEOMOD» и «aSOFA» с уровнем REE на этапах исследования (ранговая корреляция по Спирмену)

Шкала	Этап			
	1 (N = 45)	2 (N = 77)	3 (N = 72)	4 (N = 25)
«NEOMOD»	0,272 (p = 0,071)	0,356 (p = 0,002)	0,300 (p = 0,01)	0,181 (p = 0,387)
«aSOFA»	0,454 (p = 0,002)	0,334 (p = 0,003)	0,247 (p = 0,037)	0,244 (p = 0,002)

Примечание: курсивом в тексте выделены статистически значимые корреляционные коэффициенты ( $p < 0,05$ ).

Достоверная прямая корреляция средней силы отмечена между REE и «aSOFA» на всех этапах, а REE и «NEOMOD» – начиная с этапа 2. Но только в 10 % случаев повышение REE и оценки ПОН полностью совпадали.

ROC-анализ показателя метаболизма продемонстрировал высокие значимые характеристики модели на 1 и 2 этапах исследования (таблица 43). Прогностическая ценность модели на этих этапах объяснялась пребыванием всех новорожденных в однотипном состоянии. Это активация ответных адаптационных механизмов на стресс, независимо от его этиологии. Превентивная седация и обезболивание соответствовали требованиям создания покоя для проведения непрямой калориметрии.

Таблица 43 – Динамическая характеристика ROC-кривой REE на этапах исследования

Этапы	Количество больных (N)	AUC	Стандартная ошибка ( $\sigma$ )	95 % доверительный интервал AUC, (95 % CI)	Уровень значимости (p)
1	45	0,932	0,035	0,862; 0,998	< 0,0001
2	77	0,858	0,044	0,770; 0,946	< 0,0001
3	72	0,748	0,126	0,500; 0,994	< 0,05
4	25	0,846	0,143	0,564; 1,10	< 0,05

При поступлении «cut-off» точка с максимальным индексом Йодена (index  $J = 0,6212$ ) была представлена показателем REE 53 ккал/кг/сутки с Se 100 % (95 % CI 71,5–100 %) и Sp 70,6 % (95 % CI 52,5–84,9 %) (рисунок 7). Отношение правдоподобия (+LR) составило 3,4, то есть показатель REE при поступлении выше 53 ккал/кг/сутки наблюдался в 3,4 раза чаще при неблагоприятном исходе, чем при благоприятном. Эта точка отсечения со 100 % чувствительностью трактовалась как благоприятный для выживаемости уровень. Критерием со 100 % специфичностью, исключая ложноположительный результат, была точка разделения  $\geq 62$  ккал/кг/сутки, как предиктор неблагоприятного исхода.

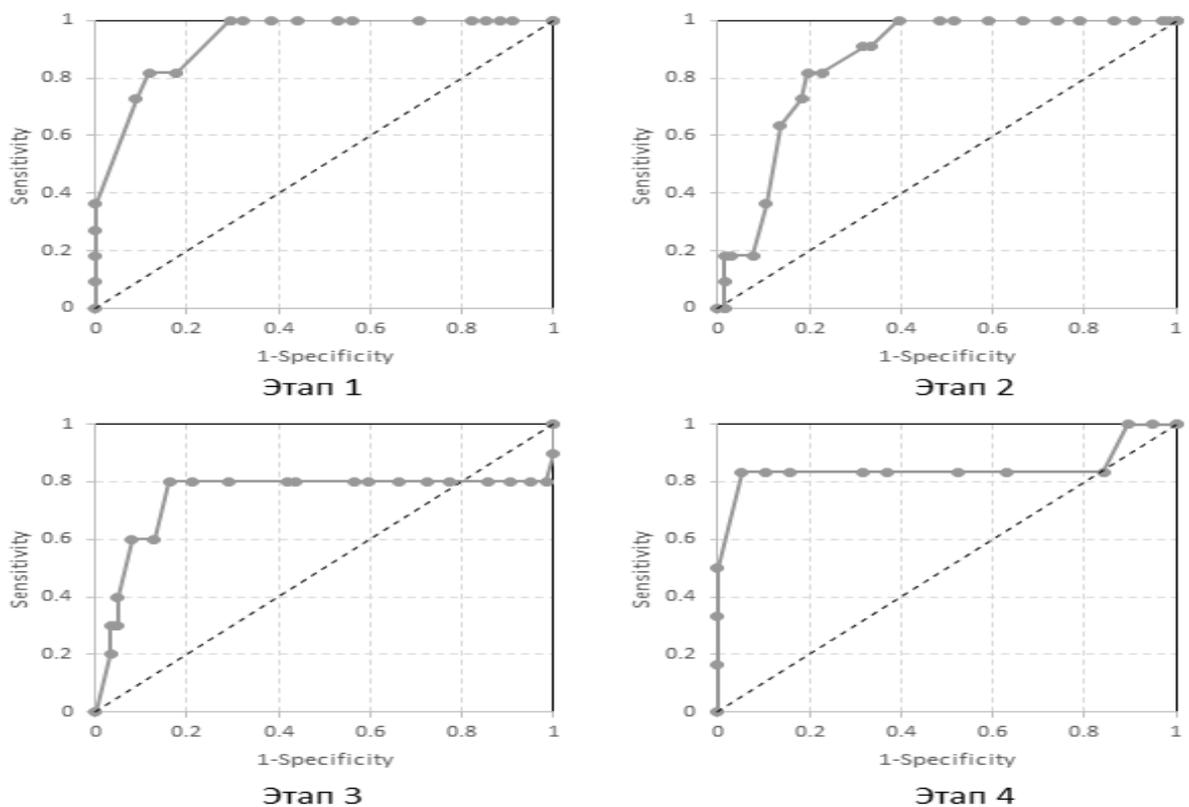


Рисунок 7 – ROC-кривые уровня показателя REE у новорожденных на этапах исследования. Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%)

На втором этапе оптимальная точка отсечения REE 51 ккал/кг/сутки имела схожие характеристики: индекс Йодена 0,6212, Se 81,8 % (95 % CI 48,2–97,7 %) и Sp 80,3 % (95 % CI 68,7–89,1 %). Отношение правдоподобия (+LR) составило 4,15,

то есть показатель REE при поступлении выше 51 ккал/кг/сутки наблюдался в 4 раза чаще при неблагоприятном исходе, чем при благоприятном.

Поиск точки со 100 % чувствительностью выявил уровень REE 34 ккал/кг/сутки, что позволило расценивать состояние гипометаболизма в раннем послеоперационном периоде как благоприятный предиктор исхода. В 99 % случаев REE выше 60 ккал/кг/сутки ассоциировалось с летальным исходом.

На третьем и четвертых этапах точками отсечения с максимальными +LR были значения REE 59 ккал/кг/сутки (+LR = 4,96) и 63 ккал/кг/сутки (+LR = 15,8) соответственно. Оптимальная точка на 3-м этапе имела Se 80 % (95 % CI 44,4–97,5 %) и Sp 83,9 % (95 % CI 72,3–92 %). На седьмые сутки баланс показателей был определен в «cut-off», равной 63 ккал/кг/сутки: Se 83,3 % (95 % CI 35,9–99,6 %) и Sp 94,7 % (95 % CI 74–99,9 %).

## РЕЗЮМЕ

Показатель REE и его вариативность являлись неспецифическими маркерами метаболической недостаточности в рамках критического состояния. Более низкие показатели при поступлении и в раннем послеоперационном периоде расценены как предикторы благоприятного исхода. Элевация уровня REE на 10–15 % от нормы позволила нам считать ответ метаболической активности на стрессовое воздействие неблагоприятным прогностическим критерием.

### **6.1 Модель линейной регрессии для срока выхода на 50 % объема энтерального питания**

Возможность начала энтерального питания является прогностически благоприятным признаком, особенно в хирургической группе больных с абдоминальной патологией, мы проанализировали срок выхода на 50 % объема энтерального питания. Модель множественной линейной регрессии позволила изучить набор независимых переменных, последовательно добавленных в уравнение методом Форварда, от которых линейно зависел выход на объем 50 %

ЭП, оценить значимость параметров и оценить их влияние на отклик (сутки выхода на 50 % ЭП). Результаты множественной линейной регрессии в группе III в таблице 44.

Таблица 44 – Модель множественной линейной регрессии в группе III на этапе 1

Предиктор	Коэффициент, b	Стандартная ошибка коэффициента, ( $\sigma$ )	Достигнутый уровень значимости, (p)
Свободный член	-99,7042	0,3678	0,0024
RQ	108,3373	0,4165	0,0025
Лейкоциты ( $10^9$ /л)	-0,4788	0,0001	0,0001
Темп диуреза (мл/кг/ч)	-4,5445	0,0016	0,0002
$VCO_2$ (мл/кг/мин)	0,7982	0,0466	0,0371
$SaO_2 - SvO_2$ (%)	-0,2359	0,0001	0,0004
$VO_2$ (мл/кг/мин)	3,9662	0,0414	0,0066
«С»-реактивный белок (мг/л)	-0,0011	0,0001	0,0359

В группе 26 новорожденных с НЭК регрессия была выполнена на этапе поступления с последующим построением модели, которая при числе степеней свободы (df) 7,1 дала уровень значимости  $p = 0,0001$ . Линия регрессии полностью согласуется с данными корреляционного анализа: коэффициент  $R^2$  равен 1, то есть данная модель объясняет всю изменчивость соответствующих переменных.

Значимость влияния на возможность обеспечения 50 % объема ЭП оказали срок гестации ( $p = 0,0001$ ) и параметры, характеризующие воспалительный ответ (уровень лейкоцитов ( $p = 0,0001$ ); СРБ ( $p = 0,0359$ ), метаболические показатели (RQ ( $p = 0,0025$ );  $VCO_2$  и  $VO_2$  ( $p = 0,0371$  и  $p = 0,0066$  соответственно), показатели респираторной функции « $SaO_2 - SvO_2$ » ( $p = 0,0004$ ). Воспалительный процесс с дисбалансом метаболического и респираторного статусов у новорожденных с НЭК оказал значимое влияние на сроки выхода на объем 50 % ЭП.

На этапе 3 для этой группы не было возможности рассчитать линейную модель.

В I группе на этапе 1 предикторы модели множественной линейной регрессии представлены в таблице 45.

Таблица 45 – Модель множественной линейной регрессии в группе I на этапе 1

Предиктор	Коэффициент, b	Стандартная ошибка коэффициента, ( $\sigma$ )	Достигнутый уровень значимости, (p)
Свободный член	-1,1682	7,0046	0,8688
Гемоглобин (г/л)	-0,1203	0,0219	0,0000
Лейкоциты ( $10^9$ /л)	0,2426	0,0933	0,0152
Срок гестации (нед.)	1,1122	0,2420	0,0001
Тромбоциты ( $10^9$ /л)	-0,0204	0,0068	0,0058
Давление в мочевом пузыре (мм рт. ст.)	-0,9532	0,2764	0,0019
КОД (мм рт. ст.)	-0,5130	0,2271	0,0325
Лактат (ммоль/л)	1,0123	0,5307	0,0492

Модель при  $df$  7,26 дала достигнутый уровень значимости  $p = 0,0002$ ;  $\sigma = 2,59$  ( $N = 34$ ). Статистическая согласованность модели выражалась в  $R^2 = 0,6417$ ;  $\sigma = 2,5944$ , где изменчивость значений переменной около линии регрессии составила  $(1 - 0,6417) = 0,3583$  от исходной дисперсии, то есть 65 % от исходной изменчивости могли быть объяснены влиянием независимого признака.

На толерантность к расширению объема ЭП оказывали влияние предикторы, характеризующие активность воспалительного ответа (уровни лейкоцитов ( $p = 0,0152$ ); тромбоцитов ( $p = 0,0058$ )); косвенные показатели гемодинамических нарушений: (ДМП ( $p = 0,0019$ ); КОД ( $p = 0,0325$ ); уровень лактата ( $p = 0,0492$ )).

На этапе 3, отличающемся более высокой чувствительностью к предсказанию, выявлены у 33 новорожденных независимые маркеры, которые в линейной регрессии при числе степеней свободы 25,7 продемонстрировали уровень значимости  $p = 0,00001$ . Модель регрессии, в сравнении с группой НЭК, так же включает большое количество регрессоров, что делало эту модель громоздкой и неприемлемой в использовании, не смотря на высокий уровень

согласованности и коэффициент детерминации  $R^2 = 0,6417$ ;  $\sigma = 0,3954$ .

В группе II модель линейной регрессии отличалась самым высоким уровнем предсказательности по результативной разнице сроков. На этапе 1 (таблица 46) значимое независимое влияние на возможность расширения энтеральной нагрузки оказали срок гестации ( $p = 0,0027$ ) и показатели респираторной системы « $SaO_2 - SvO_2$ » ( $p = 0,0039$ ), гомеостаза ( $aHCO_3$  ( $p = 0,0011$ );  $T$  тела  $^{\circ}C$  ( $p = 0,0061$ )), тяжести ПОН (оценка по шкале «NEOMOD» ( $p = 0,0068$ ); уровень тромбоцитов ( $p = 0,0019$ ). Модель при числе степеней свободы ( $df = 7,1$ ) дала уровень значимости  $p = 0,001$ ,  $\sigma = 0,0082$ . Коэффициент детерминации  $R^2$  равен 1 и в 100 % случаев объяснял связь срока выхода на объем 50 % ЭП с независимыми переменными.

Таблица 46 – Модель множественной линейной регрессии в группе II на этапе 1

Предиктор	Коэффициент, b	Стандартная ошибка коэффициента, ( $\sigma$ )	Достигнутый уровень значимости, (p)
Свободный член	299,0076	1,5203	0,0032
$aHCO_3$ (моль/л)	-3,1721	0,0055	0,0011
$T$ тела ( $^{\circ}C$ )	-3,0039	0,0289	0,0061
$SaO_2 - SvO_2$ (%)	0,2528	0,0016	0,0039
$Tr$ ( $10^9$ /л)	0,0289	0,0001	0,0019
срок гестации (нед.)	-3,0487	0,0127	0,0027
«NEOMOD» (баллы)	-4,1744	0,0443	0,0068
«С»-реактивный белок (мг/л)	-0,0349	0,0006	0,0113

К 3-му этапу предсказательная способность уравнения сохранена:  $df$  7,1;  $\sigma = 0,0018$  дали уровень значимости  $p = 0,0002$  (таблица 47). Значимость влияния на возможность обеспечения 50 % объема ЭП оказали показатели, характеризующие воспалительный ответ (уровень СРБ ( $p = 0,0003$ )), метаболические показатели (RQ ( $p = 0,0002$ );  $aHCO_3$  ( $p = 0,0003$ ); уровень лактата ( $p = 0,0005$ )) косвенные гемодинамические параметры: (САД ( $p = 0,0049$ ); ДМП

( $p = 0,0002$ ).

Таблица 47 – Модель множественной линейной регрессии в группе II на этапе 3

Предиктор	Коэффициент, b	Стандартная ошибка коэффициента, ( $\sigma$ )	Достигнутый уровень значимости, (p)
Свободный член	237,343	0,0697	0,0002
«С»-реактивный белок (мг/л)	0,1981	0,0001	0,0003
$\text{aHCO}_3$ (моль/л)	-1,1900	0,0006	0,0003
RQ	-263,9871	0,0779	0,0002
Давление в мочевом пузыре (мм рт. ст.)	-1,2262	0,0004	0,0002
$\text{pO}_2$ (мм рт. ст.)	0,5644	0,0003	0,0004
Лактат (моль/л)	2,5264	0,0018	0,0005
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	0,0216	0,0002	0,0049

На основе модели множественной линейной регрессии у новорожденных с абдоминальной патологией во всех группах было продемонстрировано значимое влияние на достижение 50 % объема ЭП параметров респираторного статуса ( $\text{VCO}_2$ ,  $\text{VO}_2$ ,  $\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ ), гемодинамики (САД, КОД, ВБД) и маркеров воспалительного ответа (лейкоциты, «С»-реактивный белок), которые не были нозологически детерминированы.

## ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовательской работе новорожденные группы I (ВПР тонкого кишечника) и II (ВПР передней брюшной стенки) ( $n = 47$ ) были отнесены к категории новорожденных с врожденными пороками развития. Для двух групп было характерно отсутствие критических показателей массы тела при рождении (менее 1 500 г): группы I – медиана  $M_0$  2763 г [min 1 560 г; max 3 910 г] и второй II медиана  $M_0$  – 2 760 г [min 2 400 г; max 3 200 г], отсутствие показателя 28-дневной летальности. Динамика регистрируемых показателей на этапах исследования: гематологических, биохимических, гемодинамических и метаболических значимо не отличалась. Основными отличительными признаками были: сроки поступления в стационар (для группы I сроки представлены от 1 до 7 суток жизни, для группы II это первые 2 часа после рождения) и динамика внутрибрюшного давления в послеоперационном периоде, что объяснялось характером патологии и объемом хирургического лечения. В равном соотношении хирургическое лечение было выполнено в экстренном и срочном порядке. Тяжесть состояния новорожденных и наступление неблагоприятного исхода в группе I определялись сопутствующей соматической патологией: в 7 % случаев доминированием сердечной недостаточности на фоне ВПС, в равном процентном соотношении (11 %) неврологическими нарушениями, как следствие, ВЖК и дыхательной недостаточностью на фоне ОРДС, пневмонии. Характеристика групп I и II соответствовала показателям, представленным в работах Мельниковой Н. И. (2007), Карповой И. Ю. (2010), Киреева С. С. (2013), Саввиной В.А. (2013) [41; 42; 68; 80].

Основным значимым отличительным параметром группы III был показатель массы тела при рождении: 53 % новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, в том числе 37 % новорожденные с ЭНМТ. С литературными данными полностью согласуется теснота связи между летальностью и  $M_0 \leq 1\,500$  г ( $\chi^2 = 9,85$ ; OR = 21,67;  $p = 0,017$ ), однако, в нашей работе OR превышал в 4–5 раз соответствующий показатель в работах Дамирова О. Н. (2015), Товкань Е. Н. (2015) и показатель

атрибутивного риска (59,4 %) был значительно выше. Вероятно, это объяснялось доминированием в структуре больных с массой тела менее 1 000 г и сроком гестации менее 28 недель. Возможностями метода бинарной логистической регрессии была доказана значимость независимого предиктора (срок гестации) в отношении исхода: при увеличении срока гестации на 1 неделю увеличивались шансы на выживание в 1,5 раза ( $b = 0,4341$ ,  $OR = 1,5435$ ,  $p = 0,0456$ ).

С целью уменьшения влияния фактора глубокой недоношенности на исход и выявления других отличительных особенностей в данной группе, было проведено перераспределение по критерию  $M_0 \leq$  и  $> 1\,500$  г. Две подгруппы значимо отличались по двум показателям. Во-первых, это срок поступления в стационар: для глубоконедоношенных детей медиана составила 7 сутки жизни [min 2 сутки; max 17 сутки], а для новорожденных  $M_0 > 1\,500$  г: 5 сутки жизни [min 2 сутки; max 10 сутки],  $p = 0,030$ , что полностью согласуется с полученными данными других исследований о развитии НЭЖ у новорожденных с критической массой тела на 2–3 неделю жизни [136; 162; 168]. Вторым отличительным критерием был метаболический статус: превышение нормального расхода энергии у глубоконедоношенных детей составило от 20 до 30 % на этапах исследования ( $p < 0,05$ ), что подтверждало данные о более высоком уровне катаболизма у недоношенных детей.

Повышенный энергетический обмен сопровождался закономерными изменениями в кислородном статусе: значения  $Me\ VO_2$ , полученного методом непрямой калориметрии, составило 9 мл/кг/мин [min 7,8; max 11,5], в сравнении с более доношенными детьми –  $Me\ VO_2$  7,7 мл/кг/мин [min 6,5; max 8,9]. Дисбаланс в системе доставка/потребление  $O_2$  выражался нахождением коэффициента экстракции  $O_2$  в интервале критических значений (от 0,45 до 0,5) и потребностью в высоком  $FiO_2$  для поддержания оптимального  $SpO_2$  и  $SvO_2$ , с дальнейшим снижением на последующих этапах исследования. Вероятнее всего, эти изменения были связаны с прогрессированием дыхательной недостаточности в комплексе синдрома ПОН, усугубившегося вынужденным этапом транспортировки этих детей в профильный стационар [66].

Неблагоприятное сочетание продолжительности вазоактивной поддержки, напряжения гуморального профиля, пролонгированного состояния гиперметаболизма определило значимо высокий уровень лактата в плазме крови (в подгруппе выживших от максимальных значений на этапе 1–4,1 ммоль/л до максимальных значений на этапе 4–2,75 ммоль/л, в подгруппе умерших от 4,6 ммоль/л до 5,1 ммоль/л на соответствующих этапах). Прогностическая ценность гиперлактатемии представлена множеством работ (Снисарь В. И., 2015; Пшениснов К. В., 2016; Kumar R., 2016), однако границы критических значений лактата у новорожденных отсутствуют. В нашем исследовании доказано значимое отличие показателей гиперлактатемии у новорожденных с экстремально низкой массой тела 3,6 ммоль/л на этапе поступления [min 2,1; max 4,6] ( $p = 0,010$ ) с последующим снижением на этапах, но с сохранением значимой разницы с более зрелыми детьми (на этапе 2,  $p = 0,000$ , на этапе 3,  $p = 0,000$ , на этапе 4,  $p = 0,020$ ). Критические интервалы согласуются с современными данными, представленными в последней публикации [105].

Придерживаясь концепции Г. Селье, мы расценивали НЭЖ, как стадию декомпенсации длительного стресса внеутробной жизни с истощением адаптационных резервов, проявляющуюся пролонгированным патологическим состоянием кишечника, вызванным кардиоваскулярной нестабильностью с последующим развитием ишемически-перфузионных нарушений [64; 114; 163]. Свойственное глубоконедоношенным новорожденным состояние гиперметаболической реакции в виде повышенного расхода энергии на фоне гемодинамических и респираторных нарушений было расценено как декомпенсация механизма адаптационного постнатального периода.

Таким образом, явное влияние показателя  $M_0$  на исход, позволило всех новорожденных ( $n = 77$ ) разделить относительно биномиального критерия «28-дневной летальности»: благоприятный исход  $N = 66$  (85,71 %), неблагоприятный исход  $N = 11$  (14,29 %) и провести анализ факторов риска, определяющих наступления неблагоприятного исхода в хирургической группе с абдоминальной патологией. Возможностями ROC-анализа доказана высокая

прогностическая способность показателя  $M_0$ : (AUC 0,944;  $\sigma = 0,042$ ; 95 % CI 0,866–0,983;  $p < 0,0001$ ). Учитывая неудовлетворительную динамику показателей в нашем исследовании в зависимости от разделения по общепринятой в литературе критической точке  $M_0 \leq$  и  $> 1\,500$  г [64; 239] и более низкие значения AUC  $M_0$  от 0,8 до 0,9 в доступных публикациях [79], была найдена критическая точка  $M_0 > 1\,240$  г с максимальным индексом Йодена 0,8485, (Se) 93,94 % (95 % CI 85,2–98,3 %); (Sp) 90,91 % (95 % CI 58,7–99,8 %); (+LR) 10,33; (–PV) 99,3 % (95 % CI 93–100 %). Показатель массы тела менее 1 000 г в хирургической группе демонстрировал наступление летального исхода после оперативного вмешательства в 90–100 % случаев, что подтверждает данные работ [123; 162]. У новорожденных с массой тела более 2 400 г летальный исход не был ассоциирован с наличием хирургической патологии и хирургическим вмешательством.

В настоящее время лидирующим фактором риска наступления летального исхода признается прогрессирование ПОН [8; 22; 117]. Для оценки тяжести состояния при поступлении и динамической объективизации параметров органических нарушений в группах были использованы шкалы: универсальная «NEOMOD» [103; 165]. Корреляционный анализ двух шкал выявил прямую, сильную, значимую корреляционную связь на всех этапах исследования (на первом этапе  $r = 0,798$ ,  $p = 0,000$ , на втором этапе  $r = 0,719$ ,  $p = 0,000$ , на третьем этапе  $r = 0,755$ ,  $p = 0,000$ , на четвертом этапе  $r = 0,784$ ,  $p = 0,000$ ). Валидность двух шкал доказана возможностями метода ROC-анализа. Площади под ROC-кривыми (от 0,9 до 0,99) демонстрировали силу моделей с высокой дискриминационной способностью, а наличие наименьшей разницей по площадям перекрытия ROC-графика на 2-м и 4-м этапах 0,01 ( $p = 0,971$ ) и 0,014 ( $p = 0,339$ ), соответственно, относится к первым суткам послеоперационного периода, как к наиболее тяжелому этапу в развитии ПОН. При доказанной валидности «NEOMOD», шкала «aSOFA» имела большую AUC на этапах исследования с более узким 95 % CI и меньшей  $\sigma$ . Критической точкой баланса на первых двух этапах исследования была оценка «aSOFA» 12 баллов, на последующих двух этапах 13 баллов. На всех этапах оценка по шкале менее 10 баллов определяла 100 % выживаемость в

группе, а точка разделения 16 баллов и более прогнозировала 100 % вероятность летального исхода.

Для «NEOMOD» представленная в литературе [7] критическая точка 9 баллов ассоциируется с абсолютно неблагоприятным прогнозом (летальность 100 %). В нашем исследовании для шкалы «NEOMOD» оказались полезными прогностические точки разделения 6 баллов на первом этапе и 5 баллов на последующих трех этапах исследования, с возрастанием +LR от 3 до 9, с -PV от 98,4 % до 99,8 %, что согласовалось с данными авторов о прогностической ценности значения шкалы 5 и более баллов [4; 38]. Однако, в ряде исследований были обозначены высокая чувствительность шкалы в отношении предсказания летального исхода, но низкая специфичность, и, как результат этого, переоценивание вероятности летального исхода. Данная работа продемонстрировала оптимальный баланс прогноза в точке с максимальным индексом Йодена. Оценка динамики ПОН является полезным диагностическим и прогностическим инструментом в терапии критических состояний с равноправным использованием одной из двух шкал: «NEOMOD» или «aSOFA» в зависимости от возможности контроля параметров кислотно-основного состава в лечебной организации.

Во многих литературных источниках освещены результаты корреляционного анализа отдельных неспецифических прогностических маркеров с объективными шкалами ПОН, риска летального исхода. В нашей работе интерес представляла теснота связи балльных оценок с такими показателями, как лактат и расход энергии в покое.

REE и формальная оценка отражают динамику процесса, но дают прямых совпадений 10 %. Эффективность высокого прогнозирования исхода показателя REE на этапе поступления в стационар и первых суток послеоперационного периода доказана ROC-анализом: на 1-м этапе ( $AUC = 0,932$ ,  $p < 0,0001$ ) и 2-м этапе ( $AUC = 0,858$ ,  $p < 0,0001$ ). Возрастание показателя REE более 53 ккал/кг/сутки было расценено как фактор риска наступления неблагоприятного исхода. В 100 % случаев летальный исход ассоциировался с REE на этапе поступления  $\geq 62$  ккал/кг/сутки. Гипометаболический ответ у новорожденных с

хирургической патологией ассоциировался с благоприятным прогнозом. Работы, доказывающие прогностическую способность показателя REE, нам не встретились. В доступных публикациях имеются противоречивые данные о характере послеоперационного метаболизма у новорожденных в критических состояниях. Абсолютно разнонаправленная динамика представлена у новорожденных в раннем послеоперационном периоде, где хирургический стресс определяет повышение REE на 15–20 % от исходных значений [211; 223], отсутствие значимой разницы расхода энергии в контрольной и хирургической группе демонстрируют другие авторы [146], а Facchinetti F. (1982), Chwals W. J. (1995) считают фактором, определяющим снижение REE, сутки жизни (до 48 часов), а не саму хирургическую травму. Более однозначно сформировано представление о характере метаболической реакции у новорожденных с септическим процессом, где преобладает гиперкатаболическая направленность реакций с повышенным расходом энергии до 50 % [197]. Наши данные на этапе раннего послеоперационного периода показали, что состояние эуметаболизма или гипометаболизма являются прогностически благоприятными факторами: при превышении REE 51 ккал/кг/сутки Se 81,8 % (95 % CI 48,2–97,7 %) и Sp 80,3 % (95 % CI 68,7–89,1 %) наступление летального исхода отмечено в 4 раза чаще. Ответ метаболической активности на стрессовое воздействие в виде элевации уровня REE на 10–15 % от нормы расценен как неблагоприятный прогностический критерий. Однако вариативность и неспецифичность показателя REE не позволяет его относить к абсолютным независимым показателям прогноза. Результатом нашего исследования явилась конкретизация благоприятного интервала REE у новорожденных в критическом состоянии (от 34 до 51 ккал/кг/сутки) в раннем послеоперационном периоде. Данное отличие от результатов работы Касымова В. А. (2012 г.), где длительное снижение расхода энергии в покое менее 50 % от основного обмена в течение 48 часов расценивалось как маркер риска смерти, вероятно, объяснялось глубиной седации (в работе Касымова В. А. не учтена). Кроме того, в сравниваемой работе, были выделены два этапа, что полностью не отражало течение послеоперационного

периода. Таким образом, наши результаты дополняют сравнимое исследование и уточняют ранее полученные данные.

Общеизвестно, что в условиях гипоксии и интенсификации анаэробного гликолиза, сопровождающегося накоплением молочной кислоты, снижается утилизация глюкозы тканями. Нами подтверждено сочетание увеличенной концентрации лактата со снижением потребления кислорода и выявлена умеренная обратная корреляционная связь между этими показателями ( $r = 0,616$ ). Показатель лактата плазмы крови не входит в оценочные шкалы по причине своей неспецифичности и вариабельности в периоде новорожденности [86; 158; 166; 224]. Уровень лактата плазмы выше 2,5 ммоль/л к исходу первых суток послеоперационного периода у новорождённых являлся неблагоприятным предиктором течения послеоперационного периода и требовал индивидуальной коррекции программы интенсивной терапии. Гиперлактатемия более 4,7 ммоль/л у новорождённых была оценена как абсолютно прогностически неблагоприятный признак при отсутствии его положительной динамики в течение первой недели послеоперационного периода. Данные не противоречат результатам других исследований [76; 105].

В хирургии новорожденных целевым показателем интенсивной терапии является перевод больного на энтеральное питание после достижения положительной динамики гастроинтестинальной недостаточности, послеоперационного пареза кишечника и желудка. Для прогнозирования достижения объема 50 % энтерального питания для каждой нозологической группы была разработана математическая модель с учетом технических возможностей оснащения отделений реанимации и интенсивной терапии. На основе модели множественной линейной регрессии с высокой согласующей способностью (коэффициент детерминации  $R^2 = 1$ ), у новорожденных с хирургической патологией во всех группах было продемонстрировано значимое влияние на время достижения 50 % объема ЭП параметров респираторного статуса ( $VCO_2$ ,  $VO_2$ , « $SaO_2 - SvO_2$ »,  $pO_2$ ), гемодинамики (САД, КОД, ВБД) и маркеров воспалительного ответа (лейкоциты, «С»-реактивный белок), которые не

были нозологически детерминированы, а расценивались как маркеры критического состояния. В результате предложены формулы, позволяющие прогнозировать срок выхода на 50 % ЭП, то есть определять скорость нарастания суточных объемов после начала трофического питания, с учетом характера хирургической патологии:

- у больных с кишечной непроходимости с учетом данных при поступлении:

$$y = -1,162 + 0,12 \times \text{Hb} + 0,243 \times \text{Le} + 1,112 \times \text{СГ} - 0,02 \times \text{Tr} - 0,953 \times \text{ДПМ} - 0,513 \times \text{КОД} + 1,012 \times \text{лактат}, \quad (10)$$

где  $y$  – сутки выхода на 50 % ЭП,

-1,162 – база,

Hb – гемоглобин,

Le – лейкоциты ( $10^9/\text{л}$ ),

СГ – срок гестации (нед.),

Tr – тромбоциты ( $10^9/\text{л}$ ),

ДПМ – давление в мочевом пузыре (мм рт. ст.),

КОД – коллоидно-осмотическое давление (мм рт. ст.),

лактат (ммоль/л);

- у больных с ВПР передней брюшной стенки с использованием данных при поступлении:

$$y = 299,008 - 3,1721 \times \text{aHCO}_3 - 3,004 \times \text{T тела} + 0,253 \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) + 0,029 \times \text{Tr} - 3,049 \times \text{СГ} - 4,174 \times \text{«NEOMOD»} - 0,035 \times \text{СРБ}, \quad (11)$$

где  $y$  – сутки выхода на 50 % ЭП,

299,008 – база,

aHCO<sub>3</sub> – актуальный бикарбонат (ммоль/л),

T тела (°C),

«SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>» – разница сатурации артериальной и венозной крови (%),

Tr – тромбоциты ( $10^9/\text{л}$ ),

СГ – срок гестации (нед.),

«NEOMOD» (баллы),

СРБ – «С»-реактивный белок (мг/л);

- и с учетом полученных результатов на третьи сутки послеоперационного лечения:

$$y = 237,343 + 0,198 \times \text{СРБ} - 1,19 \times \text{aHCO}_3 - 263,987 \times \text{RQ} - 1,226 \times \text{ДМП} + 0,564 \times \text{pO}_2 + 3,966 \times \text{лактат} + 0,022 \times \text{САД}, \quad (12)$$

где  $y$  – сутки выхода на 50 % ЭП,

237,343 – база,

СРБ – «С»-реактивный белок (мг/л),

aHCO<sub>3</sub>– актуальный бикарбонат (ммоль/л),

RQ – дыхательный коэффициент,

ДМП – давление в мочевом пузыре (мм рт. ст.),

pO<sub>2</sub> – напряжение кислорода в венозной крови (мм рт. ст.),

лактат (ммоль/л),

САД – среднее артериальное давление (мм рт. ст.);

- у больных с некротизирующим энтероколитом при поступлении:

$$y = -99,7 + 108,337 \times \text{RQ} - 0,479 \times \text{Le} - 4,545 \times \text{диурез} + 0,798 \times \text{VCO}_2 - 0,236 \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) = 3,966 \times \text{VO}_2 - 0,001 \times \text{СРБ}, \quad (13)$$

где  $y$  – сутки выхода на 50 % ЭП,

-99,7 – база,

RQ – дыхательный коэффициент,

Le – Лейкоциты (10<sup>9</sup>/л),

Диурез – темп диуреза (мл/кг/ч),

VCO<sub>2</sub> – продукция CO<sub>2</sub> (мл/кг/мин),

«SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>» – разница сатурации артериальной и венозной крови ( %),

VO<sub>2</sub> – потребление O<sub>2</sub> (мл/кг/мин),

СРБ – «С»-реактивный белок (мг/л).

Поскольку в нашей работе доказано, что послеоперационный гиперметаболизм является надежным предиктором неблагоприятного исхода, наиболее практически важным результатом работы, мы считаем возможность научно-обоснованного поиска мер противодействия этому феномену (регуляция глубины седации, снижение основного обмена). С этой целью могут быть использованы адьюванты опиоидных анальгетиков (нефопам), нейроплегические препараты (хлорпромазин, магнесии сульфат), агонисты  $\alpha_2$  адренорецепторов за гематоэнцефалическим барьером (дексмедетомедин, клонидин).

## ВЫВОДЫ

1. Основным независимым параметром, определяющим значимые отличия в энергетическом обмене и кислородном статусе, является только показатель массы тела при рождении.

2. Операционная травма не повышает расход энергии в покое у новорожденных с хирургической патологией. Развитие состояния гипо- и эуметаболизма в раннем послеоперационном периоде является защитной адаптивной реакцией новорожденных. Развитие гиперметаболического ответа с повышением расхода энергии на 10–15 % от нормальных показателей REE у новорожденных в критическом состоянии является проявлением декомпенсации постнатального адаптационного периода и ассоциируется с повышением риска смерти.

3. Прогностическая способность шкал универсальной «NEOMOD» и исследуемой «aSOFA» одинаково высока. Шкалы обладают высокой валидностью для динамической оценки состояния, однако «aSOFA» более доступна в применении, поскольку не требует определения «BE».

4. Патогномонически значимым независимым фактором риска, определяющим исход хирургии новорожденных, является масса тела при рождении. Критическим показателем массы тела при рождении является масса менее 1 250 г. Этот показатель обладает высокой предсказательной ценностью в структуре математических моделей ROC-анализа, логистической регрессии.

5. Показатель лактатемии является неспецифическим маркером течения патологического процесса, что определяет значимость не абсолютных значений его, а динамической оценки. Прогнозирует неблагоприятный исход концентрация лактата более 2,5 ммоль/л к исходу первых суток послеоперационного периода и более 4,7 ммоль/л в течение недели (Se 100 %, Sp 0 %).

6. Возможности математической модели с целевым показателем срока выхода на объем 50 % энтерального питания позволяют прогнозировать темп повышения суточных объемов ЭП с начала трофического питания в

послеоперационном периоде у новорожденных с различной хирургической патологией.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Патогенетически обоснованным является использование возможностей метода непрямой калориметрии в интенсивной терапии у новорожденных с хирургической патологией.

2. Целесообразно включать в объем интенсивной терапии критических состояний у новорожденных динамическую оценку ПОН с использованием одной из двух равноправных шкал с доказанной валидностью («NEOMOD» и «aSOFA») в зависимости от возможности контроля параметров кислотно-основного состава в лечебной организации.

3. Оптимальным способом контроля респираторных и гемодинамических нарушений является динамическая оценка концентрации лактата плазмы у новорожденных в критическом состоянии, снижение показателя требуется с концентрации 2,5 ммоль/л в течение первых суток послеоперационного периода, при значениях выше 4,7 ммоль/л требуется проведение индивидуальной интенсивной терапии.

4. В особо сложных случаях для прогнозирования сроков достижения объема 50 % энтерального питания рекомендовано использовать математическую формулу, учитывающую технические возможности оснащения отделений реанимации и интенсивной терапии:

- у больных с кишечной непроходимости с учетом данных при поступлении:

$$y = -1,162 + 0,12 \times \text{Hb} + 0,243 \times \text{Le} + 1,112 \times \text{СГ} - 0,02 \times \text{Tr} - 0,953 \times \text{ДПМ} - 0,513 \times \text{КОД} + 1,012 \times \text{лактат}, \quad (10)$$

где  $y$  – сутки выхода на 50 % ЭП,

-1,162 – база,

Hb – гемоглобин,

Le – лейкоциты ( $10^9/\text{л}$ ),

СГ – срок гестации (нед.),

Tr – тромбоциты ( $10^9/\text{л}$ ),

ДМП – давление в мочевом пузыре (мм рт. ст.),

КОД – коллоидно-осмотическое давление (мм рт. ст.),

лактат (ммоль/л);

- у больных с ВПР передней брюшной стенки с использованием данных при поступлении:

$$y = 299,008 - 3,1721 \times \text{aHCO}_3 - 3,004 \times T \text{ тела} + 0,253 \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) + 0,029 \times \text{Tr} - 3,049 \times \text{СГ} - 4,174 \times \text{«NEOMOD»} - 0,035 \times \text{СРБ}, \quad (11)$$

где  $y$  – сутки выхода на 50 % ЭП,

299,008 – база,

aHCO<sub>3</sub>– актуальный бикарбонат (ммоль/л),

T тела ( $^{\circ}\text{C}$ ),

«SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>» – разница сатурации артериальной и венозной крови (%),

Tr – тромбоциты ( $10^9/\text{л}$ ),

СГ – срок гестации (нед.),

«NEOMOD» (баллы),

СРБ – «С»–реактивный белок (мг/л);

- и с учетом полученных результатов на третьи сутки послеоперационного лечения:

$$y = 237,343 + 0,198 \times \text{СРБ} - 1,19 \times \text{aHCO}_3 - 263,987 \times \text{RQ} - 1,226 \times \text{ДМП} + 0,564 \times \text{pO}_2 + 3,966 \times \text{лактат} + 0,022 \times \text{САД}, \quad (12)$$

где  $y$  – сутки выхода на 50 % ЭП,

237,343 – база,

СРБ – «С»–реактивный белок (мг/л),

aHCO<sub>3</sub>– актуальный бикарбонат (ммоль/л),

RQ – дыхательный коэффициент,

ДМП – давление в мочевом пузыре (мм рт. ст.),

$pO_2$  – напряжение кислорода в венозной крови (мм рт. ст.),

лактат (ммоль/л),

САД – среднее артериальное давление (мм рт. ст.);

у больных с некротизирующим энтероколитом при поступлении:

$$y = -99,7 + 108,337 \times RQ - 0,479 \times Le - 4,545 \times \text{диурез} + 0,798 \times VCO_2 - 0,236 \times (SaO_2 - SvO_2) = 3,966 \times VO_2 - 0,001 \times \text{СРБ}, \quad (13)$$

где  $y$  – сутки выхода на 50 % ЭП,

$-99,7$  – база,

$RQ$  – дыхательный коэффициент,

$Le$  – Лейкоциты ( $10^9$ /л),

Диурез – темп диуреза (мл/кг/ч),

$VCO_2$  – продукция  $CO_2$  (мл/кг/мин),

« $SaO_2 - SvO_2$ » – разница сатурации артериальной и венозной крови ( %),

$VO_2$  – потребление  $O_2$  (мл/кг/мин),

СРБ – «С»-реактивный белок (мг/л).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АПД	абдоминальное перфузионное давление
БЛД	бронхолегочная дисплазия
ВАП	вазоактивная поддержка
ВБД	внутрибрюшное давление
ВЕ	дефицита оснований
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПР	врожденный порок развития
ГЗФАП	гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
ГИН	гастроинтестинальная недостаточность
ДМП	давление в мочевом пузыре
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИТ	интенсивная терапия
КОС	кислотно-основное состояние
НК	непрямая колориметрия
НМТ	низкая масса тела
НЭК	некротизирующий энтероколит
O <sub>2</sub>	кислород
ОАП	открытый артериальный проток
ОИ	индекса оксигенации
ОНМТ	очень низкая масса тела
ООО	открытое овальное окно
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПДКВ	положительное давление в конце выдоха
ПОН	полиорганная недостаточность
ПП	парентеральное питание
ПЭА	продленная эпидуральная анальгезия

РДС	респираторный дистресс синдром
pH	водородного показателя
САД	среднее артериальное давление
ЭНМТ	экстремально низкая масса тела
ЭП	энтеральное питание
«cut-off» point	точка отсечения
95 % CI – 95 % Confidence Interval	95 % доверительный интервал
ASA – The American Society of Anesthesiologists	Американское общество анестезиологов
aSOFA – The adaptive Sequential Organ Failure Assessment	Адаптированная последовательная оценка полиорганной недостаточности
AUC – Area Under Curve	площадь под ROC-кривой
BEE Basal Energy Expenditure	базальный расход энергии
CPAP – Constant Positive Airway Pressure	постоянное положительное давление в дыхательных путях
CRIB – Clinical Risk Index for Baby	индекс клинического риска для детей раннего возраста
EtCO <sub>2</sub>	концентрация CO <sub>2</sub> (%) в конце выдоха
EtO <sub>2</sub>	концентрация O <sub>2</sub> в конце выдоха
Exp	экспонента
FAO – Food and Agriculture Organization	продовольственная и сельскохозяйственная организация
FiCO <sub>2</sub>	концентрация CO <sub>2</sub> на выдохе
Logit	логистическая регрессия
M <sub>0</sub>	масса тела при рождении
MODS – Multiple Organ Dysfunction Score	шкала оценки полиорганной дисфункции

NEOMOD – The Neonatal Multiple Organ Dysfunction	неонатальная шкала полиорганной дисфункции
OR – Odds Ratio	отношение шансов
PIM II – Pediatric Index of Mortality II	индекс предсказания смертности 2
PRISM – The Pediatric Risk of Mortality	педиатрическая оценка риска летальности
PSI – Physiologic Stability Index	индекс физиологической стабильности
REE – Resting Energy Expenditure	расход энергии в покое
RQ – Respiratory Quotient	дыхательный коэффициент
SaO <sub>2</sub>	насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
«SaO <sub>2</sub> – SvO <sub>2</sub> »	разница сатурации артериальной и венозной крови (%)
Se – Sensitivity	чувствительность
SIRS – Systemic inflammatory response syndrome	синдром системной воспалительной реакции
SNAP – Score for Neonatal Acute Physiology	шкала острого состояния новорожденного
SNAPPE II – Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension	Перинатальная шкала острого состояния новорожденного II
Sp – Specificity	специфичность
SvO <sub>2</sub>	венозная сатурация (насыщение) венозной крови кислородом
VCO <sub>2</sub>	продукция CO <sub>2</sub>
VO <sub>2</sub>	потребление O <sub>2</sub>

WHO – World Health  
Organization, WHO

$\sigma$

$CaO_2 - CvO_2$

$CO_2$

ВОЗ Всемирная организация здравоохранения

стандартная ошибка

артерио-венозной разницы по содержанию  
кислорода

углекислый газ

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агавелян, Э. Г. Анестезия новорожденных / Э. Г. Агавелян, Л. Е. Цыпин // в кн. : Детская анестезиология и реаниматология / под ред. В. А. Михельсона, В. А. Гребенникова. – 2011. – [www.med.sar.ru](http://www.med.sar.ru) 03\_04.pdf (дата обращения 01.05.17)
2. Адамкин, Д. Х. Стратегия питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении / под редакцией проф. Е. Н. Байбарина ; пер. с англ. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 176 с.
3. Аксёнов, А. Н. Ранняя постнатальная адаптация новорождённых : дис. ... канд. мед. наук / Анатолий Николаевич Аксенов – М., 1986. – 220 с.
4. Александрович, Ю. С. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорожденных / Ю. С. Александрович, Е. В. Паршин, К. В. Пшениснов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9. – № 4. – С. 36–42.
5. Александрович, Ю. С. Анестезия в педиатрии / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. И. Гордеев. – СПб : ЭЛБИ-СПб, 2013. – 160 с.
6. Александрович, Ю. С. Интенсивная терапия критических состояний у детей : пособие для врачей / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. И. Гордеев. – СПб : Издательство Н-Л, 2014. – 975 с.
7. Александрович, Ю. С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний : Справочник / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев. – СПб. : Питер, 2010. – 248 с.
8. Александрович, Ю. С. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных / Ю. С. Александрович, Б. К. Нурмагамбетова, К. В. Пшениснов // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С. 11–14
9. Андреев, В. В. Факторы, определяющие исход межгоспитальной транспортировки новорожденных в критическом состоянии : дис. ... к-та мед. наук : 14.01.20 / Андреев Вадим Владимирович – СПб., 2012. – 121 с.
10. Ашкрафт, К. У. Детская хирургия : в 3 т. Т. 1 / К. У. Ашкрафт,

Т. М. Холдер. – СПб., Пит - Тал., 1997. – 392 с.

11. Баевский, Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский // М., Медицина, 1979, – 298 с.

12. Байбарина, Е. Н. Избранные клинические рекомендации по неонатологии / под ред. Е. Н. Байбариной, Д. Н. Дегтярева. – «ГЭОТАР-Медиа», 2016.

13. Баиров, В. Г. Врожденные пороки развития пищеварительного тракта у новорожденных / В. Г. Баиров, С. А. Караваяева, А. А. Попов // Методичка по порокам ЖКТ. – СПб, 2015.

14. Бенис, Н. А. Клинико–функциональная характеристика недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении и различными сроками гестации / Н. А. Бенис, Т. В. Самсонова // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 26–29.

15. Бешелев, С. Д. Математико-статистические методы экспертных оценок / С. Д. Бешелев, Ф. Г. Гурвич // – М : Статистика, 1980. – 263 с.

16. Вельтищева, Ю. Е. Справочник по функциональной диагностике в педиатрии / Ю. Е. Вельтищева, Н. С. Кисляк. – М., «Медицина», 1979. – 624 с.

17. Виноградова, И. В. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И. В. Виноградова, М. В. Краснов, Л. Г. Ногтева // Практическая медицина. – 2008. – № 31. – С. 67–69.

18. Володин, Н. Н. Парентеральное питание новорожденных. Клинические рекомендации / под ред. Н. Н. Володиной. – 2015.

19. Володин, Я. Я. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Я. Я. Володин. – ГЭОТАР-Медиа, 2014.

20. Володина, Н. Н. Бронхолегочная дисплазия: научно-практическая программа / под ред. Н. Н. Володиной. – М., 2011. – 56 с.

21. Гельфанд, Б. Р. Интенсивная терапия: национальное руководство : в 2 т. Т. 1 / Б. Р. Гельфанд, А. И. Салтанов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.

22. Гельфанд, Е. Б. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции / Е. Б. Гельфанд,

В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд // Анест. и реаниматол. – 2000. – № 3. – С. 29–33.

23. Городков, С. Ю. Адаптированные анастомозы тонкой кишки у новорожденных (клинико-экспериментальное исследование) : дис. ... к-та мед. наук : 14.00.35 // Городков Сергей Юрьевич – Саратов, 2007. – 158 с.

24. Григорьев, С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8. – № 4. – С. 36–45.

25. Гудман, С. Н. На пути к доказательной биостатистике. Часть 2: байесовский критерий / С. Н. Гудман // Пер. с англ. <https://www.mediasphera.ru/journals/mjamp/2002/2/r2-02-1.htm> (дата обращения 15.04.17)

26. Дегтярев, Д. Н. Особенности постнатальной адаптации недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией, осложненной наличием гемодинамически значимого функционирующего артериального протока / Д. Н. Дегтярев, Е. В. Малышева, Т. И. Вакуева // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1. – № 1. – С. 16–20.

27. Диагностика и консервативное лечение новорожденных с некротизирующим энтероколитом. Клинические рекомендации / Е. И. Дорофеева, Ю. Л. Подуровская, А. А. Буров [и др.]. – М., 2014.

28. Диагностика и лечение некротического энтероколита у недоношенных / Ю. И. Кучеров [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 6. – С. 18–24.

29. Жиркова, Ю. В. Боль у новорожденных: распространенность, диагностики, профилактика и лечение / Ю. В. Жиркова, Ю. И. Кучеров, С. М. Степаненко // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9. – № 4. – С. 37–41.

30. Журавлев, Ю. И. К вопросу о патогенезе метаболического синдрома / Ю. И. Журавлев, А. П. Григоренко // «От студента к специалисту-профессионалу» : сборник научных статей региональной научно-практической конференции с

международным участием / под общ. ред. В. В. Кривецкого. – Белгород : издательский центр ООО «Логия», 2007. – С. 269–273.

31. Заболотский, Д. В. Региональная анальгезия в детской хирургии / Д. В. Заболотский, Г. Э. Ульрих. – СПб., 2004. – 96 с.

32. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика : учебное пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб. : Фолиант, 2006. – 432 с.

33. Зильбер, А. П. Этюды критической медицины / А. П. Зильбер – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 568 с. : ил.

34. Иванов, Д. О. Нарушения теплового баланса у новорожденных детей / Д. О. Иванов – СПб. : изд-во Н-Л, 2012. – 168 с.

35. Иванов, Д. О. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с нарушением энергетического обмена / Д. О. Иванов, Т. К. Мавропуло. – Проект протокола, 2016.

36. Иванов, Д. О. Нарушение обмена глюкозы у новорожденных детей / Д. О. Иванов – СПб : Издательство Н-Л, 2011. – 99 с.

37. Иванов, Д. О. Нарушения теплового баланса у новорожденных детей / Д. О. Иванов. – СПб. : изд-во Н-Л, 2012. – 168 с.

38. Использование шкалы NEOMOD для оценки тяжести и прогноза полиорганной недостаточности у новорожденных / Е. Н. Серебрякова, Д. К. Волосников, О. В. Лапин [и др.] // Материалы VII Всероссийского образовательного конгресса. Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии. – 2014. – С. 96–98.

39. Исходы критических состояний у новорожденных в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. В. Андреев [и др.] // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 3. – С. 15–23.

40. Караваева, С. А. Диагностика и особенности клинического течения некротического энтероколита у детей / С. А. Караваева // Вестник хирургии. – 2002. – № 4. – С. 41–44.

41. Карпова, И. Ю. Врожденные пороки развития желудочно–кишечного

тракта как совместная проблема детских хирургов и педиатров / И. Ю.Карпова, В. В. Паршиков, А. С. Железнов // Медицинский альманах. – 2010. – № 4.– С. 208–210.

42. Киреев, С. С. Предоперационный период у новорожденных (обзорная статья) [Электронный ресурс] / С. С. Киреев, Л. В. Матвиенкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. № 1.

43. Кирик, О. Б. Социальное прогнозирование : учебное пособие / О. Б. Кирик. – Вологда : ВоГТУ, 2010. – 115 с.

44. Китаев-Смык, Л. А. Организм и стресс: стресс жизни и стресс смерти / Л. А. Китаев-Смык. – Смысл : М., 2012. – 72 с.

45. Китаев-Смык, Л. А. Психология стресса / Л. А. Китаев-Смык. – М. : Наука, 1983. – 368 с.

46. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии / К. В. Пшениснев, Ю. С. Александрович, С.А. Блинов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13. – № 2. – С. 37–43.

47. Койчубеков, Б. К. Математические методы прогнозирования в медицине / Б. К. Койчубеков, М. А. Сорокина, К. Э. Мхитарян // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 4. – С. 29–36.

48. Курек, В. В. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста. Практическое руководство / В. В. Курек, А. Е. Кулагин. – М : МИА, 2011. – 989 с.

49. Кушнернк, Л. А. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей в критическом состоянии : дис. ... к-та мед. наук :14.01.20 / Кушнернк Любовь Александровна. – СПб, 2012. – 102 с.

50. Лейдерман, И. Н. Современная нутритивная поддержка в коррекции комплекса метаболических расстройств при синдроме системного воспалительного ответа у больных в критических состояниях: дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.37 / Лейдерман Илья Наумович. – Екатеринбург, 2003. – 304 с.

51. Лейдерман, И. Н. Нутритивная поддержка в хирургической клинике

Стандартные алгоритмы и протоколы : рук-во для врачей / И. Н. Лейдерман, О. Г. Сивков. – М., 2010. – 28 с., ил.

52. Леонов, В. П. Логистическая регрессия в медицине и биологии [http://www.biometrika.tomsk.ru/logit\\_1.htm](http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm) (дата обращения 15.03.17)

53. Литвицкий, П. Ф. Патопфизиология : учебник для медицинских вузов/ П. Ф. Литвицкий. – 4-е изд., перераб. и доп. –М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 496 с. : ил.

54. Любошевский, П. А. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности / П. А. Любошевский, А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014.– Т. 8. – № 4. – С. 4–21.

55. Методы статистической обработки медицинских данных : методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг., В. П. Масенко [и др.] – М. : РКНПК, 2012. – 42 с.

56. Миронов, С. П. Факторы риска заболеваний человека и их профилактика / С. П. Миронов, А. Т. Арутюнов, П. С. Турзин // – Издание : Принт-Ателье, 2008. – 272 с.

57. Мухина, Ю. Г. Рабочий протокол нутритивной поддержки новорожденных детей с хирургическими заболеваниями кишечника / Ю. Г. Мухина, А. И. Чубарова, А. Н. Смирнов // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2 – № 3. – С. 33–45.

58. Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз в хирургии / Ю. М. Гаин, Г. Я. Хулуп, Н. В. Завада [и др.]. – Минск, 2005. – 299 с.

59. Овечкин, А. М. Хирургический стресс–ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008.– № 2. – С. 49–62.

60. Оптимизация энтерального питания глубоко недоношенных новорожденных в условиях стационара / Е. В. Грошева, Е. Н. Байбарина, Д. Н. Дегтярев [и др.] // Акушерство и гинекология. –2012. – № 2. – С. 57–61.

61. Опыт лечения пациентов с врожденной кишечной непроходимостью в условиях перинатального центра. / Ю. И. Кучеров, Е. И. Дорофеева, Ю. В. Жиркова [и др.] // Детская хирургия. – 2009. – № 5. – С. 11–16.
62. Острейков, И. Ф. Интенсивная терапия новорожденных детей с пороками развития (до и после операции) : учебное пособие / И. Ф. Острейков, Н. И. Мельникова – М., 2009.
63. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. / под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
64. Подкаменев, А. В. Патогенез и лечение язвенно–некротического энтероколита и перфораций желудочно–кишечного тракта у новорожденных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.35/ Подкаменев Алексей Владимирович. – Иркутск, 2008. – 42 с.
65. Потапова, С. В. Невынашивание беременности как медико-социальная проблема (распространенность, факторы риска, профилактика) : дис. ... к-та мед. наук : 14.00.33 / Потапова Светлана Васильевна – Рязань, 2008. – 132 с.
66. Початков, В. А. Оценка эффективности различных видов медицинской помощи при межбольничной транспортировки новорожденных : дис. ...к-та мед. наук : 14.00.09 / Початков Владимир Александрович – Воронеж, 2007. – 138 с.
67. Приказ Минздравсоцразвития России N 144, Росстата N 42 от 20.02.2012 "О признании утратившим силу Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации и Постановления Государственного комитета Российской Федерации по статистике от 4 декабря 1992 г. N 318/190 "О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения"
68. Причины летальности и тяжести состояния новорожденных детей с пороками развития / Н. И. Мельникова, И. Ф. Острейков, И. А. Строгонов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 1. – С. 33–39.
69. Проблемы невынашивания беременности в белгородской области /

А. Ю. Иванова, С. П. Пахомов, О. В. Головченко [и др.] // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 16 (111). – Вып. 15. – С. 128–132.

70. Прогнозирование и планирование экономики: Практикум : учебное пособие / Под ред. Г. А. Кандауровой. // Прогнозирование и планирование в условиях рынка, учебное пособие (второе издание). М., 2007.

71. Прогностика: терминология / под ред. В. И. Сифорова. М. : Наука, 1990. – 56 с.

72. Протокол инфузионной терапии и парентерального питания новорожденных / А. В. Мостовой, М. Е. Пруткин, К. Д. Горелик [и др.] – СПб, 2011.

73. Профилактика и лечение болевого синдрома у новорожденных детей / В. А. Михельсон, Ю. В. Жиркова, Д. И. Идам-Сюрюн [и др.] // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3. – № 6. – С. 148–152.

74. Проценко, В. Д. Применение методов клинической информатики в комплексных исследованиях и лечении больных: приоритетный национальный проект «Образование» Российский университет дружбы народов: уч. пос. / В. Д. Проценко., А. Г. Файбушевич // Москва, 2008. – 230 с.

75. Пруткин, М. Е. Протокол парентерального питания в практике отделения интенсивной терапии новорожденных / М. Е. Пруткин // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 3.

76. Расход энергии в покое у новорождённых в критических состояниях, обусловленных острой гипоксией / А. Н. Шмаков, В. А. Касымов, О. В. Гришин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9. – № 3. – С. 46–50.

77. Рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) по парентеральному питанию взрослых / под ред. А. Е. Шестопалова, С. В. Свиридова ; пер. с англ. А. А. Буш. – 2009. – 204 с.

78. Рябов, Г. А. Синдромы критических состояний / Г. А. Рябов – М. : Медицина, 1994. – 368 с.

79. CRIB II score versus gestational age and birth weight in preterm infant mortality prediction: who will win the bet? / M. Jasic [et al.] // Signa Vitae. – 2016.

– Vol. 11 (1). – P. 172–181.

80. Саввина, В. А. Структура причин летальных исходов у новорожденных с хирургической патологией / В. А. Саввина, А. Р. Варфоломеев, В. Н. Николаев // Практическая медицина. Педиатрия. – 2013, – № 6 (75). – С. 151–153.

81. Сверхмедленные биопотенциалы как способ экспресс-диагностики типа энергодефицита у реанимационных больных / И. Б. Заболотских, К. Д. Зыбин, А. Н. Курзанов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 1. – С. 37–42.

82. Селиванова А. Н. Гормонально-метаболические изменения у больных, находящихся в критическом состоянии / А. Н. Селиванова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 11. – С. 13–17.

83. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – М., 1979. – С. 120.

84. Селютина, М. Ю. Врожденные пороки развития как показатель экологического состояния оуружающей среды / М. Ю. Селютина, В. И. Евдокимов, Г. А. Сидоров // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 11 (182). – Вып. 26. – С. 173–177.

85. Сепбаева, А. Д. Анестезиологическая защита при оперативных вмешательствах у новорожденных детей : дис. ...д-ра мед. наук : 14.00.37 / Сепбаева Анар Дуйсеновна – Москва, 2009. – 234 с.

86. Снисарь, В. И. Лактат, как предиктор тяжести и смертности детей и новорожденных в критическом состоянии / В. И. Снисарь, Д. Н. Сурков // Боль, заболевания и интенсивная терапия. – 2015. – № 4. – С. 17–24.

87. Сobotка, Л. Основы клинического питания. ESPEN Европейское Общество Клинического Питания и Метаболизма / глав. ред. Л. Сobotка. – 4-е изд. ; пер. с англ. – ESPEN, 2015. – 392 с.

88. Суренкова, И. Н. О системе реабилитации недоношенных детей в Санкт-Петербурге, концепция шаговой доступности / И. Н. Суренкова, Г. А. Сулова, А. П. Скоромец // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 140–144.

89. Суханов, Ю .В. Послеоперационное обезболивание у детей : дис. ...

канд. мед. наук : 14.00.37 / Суханов Юрий Викторович – СПб, 2009. – 134 с.

90. Тарасова, С. А. Математические методы прогнозирования в медицине / С. А. Тарасова // Актуальные проблемы и перспективы преподавания по математике: сб. ст. / Юго-Зап. гос. ун-т. Курск, 2013. – С. 162–165.

91. Тарасова, С. А. Прогнозирование в клинической медицине / С. А. Тарасова // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. Часть II. – Новосибирск : СибАК, 2014. – С. 24.

92. Товкань, Е. Л. Совершенствование лечебно-диагностической тактики ведения некротизирующего энтероколита у новорожденных : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Товкань Елена Анатольевна – Ставрополь, 2013. – 131 с.

93. Файнзильберг, Л. С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC анализа / Л. С. Файнзильберг // Управляющие системы и машины. – 2009. – № 5. – С. 3–13.

94. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

95. Хубутя, М. Ш. Нутритивная поддержка детей в интенсивной терапии / М. Ш. Хубутя, Т. С. Попов, А. И. Салтанова // в кн. : Парентеральное и энтеральное питание. Нац. рук-во. Гл. 37. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015 – С. 800.

96. Цыбульская. И. С. Клинико-физиологические основы адаптации новорожденных детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Инна Сергеевна Цыбульская. – М., 1984. – 49 с.

97. Челноков, С. Б. Уровень лактата крови у новорожденных, рожденных в асфиксии / С. Б. Челноков, Н. А. Пудина // Материалы 1-ого Российского конгресса по детской анестезиологии и реаниматологии. – М., 2001. – С. 321–322.

98. Чубарова, А. И. Некротизирующий энтероколит новорожденных / А. И. Чубарова // Гастроэнтерология. – 2012. – № 01. – С. 70–75.

99. Шабалов, Н. П. Неонатология : учебн. пособие : в 2 т. Т. 1. / Н. П. Шабалов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 608 с.

100. Шейбак, Л. Н. Биогенные амины в сыворотке пуповинной крови недоношенных новорожденных детей / Л. Н. Шейбак, Е. В. Каткова, Т. С.

Шерешик // Журнал ГрГМУ. – 2010. – № 2. – С. 152–154.

101. Шин, В. Ф. Хирургическое лечение атрезии двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.35 / Шин Владимир Федорович. – Ростов н/Д, 2005. – 23 с.

102. Шмаков, А. Н. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии : учебное пособие / под редакцией А. Н. Шмакова. – СПб : ЭЛБИ-СПб, 2014. – 384 с.

103. Шмаков, А. Н. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации) / А. Н. Шмаков, В. Н. Кохно. – Новосибирск, 2007. – 168 с.

104. Шмаков, А. Н. Гипотермия, гликемия, лактатемия как предикторы течения послеоперационного периода в хирургии новорождённых / А. Н. Шмаков, К. В. Бударова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 1. – С. 44.

105. Шмаков, А. Н. Нутритивная терапия детей в критических состояниях. Протокол / А. Н. Шмаков, Ю. С. Александрович, С. М. Степаненко // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62. – № 1.

106. Шмаков, А. Н. Особенности анестезии у новорожденных / А. Н. Шмаков // в кн. : Анестезия, реанимация, интенсивная терапия : учебное пособие / Е. А. Елизарьева, Ю. Г. Зайнутдинов, М. Е. Иванцов [и др.] – Новосибирск, 2016. – 526 с.

107. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Клинические рекомендации. / Е. В. Грошева, А. В. Дегтярева, О. В. Ионов [и др.]. – М., 2015.

108. A Comparison of postoperative pain scales in neonates / S. Suraseranivongse, R. Kaosaard, P. Intakong [et al.] // Br J Anaest. – 2006. – Vol. 97 (4). – P. 540–544.

109. A new equation to predict the resting energy expenditure of surgical infants. / A. Pierro, M. O. Jones, P. Hammond [et al.] // J Pediatr Surg. – 1994. – Vol. 29. – P. 1103–1108.

110. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing Enterocolitis / E. Fallon, D. Nehra, A. Potemkin [et al.] // Journal

of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2012. – Vol. 36. – № 5. – P. 506–523.

111. AARC Clinical Practice Guideline Metabolic Measurement Using Indirect Calorimetry During Mechanical Ventilation / AARC Guideline Metabolic Measurement // *Respir Care*. – 2004. – Vol. 49 (9). – P. 1173–1179.

112. Acute Pain Management: Scientific Evidence. The 3d edit / P. E. Macintyre [et al.] // Ch. 10. The paediatric patient. – 2010. – P. 339–385.

113. Allen, M. Lactate and acid base as a hemodynamic monitor and markers of cellular perfusion / M. Allen // *Pediatr Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 12 (Suppl 4). – P. 43–9.

114. Analysis of outcome in 298 extremely low–birth–weight infants with patent ductus arteriosus / A. Frederick, L. Chiu, M. Kroh [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2009. – № 44. – P. 112–117.

115. Andersen, L. W. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate / L. W. Andersen, J. Mackenhauer, J. C. Roberts // *Mayo Clin Proc*. – 2013. – Vol. 88 (10). – P. 1127–1140.

116. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients / Ch. Faisy, E. Guerot, J. Diehl [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2003. – Vol. 78. – P. 241–9.

117. Aufieri, R. Multiple organ failure in the newborn / R. Aufieri, S. Picone, P. Paolillo // *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. – 2014. – Vol. 3. – № 2.

118. Barrington, K. Hypotension and shock in the preterm infant / K. Barrington // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* – 2008. – № 13. – P. 16–23.

119. Bartkowska-Śniatkowska, A. Nutritional therapy in paediatric intensive care units: a consensus statement of the Section of Paediatric Anaesthesia and Intensive Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Polish Society of Neonatology and Polish Society for Clinical Nutrition of Children / A. Bartkowska-Śniatkowska, M. Zielińska, M. Świder // *Anaesthesiology Intensive Therapy*. – 2015. – Vol. 47. – № 4. – P. 267–283.

120. Bauer, J. Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and

energy expenditure / J. Bauer, R. Hentchel, O. Linderkamp // *Pediatrics*. –2002. – Vol. 110. – P. 69.

121. Bauer, J. Metabolic rate analysis of healthy preterm and fullterm infants during the first weeks of life / J. Bauer, C. Werner, J. Gerss // *Am J Clin Nutr*. – 2009. – Vol. 90. – P. 1517–24.

122. Bellu, R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation / R. Bellu, K. A. de Waal, R. Zanini // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2008. – Vol. 1. – P. 004212.

123. Bowel Perforation in Premature Infants with Necrotizing Enterocolitis: Risk Factors and Outcomes / L. Yu [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2016. – 6 p.

124. Briassoulis, G. Energy expenditure in critically ill children / G. Briassoulis, S. Venkataraman, A. E. Thompson // *Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 28. – P. 1166–1172.

125. British Association of Perinatal Medicine The Provision of Parenteral Nutrition within Neonatal Services – A Framework for Practice / M. Helen [et al.]. – 2015.

126. Can energy expenditure be predicted in critically ill children? / R. M. Taylor, P. Cheeseman, V. R. Preedy [et al.] // *Pediatr Crit Care Med*. – 2003. – Vol. 4. – P. 176–80.

127. Capderou, A. Comparison of Indirect calorimetry and thermodilution cardiac output measurement in children / A. Capderou, D. Douguet, M. Zelter // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1997. – Vol. 155. – P. 1930–1934.

128. Cardiovascular Support in Preterm Infants / J. R. Evans, B. Short, K. Meurs [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2006. – Vol. 28, № 9. – P. 1366–1384.

129. Cetinkaya, M. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants / M. Cetinkaya, N. Köksal, H. Özkan // *Am J Crit Care*. – 2012. – Vol. 21 (5). – P. 328–37.

130. Characteristics of protein and energy metabolism in neonates with necrotizing enterocolitis: a pilot study / M. R. Powis, K. Smith, M. Rennie [et al.] // *J Pediatr Surg*. – 1999. – Vol. 34. – P. 5–10.

131. Circadian variation on oxygen consumption in preterm infants / J. Bauer

[et al.] // J. Perinat. Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 413–417

132. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study / R. Moss [et al.] // Journal of Perinatology. – 2008. – № 28. – P. 665–674.

133. Comparison of the efficacy of serum amyloid A, C-reactive protein, and procalcitonin in the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants / M. Cetinkaya [at al.] // J Pediatr Surg. – 2011. – Vol. 46. – P. 1482–9.

134. Congenital anomalies in North Western Indian population – a fetal autopsy study / K. Kapoor, K. Singh, A. Sharma [et al.] // Eur. J. Anat. – 2013. – Vol. 17 (3). – P. 166–175.

135. CRIB II: an update of the Clinical Risk Index for Babies score; UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group The Lancet. – 2003. – Vol. 361 (9371). – P. 1789–91.

136. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / M. Petrosyan, Y. S. Guner, M. Williams [et al.] // Pediatr Surg Int. – 2009. – Vol. 25. – P. 309–318.

137. DeLima, J. Practical pain management in the neonate / J. DeLima, K. B. Carmo // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 24. № 3. – P. 291–307.

138. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study / N. Bestati, S. Leteurtre, A. Duhamel [et al.] // Critical Care. – 2010. – № 14. – P. 202.

139. Dollberg, S. Patent Ductus Arteriosus, Indomethacin and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Population-Based Study / S. Dollberg, A. Lusky, B. Reichman // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2005. – Vol. 40. – P. 184–188.

140. Dorling, J. S. Neonatal disease severity scoring systems / J. S. Dorling, D. J. Field, B. Manktelow // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2005. – Vol. 90.

141. Early mortality after neonatal surgery: analysis of risk factors in an optimized health care system for the surgical newborn / Dora Catre [et al.] // Rev Bras Epidemiol. – 2013. – № 16 (4). – P. 943–952.

142. Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission / Z. Bai, X. Zhu, M. Li. [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2014. – № 14. – P. 83.

143. Energy expenditure and plasma catecholamines in preterm infants with mild chronic lung disease / J. Bauer, K. Maier, B. Muehlbauer [et al.] // *Early human development*. – 2003. – Vol. 72. – Is. 2. – P. 147–157.

144. Energy metabolism of infants and children with systemic inflammatory response syndrome and sepsis / R. A. Turi, A. Petros, S. Eaton [et al.] // *Ann Surg*. – 2001. – Vol. 233. – P. 581–7.

145. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children / W. Klish, D. Walding, F. Stein [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2001. – Vol. 74. – P. 664–9.

146. Engoren, M. Comparison of Cardiac Output Determined by Bioimpedance, Thermodilution, and the Fick Method / M. Engoren, D. Barbee // *Am J Crit Care*. – 2005. – Vol. 14. – P. 40–45.

147. Epidemiology and Outcomes of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome / R. S. Watson, S. S. Crow, M. E. Hartman [et al.] // *Pediatr Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 18 (3). – P. 4–16.

148. Evaluation of the Association of Early Elevated Lactate With Outcomes in Children With Severe Sepsis or Septic Shock / N. Gorgis, J. M. Asselin, C. Fontana [et al.] // *Pediatr Emerg Care*. – 2017. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072671>

149. Evaluation on the early hemodynamic changes after cardiac surgery for congenital heart diseases in neonates / L. S. Qiu, J. F. Liu, L. M. Zhu [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2009. – Vol. 47 (9). – P. 662–6.

150. Fawcett, T. An introduction to ROC analysis / T. Fawcett // *Pattern Recognition Letters*. – 2006. – Vol. 27. – P. 861–874.

151. Fawcett, T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers / T. Fawcett // *Kluwer Acad. Publ*. – 2004. – P. 38.

152. Feferbaum, R. Rest energy expenditure is decreased during the acute as

compared to the recovery phase of sepsis in newborns / R. Feferbaum, C. Leone, A. Siqueira // *Nutrition & Metabolism*, 2010.

153. Ferrannini, E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review / E. Ferrannini // *C.N.R. Institute of Clinical Physiology, Italy*. – 1988. – Vol. 37 (3). – P. 287–301.

154. Forrette, T. L. *Indirect Calorimetry: Principles and Applications for Managing Critically Ill Patients* / T. L. Forrette. – From Medscape, 2005.

155. Franck, L. S. Measurement of neonatal responses to painful stimuli: a research review / L. S. Franck, C. Miaskowski // *J Pain Symptom Manage*. – 1997. – Vol. 14. – P. 343–347.

156. Gaudin, A. Necrotizing Enterocolitis (NEC) and the Risk of Intestinal Stricture : The Value of C-Reactive Protein / A. Gaudin // *journal. Pone*. – 2013. – <http://dx.doi.org/10.1371/0076858> (дата обращения 15.03.17)

157. Gut-associated biomarkers L-FABP, I-FABP, and TFF3 and LIT score for diagnosis of surgical necrotizing enterocolitis in preterm infants // E. W. Ng, T. C. Poon, H. S. Lam [et al.] // *Ann Surg*. – 2013. – Vol. 258. – P. 1111–8.

158. Hussain F. Does lactate level in the first 12 hours of life predict mortality in extremely premature infants? F. Hussain, K. Gilshenan, P. Gray // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2009. – Vol. 45. – P. 263–7.

159. Improving early protein intake for very preterm infants using a standardized concentrated parenteral nutrition formulation / C. Morgan, Is. Badhawi, C. Grime [et al.]. // *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. – 2009. – № 4. – P. 324–328.

160. Influence of selected factors on the treatment and prognosis in newborns with gastroschisis on the basis of own experience / E. Sawicka [et al.] // *Med Wieku Rozwoj*. – 2013. – Vol. 17 (1). – P. 37–46.

161. Innovative parenteral and enteral nutrition therapy for intestinal failure / H. D. Le, E. M. Fallon, V. E. Meijer [et al.] // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2010. – № 19. – P. 27–34.

162. Intestinal perforation in very–low–birth–weight infants with necrotizing

enterocolitis / N. Linder, N. Hammel, A. Hernandez [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2013. – Vol. 48, – N. 3. – P. 562–567.

163. Ischemia-Reperfusion Injury of the Intestine and Protective Strategies Against Injury / I. Mallick, W. Yang, M. Winslet [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2004. – Vol. 49. – № 9. – P. 1359–1377.

164. Jaksic, T. Do critically ill surgical neonates have increased energy expenditure? / T. Jaksic, S. B. Shew, T. H. Keshen // *J Pediatr Surg*. – 2001. – Vol. 36. – P. 63–67.

165. Janota, J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system / J. Janota, Z. Stranak, B. Statecna // *Shock*. – 2001. – Vol. 15, № 5. – P. 348–352.

166. Jat, K. R. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock / K. R. Jat, U. Jhamb, G. K. Vinod // *Indian J Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 15 (2). – P. 102–7.

167. Karaarslan, U. Comparison of CRIB-II and SNAP-Pe-II Scoring Systems in Predicting the Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants / U. Karaarslan, Ö. Bag, E. Özer // *Turkish Journal of Pediatric Disease*. Online published : 07.02.2017.

168. Katherine, E. Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: Findings From a Retrospective Medical Record Review / E. Katherine // *Newborn & infant nursing reviews*. – 2007. – Vol. 7, № 3. – P. 143–150.

169. Kumar, R. Validation of lactate clearance at 6 h for mortality prediction in critically ill children / R. Kumar, N. Kumar // *Indian J Crit Care Med*. – 2016. – Vol. 20 (10). – P. 570–574.

170. Kumar, V. Neonatal hypothermia in low resource settings: a review / V. Kumar // *Journal of Perinatology*. – 2009. – № 29. – P. 401–412.

171. Lambo, J. A. Prognostic factors for mortality in neonatal tetanus: a systematic review and meta-analysis / J. A. Lambo, E. A. Anokye // *Int J Infect Dis*. – 2013. – Vol. 17 (12). – P. 1100–10.

172. Lin, P.W. Necrotising enterocolitis / P. W Lin, B. J Stoll // *Seminars. Lancet*.

– 2006. – № 368. – P. 1271–83.

173. Long-term neurodevelopmental outcome of preterm infants: Epidemiology and risk factors / T. Moore [et al.] // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345. – P. 7961.

174. Markel, T. Predicting Disease Severity of Necrotizing Enterocolitis: How to Identify Infants for Future Novel Therapies / T. Markel, H. Engelstad, B. Poindexter // *J Clin Neonatol*. – 2014. – Vol. 3 (1). – P. 1–9.

175. Mayfield, S. Technical and clinical testing of a computerized indirect calorimeter for use in mechanically ventilated neonates / S. Mayfield // *Am J Clin Nutr*. – 1991. – Vol. 54. – P. 30–4.

176. Mehta, N. The Critically Ill Child / N. Mehta, T. Jaksic // In.: *Nutrition in Pediatrics*. 4th ed., Canada: BC Decker Inc. – 2008. – Part V, Ch. 59. – P. 664–673.

177. Mehta, N. M. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of the Critically Ill Child / N. M. Mehta, C. Compher // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2009. – Vol. 33. – № 3. – P. 260–276.

178. Morley, J. E. Белково–энергетическая недостаточность / J. E. Morley // Раздел 1 Нарушение питания <http://www.merckmanuals.com/ru-ca/>

179. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories / S. C. Fitzgibbons, Y Ching, D Yu [et al.] // *J Pediatr Surg*. – 2009. – Vol. 44. – P. 1072–1076.

180. Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: A randomized trial / J. R. Moorman [et al.] // *J Pediatr*. – 2011. – Vol. 159. – P. 900–61.

181. Multi-Organ Dysfunction in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / L. H. Mohammed, M. A. Khairy, N. A. Hussieny [et al.] // *Med. J. Cairo Univ*. – 2010. – Vol. 78. №. 1. – P. 461–467.

182. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data / G. Faa, D. Fanni, C. Gerosa [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2012. – Vol. 25, Is. 5. – P. 68–71

183. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease / P. Giannone, W. Luce, C. Nankervis [et al.] // *Life Sciences*. – 2008. – Vol. 82. – P. 341–

347.

184. Necrotizing Enterocolitis Risk / S. Gephart [et al.] // *Adv Neonatal Care*. – 2012. – № 12 (2). – P. 77–89.

185. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science / S. M. Gephart, J. M. McGrath, J. A. Effken [et al.] // *Adv. Neonatal Care*. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 77–87.

186. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants / E. Bertino [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2009. – Vol. 48 (4). – P. 437–42.

187. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Clinical Considerations and Pathogenetic Concepts / W. Hsuen, M. Caplan, X. QU [et al.] // *Pediatric and Developmental Pathology*. – 2002. – № 6. – P. 6–23.

188. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decision based upon clinical staging / J. M. Bell, J. L. Ternberg, R. D. Feigin [et al.] // *Ann Surg*. – 1978. – Vol. 187. – P. 1–7.

189. New equations for calculating the components of energy expenditure in infants / D. Duro, R. Rising, C. Cole [et al.] // *J Pediatr*. – 2002. – Vol. 140. – P. 534–539.

190. Nutrition and metabolism in the high-risk neonate / S. C. Denne, B. B. Poindexter, C. A. Leitch [et al.] // In: Martin R. J., Fanarof A.A., Walsh M. C. eds. *Fanaroff and Martin's / Neonatal-Perinatal Medicine*. Philadelphia, PA: Mosby-Elsevier, 2006. – P. 661–93.

191. Paediatric Regional Anaesthesia: Stress-free surgery for your little Patient? / M. Rawicz [et al.] // *B. Braun Satellite Symposium XX. ESRA Congress Warsaw*, 2001.

192. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life / F. W. J. Braake, C. H. P. Akker, M. A. Riedijk [et al.] // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. – 2007. – № 12. – P. 11–18.

193. Partition of energy metabolism in the surgical newborn / A. Pierro, V. Carnielli, R. M. Filler [et al.] // *J Pediatr Surg*. – 1991. – Vol. 26. – P. 581–586.

194. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis: a study of the role of intraluminal pressure, age and bacterial concentration / K. L. Chan, S. P. Ng, K. W. Chan [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2003. – Vol. 19. – P. 573–577.
195. Patole, S. K. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies / S. K. Patole, N. de Klerk // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. 147–151.
196. Pierro, A. Metabolism and nutrition in the surgical neonate / A. Pierro, S. Eaton // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2008. – № 17. – P. 276–284.
197. Plank, L. D. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis / L. D. Plank, A. B. Connolly, G. L. Hill // *Ann Surg.* – 1998. – Vol. 228. – P. 146–158.
198. Plasma opioids in the first hours of life / F. Facchinetti, F. Bagnoli, R. Bracci [et al.] // *Pediatr Res.* – 1982. – № 16. – P. 95–98.
199. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network / M. L. Blakely, K. P. Lally, S. McDonald [et al.] // *Ann Surg.* – 2005. – Vol. 241. – P. 984–989.
200. Predicting the outcome of newborns with gastroschisis / N. R. Payne, K. Pflieger, B. Assel [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery* – 2009. – Vol. 44. – № 5. – P. 918–923.
201. Prediction of Mortality in Very Premature Infants: A Systematic Review of Prediction Models / S. Medlock [et al.] // *journal.pone.* – 2011. – № 10 (1371). – P. 234–41.
202. Predictors of major postoperative complications in neonatal surgery / D. Catré, M. F. Lopes, A. Madrighal [et al.] // *Rev Col Bras Cir.* – 2013. – Vol. 40 (5). – P. 363–369.
203. Predictors of Mortality among the Neonates Transported to Referral Centre in Delhi, India / M. Narang, J. S. Kaushik, A. K. Sharma [et al.] // *Indian Journal of Public Health.* – 2013. – Vol. 57, Is. 2. – P. 100–104.

204. Ramírez M. Multiple organ dysfunction syndrome / M. Ramírez // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. – 2013. – Vol. 43 (10). – P. 273–7.
205. S100 A8/A9 protein as a marker for early diagnosis of necrotising enterocolitis in neonates / G. Terrin, A. Passariello, M. De Curtis [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2012. – Vol. 97. – P. 1102.
206. Schofield, W. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work / W. Schofield // *Hum Nutr Clin Nutr*. – 1985. – Vol. 39C, S 1. – P. 5–41.
207. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care / D. K. Richardson, J. E. Gray, M. C. Mc Cormick [et al.] // *Pediatrics*. – 1993. – Vol. 91. – № 3. – P. 617–623.
208. Selye H. *Stress: the Physiology and Pathology of Exposure to Stress* / H. Selye. – Montreal, 1950.
209. Selye, H. *The Story of the Adaptation Syndrome* / H. Selye. – Montreal : Acta, Inc., 1952. – 204 p.
210. Serial blood lactate levels as a predictor of mortality in children after cardiopulmonary bypass surgery / M. Kalyanaraman, W. M. DeCampi, A. I. Campbell [et.al.] // *Pediatr Crit Care Med*. – 2008. – № 9 (3). – P. 285–8.
211. Shanbhogue, R. L. K. Absence of hypermetabolism after operation in the newborn-infant / R. L. K. Shanbhogue, D. A. Lloyd // *J Parenteral Enteral Nutr*. – 1992. – № 16. – P. 333–336.
212. Shulman, J. R. Parenteral Nutrition in Infants and Children / J. R. Shulman, S. Phillips // *JPGN*. – 2003. – Vol. 36. – P. 587–607.
213. Singh, A. Pattern of Congenital Anomalies in Newborn : A Hospital Based Prospective Study / A. Singh, R. Gupta // *Ind Pediatr*. – 2009. – Vol. 11 (1). – P. 34–36.
214. Skillman, H. E. Nutrition Therapy in Critically Ill Infants and Children / H. E. Skillman, P. E. Wischmeyer // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2008. – Vol. 32 (5). – P. 520–34.
215. 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. – P. 92–100.

216. Sonntag, J. Influence on Mesenteric Perfusion and Necrotizing Enterocolitis / J. Sonntag // in book: Interventions for Persisting Ductus Arteriosus in the Preterm Infant / M. Obladen, P. Koehne. – 2005. – Ch. 7. – P. 31–34.
217. Springer, S. C. Necrotizing Enterocolitis Treatment & Management. – 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/977956-treatment> (дата обращения 22.04.2017)
218. State-Based Analysis of Necrotizing Enterocolitis Outcomes / Y. Guner, Ph. Friedlich., M. S. Epi [et al.] // Journal of Surgical Research. – 2009. – № 157. – P. 21–29.
219. Stratification of injury severity using energy-expenditure response in surgical infants / W. J. Chwals, R. W. Letton, A. Jamie [et al.] // J Pediatr Surg. – 1995. – Vol. 30. – P. 1161–1164.
220. Szabo, S. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief “Letter” to the Editor of Nature / S. Szabo, Y. Tache, A. Somogyi // Stress, September. – 2012. – № 15 (5). – P. 472–478.
221. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. – The International Neonatal Network. Lancet. – 1993. – Vol. 342 (8865). – P. 193–198.
222. The kinetics of plasma arginine and leucine in pediatric burn patients / Y-M. Yu, R. L. Sheridan, J. F. Burke [et al.] // Am J Clin Nutr. – 1996. – Vol. 64. – P. 60–66.
223. The metabolic response to operative stress in infants / M. O. Jones, A. Pierro, P. Hammond [et al.] // J Pediatr Surg. – 1993. – Vol. 28. – C. 1258–62.
224. The relationship between blood lactate concentration, the Paediatric Index of Mortality 2 (PIM2) and mortality in paediatric intensive care / K. P. Morris, P. McShane, J. Sackley [et al.] // Intensive Care Med. – 2012. – Vol. 38 (12). – P. 2042–6.
225. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure / J. L. Vincent, R. Moreno [et al.] // Intensive Care Medicine. – 1996. – Vol. 22 – P. 707– 710.
226. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic

inflammatory response syndrome / H. F. Scott, A. J. Donoghue, D. F. Gaieski [et al.] // Acad Emerg Med. – 2012. – Vol. 19 (11). – P. 1276–80.

227. Treatment of necrotizing enterocolitis: An American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review / E. Renaud, F. Abdullah, S. Islam [et al.] // J Pediatr Surg. – 2012. – Vol. 47. – P. 2111–22.

228. Tyson, J. E. Trophic feedings for parenterally fed infants / J. E. Tyson, K. A. Kennedy // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2005. – Is. 3. – P. 000504.

229. Upperman, J. S. Mathematical modeling in necrotizing enterocolitis—a new look at an ongoing problem / J. S. Upperman, V. Camerini, B. Lugo // Journal of Pediatric Surgery. – 2007. – Vol. 42. – P. 445–453.

230. Validation of a physiologic stability index for use in critically ill infants and children / T. S. Yeh, M. M. Pollack, U. E. Ruttimann [et al.] // Pediatr Res. – 1984. – Vol. 18. – P. 445–51.

231. Walsh, M. C. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria / M. C. Walsh, R. M. Kliegman // Pediatric clinic of North America. – 1986. – Vol. 33, N 1. – P. 179–197.

232. Weir, J. B. V. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism / J. B.V. Weir // J. Physiology. – 1949. – V. 109. – P. 1–9.

233. Wessel, J. Nutritional Management of Infants with Short Bowel Syndrome / J. Wessel, S. Kocoshis // Semin Perinatol. – 2007. – Vol. 31. – P. 104–111.

234. White, M. S. Energy expenditure in 100 ventilated, critically ill children: improving the accuracy of predictive equations / M. S. White, R. W. Shepherd, J. A. McEniery // Crit Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 2307–2312.

235. Whyte, H. The interfacility transport of critically ill newborns / H. Whyte, A. Jefferies // Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. – 2015. – Vol. 20 (5). – P. 265–269.

236. Wu, S.-F. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope / S.-F. Wu, M. Caplan, H. C. Lin // Pediatrics and Neonatology. – 2012. – Vol. 53, № 3. – P. 158–

163.

237. [www. Infus-therapy.ucoz.ru](http://www.Infus-therapy.ucoz.ru), О. В. Гайнц, В. М. Курков, С. И. Сирота

238. [www.who.int](http://www.who.int) (дата обращения 3.05.17)

239. Zardo, M. S. Comparison between different mortality risk scores in a neonatal intensive care unit / M. S. Zardo, R. S. Procianov // *Rev Saúde Pública.* – 2003. – Vol. 37 (5).

240. Zhang, Z. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis / Z. Zhang, X. Xu // *Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 42 (9). – P. 2118–25.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Виды энергодефицитных состояний. . . . . С. 37
2. Рисунок 2 – Сопоставление ROC-кривых шкал «NEOMOD» и «aSOFA» в исследуемых подгруппах на выделенных этапах исследования. Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%). . . . . С. 86
3. Рисунок 3 – ROC-кривая показателя массы тела при рождении во всех группах (N = 77). Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%). . . . . С. 100
- .
4. Рисунок 4 – Сопоставление ROC-кривых шкал «NEOMOD» и «aSOFA» на выделенных этапах исследования. Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%). . . . . С. 103
5. Рисунок 5 – Графическая характеристика точки разделения лактата 3,3 ммоль/л на этапе 1 методом ROC-анализа. Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%). . . . . С. 107
6. Рисунок 6 – ROC-кривые уровня показателя лактата у новорожденных (N = 77) на этапах исследования. Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%). . . . . С. 108
7. Рисунок 7 – ROC-кривые уровня показателя REE у новорожденных на этапах исследования. Sensitivity – чувствительность (%), specificity – специфичность (%). . . . . С. 111
8. Таблица 1 – Шкала «NEOMOD» («The Neonatal Multiple Organ Dysfunction»). . . . . С. 33
9. Таблица 2 – Шкала «aSOFA». . . . . С. 35
10. Таблица 3 – Распределение по массе тела при рождении. . . . . С. 47
11. Таблица 4 – Патология тонкого кишечника у новорожденных в группе I. . . . . С. 48
12. Таблица 5 – Сопутствующая патология у новорожденных в группе

I. ....	C. 49
13. Таблица 6 – Срок гестации новорожденных в подгруппах. ....	C. 50
14. Таблица 7 – Распределение по массе тела при рождении в подгруппах. ....	C. 51
15. Таблица 8 – Гематологические показатели в группе I на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]. ....	C. 57
16. Таблица 9 – Результаты и динамика исследования биохимических показателей в группе I на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]. ....	C. 59
17. Таблица 10 – Результаты анализа гемодинамических показателей в группе I на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]. ....	C. 61
18. Таблица 11 – Результаты и динамика исследования метаболических показателей в группе I на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]. ....	C. 62
19. Таблица 12 – Корреляционные сопоставления расхода энергии в покое на этапах исследования в группе I (ранговая корреляция по Спирмену). ....	C. 63
20. Таблица 13 – Корреляционные сопоставления лактатемии на этапах исследования в группе I (N = 38) (ранговая корреляция по Спирмену). ....	C. 64
21. Таблица 14 – Результаты и динамика гематологических показателей в группе II на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]. ....	C. 66
22. Таблица 15 – Результаты и динамика исследования биохимических показателей в группе II на этапах исследования: Me [Min; c25; c75; max]. ....	C. 67
23. Таблица 16 – Результаты анализа гемодинамических показателей в группе II на этапах исследования: Me [min; c25; c75; max]. ....	C. 68
24. Таблица 17 – Результаты и динамика исследования метаболических показателей в группе II на этапах исследования: Me [min; c25; c75;	

	max]. . . . .	C. 69
25.	Таблица 18 – Корреляционные сопоставления расхода энергии в покое на этапах исследования в группе II (ранговая корреляция по Спирмену). . . . .	C. 70
26.	Таблица 19 – Корреляционные сопоставления лактатемии на этапах исследования в группе II (ранговая корреляция по Спирмену). . . . .	C. 71
27.	Таблица 20 – Результаты и динамика гематологических показателей в подгруппах 1 и 2 группы III на этапах. . . . .	C. 73
28.	Таблица 21 – Результаты и динамика исследования биохимических показателей на этапах в подгруппах 1 и 2 группы III на этапах. . . . .	C. 75
29.	Таблица 22 – Этапный анализ гемодинамических показателей в подгруппах 1 и 2 группы III на этапах. . . . .	C. 76
30.	Таблица 23 – Результаты и динамика исследования метаболических показателей в подгруппах 1 и 2 группы III на этапах. . . . .	C. 77
31.	Таблица 24 – Корреляционные сопоставления расхода энергии в покое на этапах исследования в подгруппах 1 и 2 группы III (ранговая корреляция по Спирмену). . . . .	C. 79
32.	Таблица 25 – Корреляционные сопоставления лактатемии на этапах исследования в подгруппах 1 и 2 группы III (ранговая корреляция по Спирмену). . . . .	C. 81
33.	Таблица 26 – Корреляционный анализ связей исхода с измеренными параметрами и оценками по шкалам на этапе 1 в группе III. . . . .	C. 82
34.	Таблица 27 – Корреляционный анализ связей исхода с измеренными параметрами и оценками по шкалам на этапе 3 в группе III. . . . .	C. 83
35.	Таблица 28 – Результаты оценки факторов риска неблагоприятного исхода у новорожденных в группе III. . . . .	C. 84
36.	Таблица 29 – Результаты ROC-анализа информативности	

	«NEOMOD» и «aSOFA» в группе III на этапах исследования. . . . .	С. 87
37.	Таблица 30 – Параметры логистической регрессии в группе III. . . . .	С. 88
38.	Таблица 31 – Результаты и динамика гематологических показателей в подгруппах на этапах исследования. . . . .	С. 90
39.	Таблица 32 – Результаты и динамика биохимических показателей в подгруппах на этапах исследования. . . . .	С. 91
40.	Таблица 33 – Результаты и динамика гемодинамических параметров в подгруппах на этапах исследования. . . . .	С. 92
41.	Таблица 34 – Результаты и динамика метаболических показателей в подгруппах на этапах исследования. . . . .	С. 94
42.	Таблица 35 – Корреляционные сопоставления расхода энергии в покое на трех этапах исследования в подгруппах. . . . .	С. 95
43.	Таблица 36 – Корреляционные сопоставления лактатемии на этапах исследования в подгруппах. . . . .	С. 97
44.	Таблица 37 – Оценка выраженности полиорганной недостаточности у новорождённых с острой хирургической патологией на этапах исследования: Me [min; max]. . . . .	С. 101
45.	Таблица 38 – Корреляционные сопоставления баллов шкалы «NEOMOD» с баллами «aSOFA» на этапах исследования. . . . .	С. 102
46.	Таблица 39 – Сопоставление двух шкал полиорганной недостаточности на этапах исследования методом ROC-анализа. . . . .	С. 104
47.	Таблица 40 – Корреляционные сопоставления шкал «NEOMOD» и «aSOFA» с уровнем лактата плазмы на этапах исследования (ранговая корреляция по Спирмену). . . . .	С. 106
48.	Таблица 41 – Динамическая характеристика ROC-кривой лактатемии на этапах исследования. . . . .	С. 107
49.	Таблица 42 – Корреляционные сопоставления шкал «NEOMOD» и «aSOFA» с уровнем REE на этапах исследования (ранговая корреляция по Спирмену). . . . .	С. 110
50.	Таблица 43 – Динамическая характеристика ROC-кривой REE на	

	этапах исследования. . . . .	С. 110
51.	Таблица 44 – Модель множественной линейной регрессии в группе III на этапе 1. . . . .	С. 113
52.	Таблица 45 – Модель множественной линейной регрессии в группе I на этапе 1. . . . .	С. 114
53.	Таблица 46 – Модель множественной линейной регрессии в группе II на этапе 1. . . . .	С. 115
54.	Таблица 47 – Модель множественной линейной регрессии в группе II на этапе 3. . . . .	С. 116