

На правах рукописи

Бударова Кристина Владимировна

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

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Шмаков Алексей Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Струнин Олег Всеволодович

(Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии детским, г. Новосибирск)

доктор медицинских наук, профессор

Миронов Пётр Иванович

(Башкирский государственный медицинский университет, профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО, г. Уфа)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2017 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/414>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Тенденция к увеличению популяции детей с врожденными пороками развития (ВПР), требующих хирургической коррекции в первую неделю жизни, становится проблемой [Мельникова Н. И., 2007; Кучеров Ю. И., 2009; Саввина В. А., 2013; Селютина М. Ю., 2014]. Встречаемость аномалий желудочно-кишечного тракта составляет от 0,03 до 0,2 % случаев на 1 000 новорожденных, занимая в структуре ВПР третье место [Шин В. Ф., 2005; Карпова И. Ю., 2010; Баиров В. Г., 2015; Singh A., 2009; Karoor K., 2013]. Особой категорией, требующей проведения экстренного хирургического вмешательства, являются недоношенные дети с некротизирующим энтероколитом (НЭК) [Каваева С. А., 2002; Подкаменев А. В., 2008; Walsh M. C., 1986; Katherine E., 2007; Springer S. C., 2016]. Новорожденные с НЭК формируют наибольший процент летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии от 20 % до 60 %, удерживая эти показатели на протяжении последних десятилетий [Blakely M. L., 2005; Fitzgibbons S. C., 2009].

Особенностью интенсивной терапии критических состояний у новорожденных является необходимость принятия решений в условиях относительной неопределенности. Прогнозирование возможных осложнений и неблагоприятных исходов с систематизацией факторов риска позволяет выстраивать оптимальную стратегию интенсивной терапии [Александрович Ю. С., 2008; Кочетов А. Г., 2012; Тарасова С. А., 2013]. Перспективным представляется использование метода непрямой калориметрии (НК) как для динамической оценки метаболического статуса пациента, так и для контроля проводимой нутритивной поддержки и параметров вентиляции [Иванов Д. О., 2016; Ferrannini E., 1988; Chwals W. J., 1995; Forrette T. L., 2005]. Применение этого метода у новорожденных в послеоперационном периоде возможно по причине нахождения их на заместительной вентиляции легких.

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. Существенный вклад в определение хирургической тактики у новорожденных с острой абдоминальной патологией

внесли J. M. Bell [1978], К. У. Ашкрафт [1997], С. А. Караваева [2002], С. Ю. Городков [2007], А. В. Подкаменев [2008], В. Г. Баиров и соавт. [2015]. На понимание необходимости единого подхода к интенсивной терапии новорожденных в критическом состоянии со стратификацией факторов риска в этой группе направлены работы Н. П. Шабалова [2004], М. Е. Пруткина и соавт. [2011], Ю. С. Александрович [2014], Д. О. Иванова [2016]. По данным литературы, возможности объективного контроля метаболических реакций при критическом состоянии у новорожденных, особенно у глубоко недоношенных, в полном объеме не изучены.

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 у 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.

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

Диссертационная работа апробирована 30 мая 2017 года (протокол № 28) на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических

методов лечения заболеваний» Новосибирского государственного медицинского университета.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета, номер государственной регистрации 01201281144.

Внедрение. Результаты проведенных исследований используются в работе отделения анестезиологии и реанимации Городской детской клинической больницы № 1 города Новосибирска. Материалы научных работ используются в курсе лекций и практических занятий для студентов, интернов и ординаторов кафедры анестезиологии и реаниматологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 статьи в журналах, включенных ВАК в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Структура и объем диссертации. 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, проведены все клинические и функциональные исследования, выполнен анализ и обобщение полученного материала. В статистической обработке результатов принимала участие Татьяна Александровна Гуляева, к. т. н., доцент кафедры теоретической и прикладной информатики Новосибирского государственного технического университета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета. Исследование проводилось с 2012 по 2015 год на базе Городской детской клинической больницы № 1 города Новосибирска.

В рамках работы обследовано 77 новорожденных. Соотношение доношенных к недоношенным: 1 : 1,14 (36 : 41). Мальчиков – 58,4 % (45),

девочек – 41,6 % (32). Общая летальность составила 19,5 % (15), из них 10 – новорожденные с массой тела при рождении менее 1 500 г; послеоперационная летальность до 28 дней – 14,2 % (11). Участники исследования распределены в три группы: I – пациенты с врождёнными пороками развития тонкого кишечника (N = 38); II – пациенты с гастрошизисом (N = 9); III – пациенты, страдающие НЭК в стадии IIIB (N = 30); в III группе выделены подгруппы – 1 (выжившие, 19 человек) и 2 (умершие, 11 человек). Всем детям было выполнено хирургическое лечение в условиях внутривенной анестезии + ИВЛ.

Дизайн исследования показан на рисунке 1.

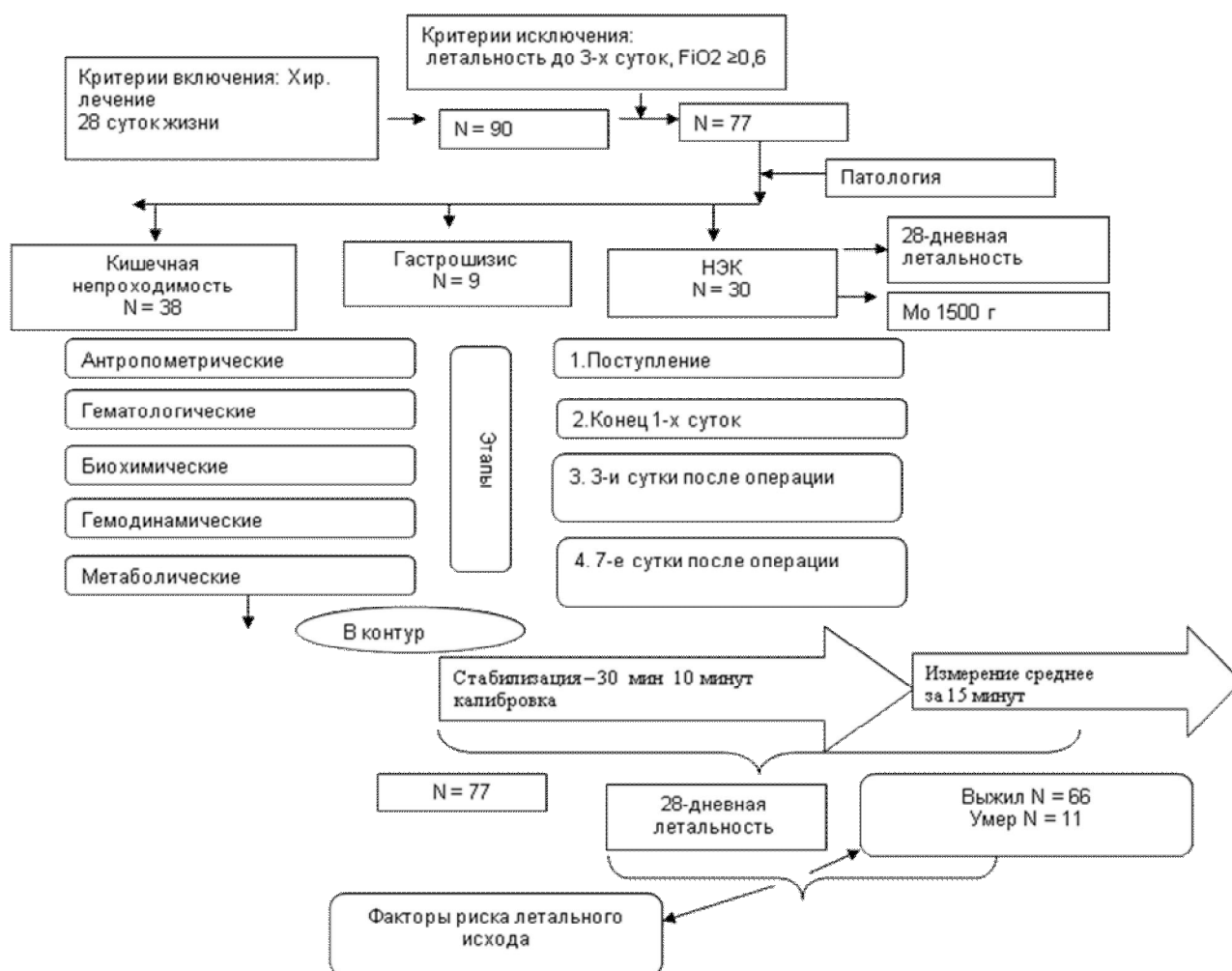


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В послеоперационном периоде комплекс интенсивной терапии был представлен гемодинамической и респираторной поддержкой; коррекцией анемии, нарушений водно-электролитного и кислотно-основного состояний; антибактериальной терапией; терапией кишечной недостаточности; нутритивной поддержкой. 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. Парентеральное питание: 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 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) обеспечивала до 60–70 % энергии, инфузия жировой эмульсии «Липофундин МСТ/LCT» с энергообеспечением до 30–40 %. Измерение массы тела ребенка проводилось ежедневно. Патологических колебаний массы тела более $\pm 5\%$ от исходной не было. Оценку конечного результата проводили по уровню 28-дневной летальности. Регистрировали показатели: гематологические (количество тромбоцитов, лейкоцитов, абсолютный лимфоцитоз, содержание гемоглобина); биохимические («С»-реактивный белок, общий белок с подсчетом коллоидно-осмотического давления (КОД), мочевины, креатинин, триглицериды сыворотки, гликемию, лактатемию; гемодинамические (среднее артериальное давление, частоту сердечных сокращений, интраабдоминальное давление); метаболические (кислотно-основной состав крови и газы крови, разницу « $\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2$ », фракцию экстракции кислорода (« $\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2/\text{SaO}_2$ »)). Энергетический метаболизм изучали методом НК (монитор «МПП6-03» «ТРИТОН», Россия). Для этого камеру смешения газов подключали в контур респиратора ИВЛ «Babylog-8000» с дальнейшей 30-минутной стабилизацией. Расчетные показатели явились производными уравнения Вейра. Методика НК соответствовала требованиям протокола Американской ассоциации по респираторной защите (ARRC, 2004). Часть пациентов выбывала из исследования метаболического профиля в связи с переводом на спонтанное дыхание.

Выраженность полиорганной недостаточности (ПОН) была оценена с помощью применения шкал «aSOFA» (Шмаков А. Н., Кохно В. Н., 2007) и «NEOMOD» (Janota J. и соав., 2001).

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0», «MedCalc». Описание выборки осуществляли с помощью подсчета медианы (Me) с распределением значений [min; c25; c75; max]. Сравнение динамических показателей на этапах

проводили по критерию Уилкоксона. Межгрупповые парные сравнения по критерию Манна-Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа использовали ранговый метод Спирмена. ROC-анализ представлен вычислением площади под ROC-кривой (AUC), σ , 95 % CI, +LP, -PV, точек отсечения с максимальным индексом Йодена (index $J_{\max}$) со значениями чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Использованы для расчетов формулы логистической регрессии, множественной линейной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные результаты гематологических, биохимических, гемодинамических и метаболических исследований в трех группах представлены в таблице 1.

Группа I характеризовалась отсутствием глубоко недоношенных новорожденных, стабильностью показателей кислородного статуса, быстрым восстановлением регуляции самостоятельного дыхания в послеоперационном периоде, снижением расхода энергии в покое (REE) в раннем послеоперационном периоде. Состояние протективного гипометаболизма имело как медикаментозно индуцированный, так и адаптационный характер.

В группе II гематологические и биохимические показатели характеризовались стабильностью в границах нормальных значений. На втором этапе отмечено значимое повышение показателей мочевины и «С»-реактивного белка и нарастание тромбоцитопении, что отражало уровень хирургической агрессии. Изменения в сердечно-легочной системе в послеоперационном периоде объяснялись развитием синдрома абдоминальной гипертензии. С третьих суток послеоперационного периода REE значительно повышался.

В группе III динамика регистрируемых показателей определялась превалированием недоношенных новорожденных. В этой группе были характерны выраженность маркеров воспалительной реакции, соответствие гемодинамических показателей гестационным характеристикам, потребность в высокой FiO_2 для поддержания оптимальной SpO_2 %.

Таблица 1 – Результаты гематологических, биохимических, гемодинамических и метаболических исследований в группах

Категория	Показатели	Этапы	N	Подгруппа 1 группы НЭК	N	Подгруппа 2 группы НЭК	Кишечная непроходимость	Гастрошизис
Гематологические	Le	1	19	12 [3,5; 7,7; 17,6; 30,3]	11	16 [7,7; 8,5; 27,3; 51,8]	13,4[6,9;11,2;17,6;35]	17,9 [12,2; 16,2; 21,9; 31,2]
		2	19	14,5 [4,3; 8,8; 21,7; 57]	11	21,7 [8,1; 14,4; 30; 60]	12,6[5,3;10,3;17,2;31,3]	20,6 [14,6; 17,2; 24,6; 26,2]
		3	19	*19 [8; 16,2; 26,6; 42]	11	17,8 [11,8; 15,3; 25; 72]	12,9[7,9;10,6;15,1;42]	*12,1 [7,2; 9,2; 14,9; 22,1]
		4	19	*19 [12,2; 13,6; 25; 35,8]	9	23 [3,3; 16,5; 26,6; 48]	13,6[6,4;10,7;16,3;28,8]	*13,2 [9,9; 12; 17,1; 17,3]
	Абс. лф	1	19	3,6 [1,7; 2,2; 5,4; 10,3]	11	3,57 [2,2; 2,6; 5,8; 15,5]	4,8 [2,2; 3,6; 6,2; 9]	4,29 [3,29; 3,73; 4,84; 12,48]
		2	19	3,5 [1,8; 2,2; 5,6; 12,2]	11	5,4 [1,72; 3,76; 11,4; 26,5]	*4,13[1,89;3,2;5,1;7,5]	3,67 [2,21; 3,21; 4,49; 10,53]
		3	19	*5,3 [2,52; 4,5; 7,2; 12,2]	11	5,51 [4,2; 4,99; 7,25; 9,7]	4,8[2,2; 3,7; 5,6; 7,7]	*2,26 [1,56; 2,11; 3,28; 3,75]
		4	19	*5,4 [2,32; 4; 6,8; 11,6]	9	5,28 [1,1; 3,56; 6,7; 8,2]	4,8 [2,3; 4,5; 9; 10]	3,66 [1,8; 2,94; 3,93; 5,15]
	Tr	1	19	139 [42; 112; 239; 440]	11	132 [40; 49; 158; 302]	214 [87;180;270;400]	293[143; 193; 393; 441]
		2	19	*114 [30; 43; 146; 430]	11	*113 [21; 36; 148; 235]	*200 [46;154;231;324]	*246 [99; 202; 264; 345]
		3	19	152 [25; 57; 184; 420]	11	69 [36; 39; 171; 278]	203[94;163;277;447]	*205 [123; 152; 240; 315]
		4	19	198 [33; 78; 322; 572]	9	61 [39; 47; 88; 227]	231[49;148; 354; 416]	206 [125; 186; 271; 372]
Биохимические	СРБ	1	19	26 [9; 19,5; 48; 95]	11	26 [2,4; 9; 46; 59]	1,95[0; 0,9; 3,3; 63]	12 [5; 7,6; 20; 53]
		2	19	37 [12; 26; 54; 64]	11	24 [5; 16; 53; 72]	*4,5 [0; 2,6; 8,6; 74]	*21 [12,2; 19,2; 39; 74]
		3	19	35 [8; 23; 57; 110]	11	37 [3; 18; 57; 69]	*9 [1; 4,1; 12,3; 81]	16,7 [9; 13; 24; 45]
		4	19	*16 [3,1; 10; 26; 53]	9	34 [12; 24; 46; 60]	*5,2 [0; 2,6; 10,6; 81]	10,9 [4,9; 8,2; 14,9; 27]
	Глик.	1	19	6,5 y 2[3,2; 4,3; 8,4; 13]	11	5,3 y 4[2; 2,9; 7,9; 9,1]	3,3 [2; 2,8; 4; 5,9]	3,6 [2,4; 2,9; 4,6; 6,2]
		2	19	6,4 [3,9; 5,5; 7,8; 10,4]	11	6,2 [3,7; 5,2; 6,8; 9,6]	*4,3 [2,5; 3,5; 4,9; 7,2]	4,3 [2,7; 3,7; 4,6; 6,3]
		3	19	5,7 [3,9; 5,1; 7,4; 8,6]	11	6 [3,4; 4,2; 7; 7,3]	*4,4 [3,3; 3,7; 5,3; 7,7]	4,1 [3; 3,7; 4,1; 5,6]
		4	19	*4,7 [2,7; 4; 6,2; 8,2]	9	5,5 [3,7; 4,3; 7,2; 9,3]	4,8 [2,6; 4,1; 5,5; 7,7]	3,8 [3,3; 3,5; 4,4; 5,9]
	Лакт.	1	19	2,7 [1,9; 2,3; 3,6; 4,1]	11	3,7 [2,6; 3,4; 3,9; 4,6]	2,3 [0,7; 1,7; 3,1; 4,7]	3,6 [2,1; 3,3; 4,3; 5,7]
		2	19	2,7 [1,8; 2,2; 2,9; 3,9]	11	3,6 [3; 3,1; 4,1; 4,9]	2,3 [0,9; 1,6; 2,9; 4]	3,1 [2,2; 2,7; 3,6; 6,2]
		3	19	*2,1 [1,1; 1,6; 2,7; 3,3]	11	*2,9 [2,1; 2,2; 3,4; 4,5]	*1,7 [0,7; 1,1; 2,2; 4,1]	*2,7 [1,9; 2,4; 2,8; 3,9]
		4	19	*1,7 [0,7; 1,3; 2,3; 2,75]	9	2,9 [2; 2,4; 3,3; 5,1]	*1,1 [0,6; 1; 1,7; 3,4]	*2,4 [1,6; 2,1; 2,6; 3,6]
	М-на	1	19	7,3 [3,5; 5,1; 13,6; 22]	11	11,3 [4,5; 6,2; 14,6; 20,1]	6,1 [2,9; 4,8; 8,3; 10,8]	5,7 [1,4; 4,3; 6,1; 7]
		2	19	8,1 [4,5; 6,2; 13,1; 22]	11	10,6 [5,8; 8,6; 16; 19,5]	6,7 [3; 5; 8,1; 10,3]	*7,3 [4; 6; 9,1; 16,3]
		3	19	6,6 [3,1; 5,2; 9,9; 22]	11	9,3 [3,2; 6,2; 16,1; 22]	*4,6 [2,2; 3,5; 5,3; 9,4]	5,9 [4,2; 5,3; 9,2; 12,3]
		4	19	*3,4 [1; 2,6; 4,6; 9,5]	9	8,6 [3,2; 7,5; 11,3; 21,8]	*3,1 [1,1; 2,1; 4,1; 11]	3,1 [1,5; 2,7; 6,1; 9,4]
	КОД	1	19	13 [9,3; 11,1; 18,3; 20,8]	11	11,9 [10; 11,1; 13,9; 14,3]	15 [11,5; 14; 17; 22]	11,5 [9,6; 11,5; 13,9; 14,3]
		2	19	13 [9,6; 11,1; 13,9; 17,8]	11	11,5 [10; 10,4; 13; 18,8]	14 [10,7; 12,7; 15,8; 20]	12,7 [10,4; 11,1; 13; 13,9]
		3	19	12,7 [10; 11,5; 14,3; 16,9]	11	13 [9,3; 11,1; 14,3; 19,3]	15 [11,1; 13,5; 16; 22]	11,9 [10,4; 11,5; 13,9; 17,4]
		4	19	13,5 [9,6; 11,9; 16; 18,8]	9	12,7 [9,3; 11; 15; 16,4]	15,2 [12; 13,5; 17; 22]	11,9 [9,6; 11,5; 12,7; 16,9]

Продолжение таблицы 1

Категория	Показатели	Этапы	N	Подгруппа 1 группы НЭК	N	Подгруппа 2 группы НЭК	Кишечная непроходимость	Гастрошизис
Гемодинамические	САД	1	19	56 [35; 52; 59; 78]	11	38 [31; 33; 50; 58]	55 [40; 51; 63; 71]	53 [40; 48; 53; 63]
		2	19	*50 [34; 43; 53; 73]	11	40 [30; 35; 41; 56]	*52 [36;48;60;75]	*72 [40; 65; 73; 77]
		3	19	55[40; 51; 60; 70]	11	*50 [38; 44; 53; 56]	56 [40;50;63; 77]	*70[58; 70; 73; 77]
		4	19	56 [45; 51; 63; 75]	9	44 [25; 40; 51; 53]	59 [40;53; 64; 73]	*73[50; 63; 77; 80]
	ДМП	1	19	7 [6; 7; 8; 12]	11	8 [5; 6; 9; 9]	4 [1; 3; 5; 12]	1 [1; 1; 2; 2]
		2	19	*4 [2; 3; 6; 9]	11	5 [3; 4; 8; 10]	*6 [3; 5; 7; 10]	*8 [5; 6; 9; 12]
		3	19	*3 [0; 3; 4; 8]	11	*4 [3; 3; 6; 12]	5 [2; 4; 6; 12]	*7 [5; 6; 9; 14]
		4	19	*2 [1; 1; 2; 7]	9	*4 [3; 4; 7; 8]	4 [1; 4; 6; 8]	*10 [6; 8; 12; 13]
	ЧСС	1	19	152 [132; 146; 156; 164]	11	167 [149; 159; 172; 174]	148 [118; 144; 156; 164]	146 [131; 142; 147; 155]
		2	19	*143 [129; 134; 149; 178]	11	156 [124; 153; 166; 171]	*139 [118; 130; 147; 156]	152 [137; 139; 152; 157]
		3	19	148 [137; 142; 150; 157]	11	*158 [138; 148; 164; 174]	*142 [124; 138; 150; 165]	146 [134; 136; 148; 153]
		4	19	148 [130; 144; 152; 164]	9	163 [154; 159; 172; 176]	*141 [127; 138; 148; 163]	147 [134; 142; 152; 169]
Метаболические	FiO ₂	1	19	0,4[0,3; 0,3; 0,4; 0,45]	11	0,4 [0,35; 0,4; 0,5; 0,5]	0,3 [0,21; 0,3; 0,3; 0,4]	0,4 [0,3; 0,3; 0,4; 0,4]
		2	19	*0,3 [0,25; 0,3; 0,35; 0,4]	11	0,4 [0,3; 0,35; 0,5; 0,5]	0,3 [0,25; 0,3; 0,35; 0,4]	0,4 [0,25; 0,4; 0,4; 0,4]
		3	19	*0,3 [0,21; 0,25; 0,3; 0,4]	11	0,5 [0,25; 0,4; 0,5; 0,8]	*0,25 [0,21; 0,25; 0,3; 0,4]	0,3 [0,25; 0,3; 0,4; 0,4]
		4	19	0,3 [0,21; 0,28; 0,3; 0,4]	9	0,4 [0,3; 0,35; 1; 1]	0,3 [0,21; 0,3; 0,4; 0,4]	0,4 [0,21; 0,3; 0,4; 0,45]
	RQ	1	19	0,87 [0,82; 0,86; 0,9; 0,93]	11	0,87 [0,76; 0,83;0,89;0,97]	—	0,82 [0,79; 0,81; 0,83; 0,88]
		2	19	*0,9 [0,83; 0,87;0,92;0,98]	11	0,9 [0,83; 0,89; 0,92; 0,98]	0,84 [0,74; 0,82; 0,87;1]	0,8 [0,78; 0,79; 0,81; 0,86]
		3	19	0,87 [0,79; 0,83;0,91;0,95]	10	0,87 [0,8; 0,83; 0,87; 0,94]	*0,86 [0,8; 0,84; 0,89;0,93],	0,84 [0,81; 0,83; 0,84; 0,86]
		4	7	*0,86[0,8; 0,84;0,86;0,87]	6	0,85 [0,82; 0,84;0,87;0,94]	—	0,83 [0,8; 0,81; 0,85; 0,89]
	REE	1	19	51 [42; 47; 54; 57]	11	57 [53; 56; 65; 73]	—	46 [42; 46; 47; 50]
		2	19	47 [36; 42; 53; 67]	11	*53 [47; 51; 54; 62]	43 [34; 39; 46; 56]	50 [38; 46; 52; 56]
		3	19	*56 [47; 52; 59; 67]	10	61 [41; 59; 66; 67]	*53 [45; 49; 56; 67]	*56 [48; 49; 57; 60]
		4	7	53 [43; 49; 58; 63]	6	65 [50; 63; 72; 74]	—	*52,5 [50; 52; 54; 57]
	SaO ₂ – SvO ₂	1	19	34 [23; 29; 39; 44]	11	31 [19; 22; 46; 50]	28 [21; 26; 32; 44]	20 [15; 17; 24; 33]
		2	19	40 [22; 34; 41; 42]	11	27 [20; 22; 39; 43]	31 [17; 27; 35; 42]	24 [20; 22; 24; 34]
		3	19	34 [23; 28; 42; 47]	11	35 [27; 34; 40; 52]	*33 [19; 28; 37; 43]	27 [16; 24; 27; 37]
		4	19	32 [24; 28; 33; 39]	9	38 [27; 33; 41; 45]	32 [17; 24; 34; 41]	*29 [21; 27; 32; 34]

Примечания: 1. * – значимое изменение показателей в сравнении с этапом 1 ($p < 0,05$, Критерий Вилкоксона). 2. Условные обозначения: Le – лейкоциты ($10^9/\text{л}$), абс. лф – абсолютное количество лимфоцитов ($10^9/\text{л}$), Тг – тромбоциты ($10^9/\text{л}$), СРБ – «С»-реактивный белок (мг/л), глик. – гликемия (ммоль/л), лакт. – лактат (ммоль/л), м-на – мочевины (ммоль/л), КОД – коллоидно-осмотическое давление (мм рт. ст.), САД – среднее артериальное давление (мм рт. ст.), ДМП – давление в мочевом пузыре (мм рт. ст.), ЧСС – частота сердечных сокращений (ударов в минуту), FiO₂ – фракция кислорода на вдохе, RQ – дыхательный коэффициент, REE – расход энергии в покое (ккал/кг/сутки), «SaO₂ – SvO₂» – разница сатурации артериальной и венозной крови (%).

Летальность тесно связана с показателем массы тела при рождении (M_0) ≤ 1500 г ($\chi^2 = 9,85$; OR = 21,67; p = 0,017). Первичная значимость в развитии неблагоприятного исхода принадлежала показателю M_0 , 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) с дальнейшей переоценкой показателей. Динамика маркеров воспаления значимо не отличалась на первых трех этапах исследования со статистически значимым снижением выраженности у новорожденных второй подгруппы. Результаты биохимических анализов статистически идентичны, за исключением динамики лактата. Отмечена гиперлактатемия 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.

Метод логистической регрессии позволил разработать в наиболее прогностически неблагоприятной III группе новорожденных модель предсказания выживания с 3-х суток послеоперационного периода с включением независимых предикторов – срока гестации и оценки ПОН по шкале «NEOMOD» – методом пошагового отбора параметров (таблица 2).

Таблица 2 – Параметры логистической регрессии в группе III

Параметр	Оценка, (b)	Стандартная ошибка, (σ)	χ^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 3»	-0,6793	0,3246	4,3808	0,0459	0,5067

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 2,0 раза. Сочетание OR «срока гестации» и OR «NEOMOD 3» увеличивало шансы летального исхода в 1,3 раз. Таким образом, в послеоперационном периоде на этапе краткосрочного прогноза значимым предиктором неблагоприятного исхода является прогрессирование ПОН.

Для ROC-анализа исследована генеральная совокупность с дальнейшим

разделением по критерию 28-дневной летальности: благоприятный исход у 66 (85,71 %), неблагоприятный исход у 11 (14,29 %). Продемонстрирована AUC M_0 0,944 с показателями: $\sigma = 0,042$; 95 % CI (0,866–0,983); $p < 0,0001$. Критическая точка M_0 с index $J_{\max}$ 0,8485 представлена массой > 1240 г с характеристиками Se 93,94 % (95 % CI 85,2–98,3 %), 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 $M_0 < 1\,000$ г демонстрировал вероятность летального исхода после оперативного вмешательства 90–100 %. У новорожденных с $M_0 > 2\,400$ г летальный исход не был ассоциирован с наличием хирургической патологии и хирургическим вмешательством.

Шкалы динамической оценки ПОН. Балльная оценка по исследуемым шкалам на выделенных этапах приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка выраженности полиорганной недостаточности у новорождённых на этапах исследования: Me [min; max]

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

Сравниваемые шкалы продемонстрировали прямую, сильную, статистически значимую корреляционную связь (r от 0,719 до 0,798, $p = 0,000$) на всех этапах исследования. Обе шкалы удовлетворительно отражали динамику ПОН. По результату ROC-анализа (рисунок 2) можно утверждать, что обе шкалы обладали высокой чувствительностью, причём на этапах 1-м и 3-м «aSOFA» имела незначительное преимущество.

При сопоставлении результатов оценок методом сравнения AUC продемонстрированы достаточно большие площади под ROC-кривыми обеих шкал с наименьшей разницей на 2-м и 4-м этапах исследования, равной, соответственно, 0,01 ($p = 0,971$) и 0,014 ($p = 0,339$), что явилось подтверждением информативности прогностических показателей, включенных в шкалы, в конце первых суток послеоперационного периода, как самого

нестабильного периода, и седьмых суток, как периода регресса операционной травмы. Характеристики критических точек двух шкал для благоприятного исхода представлены в таблице 4.

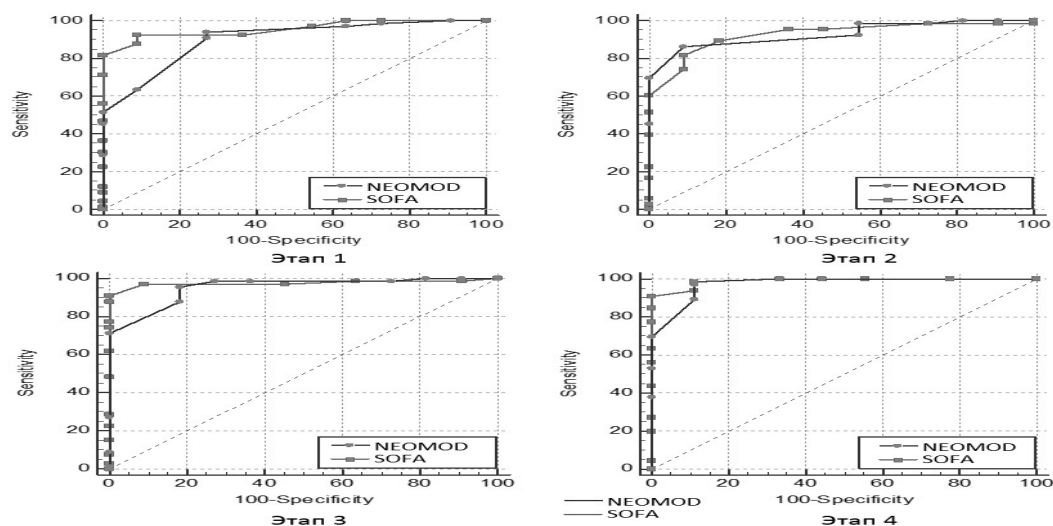


Рисунок 2 – Сопоставление ROC-кривых шкал «NEOMOD» и «aSOFA» на выделенных этапах исследования

Таблица 4 – Характеристика критических точек шкал «aSOFA» и «NEOMOD» методом ROC-анализа

Этапы	«aSOFA»	«NEOMOD»
1-й	≤ 12 баллов: Se 92,42 % (95 % CI 83,2–97,5 %), Sp 90,91 % (95 % CI 58,7–99,8 %), +LR 10,17, –PV 99,1 % (95 % CI 92,7–100 %)	≤ 6 баллов: 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 %)
2-й	≤ 12 баллов: 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 %)	≤ 5 баллов: 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 %)
3-й	≤ 13 баллов: 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 %)	≤ 5 баллов: 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 %)
4-й	≤ 13 баллов: 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 %)	≤ 5 баллов: 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 %)

Летальный исход был неизбежен при оценке ПОН в 16 и более баллов по «aSOFA» и в 9 баллов по «NEOMOD».

Лактат. На первом этапе исследования ROC-кривая лактатемии имела характеристики умеренной по качеству модели: AUC = 0,774, $\sigma = 0,059$; 95 % CI 0,665–0,862; $p < 0,0001$. В конце первых суток послеоперационного периода AUC, равная 0,863, отражала реализацию операционного стресса и начало послеоперационного адаптационного процесса. К седьмым суткам исследования AUC соответствовала 0,889, $\sigma = 0,046$; 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 шкалам «NEOMOD» и «aSOFA» (таблица 5) с нарастанием коэффициента корреляции к седьмым суткам ($R = 0,796$; $p = 0,000$). Снижение коэффициентов корреляции на предшествующих этапах, вероятно, связано с многофакторностью процессов адаптации к операционному стрессу на фоне первичной адаптации к внеутробной жизни.

Таблица 5 – Корреляционные сопоставления шкал «NEOMOD» и «aSOFA» с уровнем лактата плазмы на этапах исследования

Шкалы	Этапы			
	1-й	2-й	3-й	4-й
«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 ($p = 0,000$)

При поступлении критическая точка (index $J_{\max} = 0,5606$) была представлена показателем лактата 3,3 ммоль/л с Se 74,24 % (95 % CI 62,0–84,2 %) и Sp 81,82 % (95 % CI 48,2–97,7 %). Значения лактата выше 3,3 ммоль/л в 4,0 раза чаще встречались при неблагоприятном исходе, чем при благоприятном. Летальность в 100 % случаев соответствовала динамике показателя от 4,7 до 3,6 ммоль/л с ретенцией в раннем послеоперационном периоде на уровне 4 ммоль/л. Выживаемость в 100 % случаев ассоциировалась с показателем $\leq 2,4$ ммоль/л при поступлении и дальнейшим его снижением. Неблагоприятное прогностическое значение имела концентрация лактата более 2,5 ммоль/л (Se 100 %, Sp 45,45 %) к концу первых суток послеоперационного периода и более 4,7 ммоль/л (Se 100 %, Sp 0 %) в течение недели.

Расход энергии в покое. Корреляционный анализ связи показателя REE с двумя шкалами ПОН на этапах исследования выявил прямую, значимую корреляционную связь средней силы: с «aSOFA» на всех этапах, с «NEOMOD» начиная со второго (таблица 6). Но только в 10 % случаев повышение REE и оценки ПОН были полностью взаимообусловлены.

Таблица 6 – Корреляционные сопоставления шкал «NEOMOD» и «aSOFA» с уровнем REE на этапах исследования

Шкала	Этап			
	1-й (N = 45)	2-й (N = 77)	3-й (N = 72)	4-й (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. * – статистически значимые корреляционные коэффициенты (p < 0,05)				

Высокая прогностическая ценность ROC-кривой на 1-м и 2-м этапах исследования объяснялась активацией адаптивного ответа на стресс (рисунок 3).

При поступлении критическая точка (index $J_{\max} = 0,6212$) 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 %), который в 3,4 раза чаще встречался при неблагоприятном исходе, чем при благоприятном. Критерием со 100 % специфичностью, исключающим ложноположительный результат, была точка разделения ≥ 62 ккал/кг/сутки как предиктор неблагоприятного исхода.

На 2-м этапе критическая точка REE 51 ккал/кг/сутки (index $J_{\max} = 0,6212$) имела схожие характеристики: Se 81,8 % (95 % CI 48,2–97,7 %) и Sp 80,3 % (95 % CI 68,7–89,1 %), +LR = 4,15. Точка со 100 % чувствительностью соответствовала уровню REE 34 ккал/кг/сутки, что позволило расценивать состояние гипометаболизма в раннем послеоперационном периоде как благоприятный предиктор исхода. Развитие гиперметаболического ответа с повышением расхода энергии более 53 ккал/кг/сутки до критических значений свыше 60 ккал/кг/сутки у новорожденных в критическом состоянии было проявлением декомпенсации постнатального адаптационного периода и ассоциировалось с повышением риска смерти.

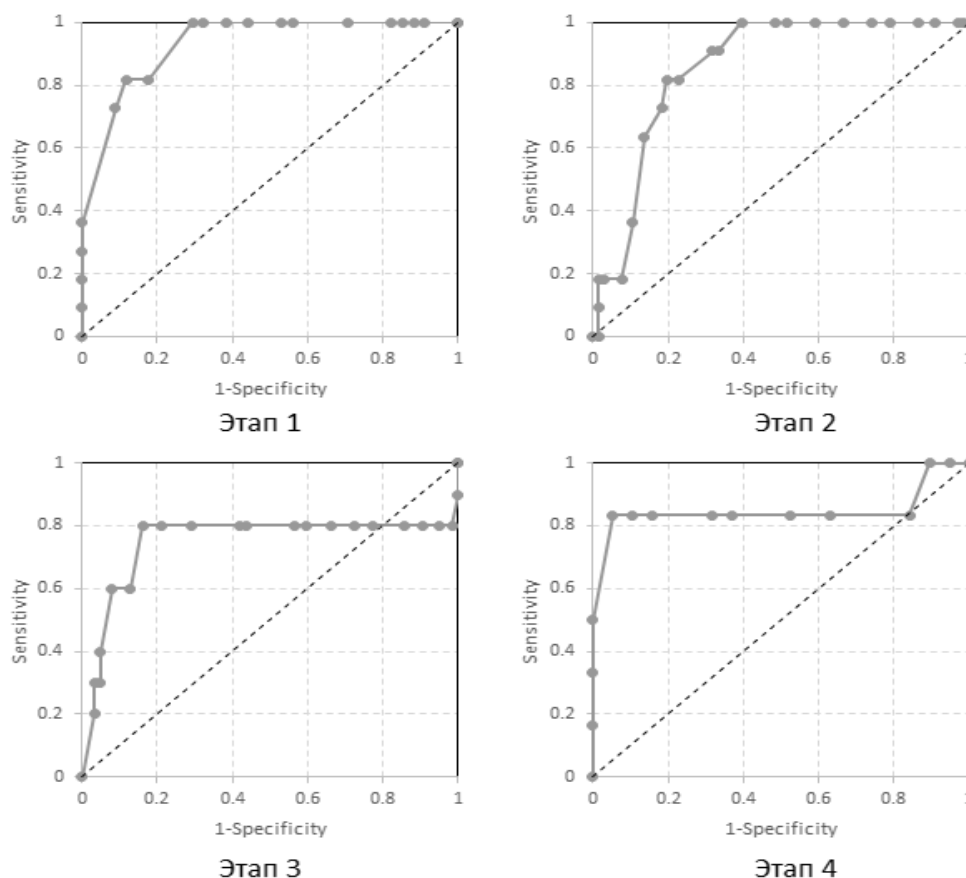


Рисунок 3 – ROC-кривые уровня показателя REE у новорожденных на этапах исследования

Модель линейной регрессии для срока выхода на 50 % объема энтерального питания. Модель множественной линейной регрессии позволила изучить набор независимых переменных (методом Форварда), от которых линейно зависело достижение объема 50 % энтерального питания (ЭП). Результаты множественной линейной регрессии в группах представлены формулами для практического расчета в рубрике «Практические рекомендации».

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 объема нутриентов 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, коррекция лечения требуется с концентрации 2,5 ммоль/л в течение первых суток послеоперационного периода, при значениях выше 4,7 ммоль/л требуется персонализация интенсивной терапии.

4. В особо сложных случаях для прогнозирования сроков достижения объема 50 % ЭП рекомендовано использовать математическую формулу, учитывающую технические возможности оснащения отделений реанимации и интенсивной терапии (таблица 7):

Таблица 7 – Математические формулы расчета суток выхода на 50 % энтерального питания

В группе с кишечной непроходимости при поступлении
$y = -1,162 + 0,12 \times \text{Hb} + 0,243 \times \text{Le} + 1,112 \times \text{СГ} - 0,02 \times \text{Tr} - 0,953 \times \text{ДПМ} - 0,513 \times \text{КОД} + 1,012 \times \text{лакт.}$
В группе с ВПР передней брюшной стенки при поступлении
$y = 299,008 - 3,1721 \times \text{aHCO}_3 - 3,004 \times \text{T}_{\text{тела}} + 0,253 \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) + 0,029 \times \text{Tr} - 3,049 \times \text{СГ} - 4,174 \times \text{«NEOMOD»} - 0,035 \times \text{СРБ}$
В группе с ВПР передней брюшной стенки на третьи сутки послеоперационного периода
$y = 237,343 + 0,198 \times \text{СРБ} - 1,19 \times \text{aHCO}_3 - 263,987 \times \text{RQ} - 1,226 \times \text{ДМП} + 0,564 \times \text{pO}_2 + 3,966 \times \text{лакт.} + 0,022 \times \text{САД}$
В группе с НЭК при поступлении
$y = -99,7 + 108,337 \times \text{RQ} - 0,479 \times \text{Le} - 4,545 \times \text{ТД} + 0,798 \times \text{VCO}_2 - 0,236 \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) + 3,966 \times \text{VO}_2 - 0,001 \times \text{СРБ}$
Примечания:
1. y – сутки выхода на 50 % ЭП;
2. -1,162; 299,008; 237,343; -99,7 – база;
3. Условные обозначения: 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.), лакт. – лактат (ммоль/л), aHCO_3 – актуальный бикарбонат (ммоль/л), T тела ($^{\circ}\text{C}$), « $\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2$ » – разница сатурации артериальной и венозной крови (%), «NEOMOD» (баллы), СРБ – «С»-реактивный белок (мг/л), RQ – дыхательный коэффициент, pO_2 – напряжение кислорода в венозной крови (мм рт. ст.), САД – среднее артериальное давление (мм рт. ст.), ТД – темп диуреза (мл/кг/ч), VCO_2 – продукция CO_2 (мл/кг/мин), VO_2 – потребление O_2 (мл/кг/мин).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шмаков, А. Н. Предварительная оценка влияния цитофлавина на эффективность интенсивной терапии новорождённых / А. Н. Шмаков, **К. В. Бударова**, С. И. Сирота // **Медицина и образование в Сибири**. – 2012. – № 6. – С. 42.
2. 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. 42.
3. **Бударова, К. В.** Возможности ROC-анализа в интенсивной терапии новорожденных / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, С. И. Сирота // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в 21 веке»**. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 88–92.
4. **Бударова, К. В.** Оценка значимости лактата в интенсивной терапии новорожденных / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков, С. И. Сирота // **Педиатр**. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 75–80.
5. **Бударова, К. В.** Бактериологический мониторинг новорожденных с язвенно-некротическим энтероколитом / **К. В. Бударова**, С. И. Сирота, А. Н. Шмаков // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: мат. 5-го Российского конгресса. – М., 2009. – С. 84.
6. Критерии оценки нутритивного статуса у новорожденных с хирургической патологией / **К. В. Бударова** [и др.] // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: мат. 6-го Российского конгресса. – М., 2011. – С. 237.
7. Шмаков, А. Н. Значение качественного состава инфузионной терапии у новорожденных с постгипоксическим состоянием / А. Н. Шмаков, **К. В. Бударова** // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. III, № 3. – С. 58–62.
8. **Бударова, К. В.** Возможности метаболической коррекции в послеоперационном периоде у новорожденных / **К. В. Бударова**, А. Н. Шмаков // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: мат. 7-го Российского конгресса. – М., 2013. – С. 57.
9. Шмаков, А.Н. Влияние качественного состава плановой инфузии на гомеостаз новорожденных. / А.Н. Шмаков, **К.В. Бударова** // Педиатрическая

анестезиология и интенсивная терапия: мат. 7-го Российского конгресса. – М., 2013. – С. 227.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПР	– врожденный порок развития
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
НК	– непрямая колориметрия
НЭК	– некротизирующий энтероколит
ПОН	– полиорганная недостаточность
ЭП	– энтеральное питание
+LP	– отношение правдоподобия для положительного результата
95% CI	– 95% Confidence Interval (95% доверительный интервал)
aSOFA	– The adaptive Sequential Organ Failure Assessment
AUC	– Area Under Curve (площадь под ROC-кривой)
FiO ₂	– фракция кислорода на вдохе
M ₀	– масса тела при рождении
NEOMOD	– The Neonatal Multiple Organ Dysfunction
OR	– Odds Ratio (отношение шансов)
-PV	– прогностичность отрицательного результата
REE	– Resting Energy Expenditure (расход энергии в покое)
SaO ₂	– сатурация (насыщение кислородом) гемоглобина в артериальной крови
Se	– Sensitivity (чувствительность)
Sp	– Specificity (специфичность)
SpO ₂	– сатурация (насыщение кислородом) гемоглобина в капиллярной крови
SvO ₂	– сатурация (насыщение кислородом) гемоглобина в венозной крови
σ	– стандартная ошибка