

На правах рукописи

**Кулижников
Григорий Викторович**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
КОМПЛЕКСА БИОМАРКЕРОВ**

14.01.08 - педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Фурман Евгений Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.

Научный консультант:

Николенко Андрей Валентинович – кандидат медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Елена Соломоновна Кешиян – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела «неонатологии и патологии детей раннего возраста» и Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Елена Николаевна Серебрякова – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации.

Защита состоится « » 2021 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. С авторефератом – на сайтах <http://www.psma.ru/> и <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент **Карпунина Наталья Сергеевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Снижение перинатальной смертности и заболеваемости – это важные условия создания положительной демографической ситуации в стране. Актуальной задачей врача является своевременное выявление факторов риска, влияющих на состояние здоровья новорожденных детей. Особое место занимает разработка методов ранней диагностики, профилактики, лечения заболеваний, а также совершенствование выхаживания новорожденных [Ирисмат Б.У.].

Ранний неонатальный период (первые 7 суток жизни) является одним из самых опасных периодов в жизни человека, это обусловлено переходом организма ребенка от внутриутробного существования к внеутробному [Жидкова О.Б. 2012]. Во многих работах описано, что тяжелые состояния, возникающие в период новорожденности, формируют у детей предрасположенность к будущим болезням [Баранов А.А. 2012, Аронскинд Е.В. 2010]. Нередко перенесенные критические состояния вызывают необратимые изменения в работе органов [Захарова Л.А. 2014, Серебрякова Е.Н. 2017].

Высокая частота внутриутробного инфицирования новорожденного является актуальной проблемой в современной неонатологии. Внутриутробная среда больше не считается стерильной. Некоторые исследования показывают, что микроорганизмы естественным образом в норме присутствуют во внутриамниотических средах задолго до родов [Kan B. 2016]. Младенец может быть инфицирован внутриутробно [Licona R.T.S. 2017]. В структуре перинатальной смертности в Российской Федерации более 40% случаев приходится на внутриутробные заболевания [Кузьмин В.Н. 2017]. По статистике, инфекционный диагноз имеет практически каждый второй новорожденный ребенок, поступающий в отделение реанимации и интенсивной терапии (48% от общего числа) [Буданов П.В. 2010]. Неонатальные инфекции являются основной причиной смертности в возрасте до 28 дней [Kan B. 2016]. Клинические признаки и симптомы неонатальных инфекций у глубоко недоношенных детей трудно диагностируемы и неспецифичны, в связи с чем точный диагноз остается серьезной проблемой в клинической практике [Ebenebe C.U. 2021]. Тяжелое течение врожденных инфекций часто приводит к вторичному поражению органов и систем, что сопровождается синдромом полиорганной недостаточности [Усенко Л.В. 2016, Hotchkiss R.S. 2003]. В современных работах активно изучаются полиморфизмы различных генов как маркеры предрасположенности и тяжести инфекции. Особенно актуальным является изучение полиморфизмов генов у беременных женщин, способных указать на высокий риск преждевременных родов и предрасположенность к внутриутробному инфицированию. Известно, что генетический полиморфизм интерлейкина – 1β (ИЛ- 1β) повышает вероятность развития сепсиса [Atashi V. 2018], а наличие полиморфизма гена, кодирующего $\beta 2$ -адренергический рецептор (ADRB2) у матери повышает риск преждевременных родов и мертворожденности [Проклова Г.Ф. 2020].

Глубоко недоношенные дети плохо адаптируются к внеутробному существованию. В научных работах описана прямая связь неблагоприятных исходов у глубоко недоношенных детей с тяжестью состояния в раннем неонатальном периоде [Зайцева М.Л. 2015]. Преждевременные роды могут быть спровоцированы материнскими причинами, не связанными с внутриутробной инфекцией. В этом случае адаптационные возможности детского организма менее истощены, чем у детей, родившихся с врожденной инфекцией [Давыдова Ю.В. 2017, Licona R.T.S. 2017]. В настоящее время известно большое количество инфекционно-воспалительных маркеров (С-реактивный протеин (СРП), прокальцитонин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, пресепсин и другие) с различной чувствительностью и специфичностью, однако идеальный маркер, позволяющий на ранних стадиях диагностировать развитие инфекционного процесса, так и не обнаружен [Rogic D. 2017].

Степень разработанности темы исследования

Интенсивность иммунного ответа у недоношенных новорожденных при врожденных инфекциях зависит от сниженной продукции иммунных факторов, что может быть обусловлено полиморфизмом соответствующих генов [Jabandziew P. 2014].

Имеется необходимость в дальнейшем изучении инфекционно-воспалительных маркеров, в том числе в сочетании с новыми биомаркерами, для повышения эффективности прогнозирования тяжести состояния новорожденных детей с ЭНМТ. Лишь в небольшом количестве работ комплексно оценивается прогностическая значимость инфекционно-воспалительных маркеров. В современных условиях актуальной задачей любого врача-клинициста является быстрая верификация маркеров критических состояний, особенно у детей с ЭНМТ [Фурман Е.Г. 2019].

Ген фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) кодирует синтез фактора роста эндотелия, который отвечает за ангиогенез [Гавриленко А.В. 2019] и играет важную роль в патогенезе критического состояния за счет формирования капиллярной утечки [Amalakuhan B. 2016]. VEGF участвует в формировании многих заболеваний [Greenberg D.A. 2013, Kandasamy Y. 2017]. Комбинации полиморфизмов, в частности VEGF и гена, кодирующего β 1-адренергические рецепторы (ADRB1), могут утяжелять течение патологического процесса [Gjyshi A. 2018].

Однако значение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и полиморфизма его гена у новорожденных детей с ЭНМТ и с различной тяжестью состояния остается еще недостаточно изученной. В современных публикациях представлено не так много исследований, которые были бы посвящены верификации комплекса маркеров, с учетом наличия полиморфизмов соответствующих генов, позволяющего своевременно диагностировать и, следовательно, предотвращать развитие неблагоприятных исходов на ранних стадиях патологического процесса у глубоко недоношенных детей. Вышеизложенное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – определить клинические, лабораторно-инструментальные и генетические биомаркеры прогнозируемой тяжести состояния и летальности у новорожденных детей с ЭНМТ и очень низкой массой тела (ОНМТ).

Задачи исследования

1. Провести оценку особенностей цитокинового профиля и клинико-лабораторных маркеров неонатальных инфекций у глубоко недоношенных новорожденных детей в тяжелом состоянии в раннем неонатальном периоде на современном методологическом уровне.

2. Определить состояние эндотелия у глубоко недоношенных новорожденных детей, находящихся в тяжелом состоянии, с помощью оценки изменения тонуса сосудов при проведении тепловой пробы с использованием вейвлет-анализа колебаний кожной температуры (БАКТ) и определения VEGF.

3. Оценить частоту полиморфизма генов, кодирующих α 2A-адренергические рецепторы (ADRA2A) (полиморфизм C-1291G), ADRB1 (полиморфизм Gly389Arg), ADRB2 (полиморфизм Arg16Gly) и гена VEGF (полиморфизмы C2578A, G634C, C936T) в когорте недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, а также определить связи изучаемых полиморфизмов с особенностями течения тяжелого состояния и клинико-лабораторными показателями у недоношенных детей.

4. Сравнить частоту полиморфизмов ADRB2 в когорте женщин, родивших раньше срока детей с ЭНМТ, и женщин, родивших в срок.

5. Установить предикторное значение комплекса биомаркеров (клинических, полиморфизма генов и эндотелиальной дисфункции) при рождении глубоко недоношенных новорожденных детей в прогностической оценке состояния к 7 суткам жизни, а также летальности к концу позднего неонатального периода.

Научная новизна

С помощью современных лабораторно-инструментальных методов получены новые данные об особенностях цитокинового профиля и клинико-лабораторных маркеров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у глубоко недоношенных новорожденных детей в неонатальном периоде, определены закономерности данных маркеров в зависимости от тяжести состояния недоношенных новорожденных, а также установлена их взаимосвязь с тяжестью полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале неонатальной полиорганной дисфункции (NEOMOD) на 7 сутки жизни.

Впервые с помощью ВАКТ с проведением тепловой пробы выполнено исследование состояния эндотелия у глубоко недоношенных новорожденных детей, находящихся в тяжелом состоянии в неонатальном периоде.

Впервые изучена и определена клиническая значимость концентрации VEGF в крови в конце раннего неонатального периода (7 сутки жизни) у глубоко недоношенных детей.

Впервые с помощью современных молекулярно-генетических методов изучена частота полиморфизма генов адренорецепторов и VEGF в когорте глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести состояния. Изучены также ассоциации полиморфизма генов адренорецепторов с маркерами эндотелиальной дисфункции и клинико-лабораторными особенностями тяжелых состояний.

Исследована частота встречаемости и взаимосвязь полиморфизмов адренорецепторов матерей с экспрессией инфекционно-воспалительных маркеров у их детей.

Установленное предикторное значение комплекса биомаркеров позволило разработать диагностический алгоритм определения риска пролонгации тяжелого состояния к концу неонатального периода и летального исхода в неонатальном периоде. Оценка состояния проводится в первые и третьи сутки жизни, что позволяет прогнозировать состояние к седьмым суткам жизни и риск летального исхода у новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование продемонстрировало значимость применения молекулярно-генетических методов (ПЦР в режиме реального времени), позволяющих рассмотреть возможность ведения женщин с наличием полиморфизма гена ADRB2 как группу высокого риска преждевременных родов.

На основании полученных данных предложено проводить определение концентрации ИЛ-8 в крови в 1 сутки жизни, что позволяет выявить детей высокого риска летального исхода в когорте глубоко недоношенных новорожденных.

На основании результатов, полученных в исследовании, были предложены уравнения множественной регрессии (далее – Модель риска), для первых и третьих суток жизни, позволяющие выявить высокий риск сохранения тяжелого состояния к концу раннего неонатального периода и летального исхода. Ценность уравнений множественной регрессии заключается в доступности исходных данных и легкости проведения оценки.

Решение вопроса прогнозирования динамики состояния в первые и третьи сутки жизни может позволить своевременно провести дополнительное обследование для уточнения диагноза и вести таких детей как пациентов высокого риска летального исхода. В частности, дополнительное обследование и назначение адекватной антибактериальной терапии в когорте глубоко недоношенных детей с высоким риском летального исхода может позволить снизить летальность.

Методология и методы исследования

При выполнении настоящей работы были изучены и проанализированы данные отечественной и иностранной научной литературы, касающиеся темы диссертации.

Методология исследования включала комплексную оценку данных анамнеза, клинических, инфекционно-воспалительных маркеров и генетических полиморфизмов, инструментальных и лабораторных данных у глубоко недоношенных детей.

Использовались современные методы статистического анализа с учетом задач и методов настоящего исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Обнаружена связь течения тяжелого состояния с клинико-лабораторными показателями и биомаркерами: концентрация ИЛ-8 в 1 сутки жизни и уровень маркера ангиогенеза VEGF на 7 сутки жизни могут быть использованы в выявлении высокого риска неблагоприятного исхода в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у глубоко недоношенных детей.

2. Измерения амплитуд колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне регуляции микроциркуляции методом ВАКТ на 7 сутки жизни позволяет заподозрить наличие эндотелиальной дисфункции, которая является маркером тяжести состояния.

3. Установлена связь полиморфных вариантов генов адренорецепторов и VEGF у глубоко недоношенных детей с клинико-лабораторными показателями, а также полиморфизма гена ADRB2 у матери на состояние мочевыделительной системы новорожденного в раннем неонатальном периоде.

4. Отмечается разнонаправленная частота встречаемости полиморфных вариантов генов ADRA2A, ADRB1, ADRB2, VEGF в группах обследованных глубоко недоношенных детей, при этом частота полиморфизма гена ADRB2 у матерей, имеющих преждевременные роды, выше, чем у глубоко недоношенных детей, и выше, чем у матерей контрольной группы.

5. Разработанная Модель риска может быть использована в первые и третьи сутки жизни для уточнения прогноза.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, на кафедре факультетской и госпитальной педиатрии Пермского государственного медицинского университета Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На основании результатов исследования представлены Модели риска, позволяющие прогнозировать тяжесть состояния и летальный исход у глубоко недоношенных детей.

Результаты диссертационного исследования по прогнозированию динамики тяжести состояния у глубоко недоношенных новорожденных детей внедрены в практику работы ОРИТ в Перинатальном центре государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) Пермского края «Ордена Знак Почета» «Пермская краевая клиническая больница».

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер диссертационного исследования 121040500252-4.

Работа выполнена при поддержке «Российского фонда фундаментальных исследований» в рамках научного проекта № 19-315-90115 «Предикторное значение комплекса биомаркеров в оценке тяжести критических состояний у недоношенных детей в неонатальном периоде».

Степень достоверности и апробация результатов

В пользу достоверности результатов диссертационной работы свидетельствует статистически обоснованный объем исследования. Обследован 41 ребенок, при этом у каждого ребенка проанализирован 241 показатель. В исследовании приняло участие 26 детей

с ЭНМТ и 15 детей с ОНМТ. В основу исследования положена идея многофакторного влияния инфекционно-воспалительных процессов с учетом генетических факторов на динамику тяжести состояния. Влияние каждого маркера проверялось отдельно и с учетом других, использовались специальные методы статистического анализа. Для решения поставленных задач применялся комплексный методологический подход с использованием современных клинических, инструментальных, биохимических и генетических методов исследования, соответствующего сертифицированного медицинского оборудования, компьютерных технологий. Достоверность результатов диссертационной работы определяется использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия. Согласно паспорту научной специальности «Педиатрия», областью данного исследования являются: пункты 1, 3, 5, 6 и 7.

Апробация материалов диссертации и публикации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VI Евро-Азиатском неонатальном форуме (Екатеринбург, с 15 по 17 апреля 2019 года), на XIII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, с 23 по 25 ноября 2020 года), на педиатрической онлайн-конференции в г. Перми (2020 г).

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Апробация работы проведена на заседании научной проблемной комиссии по педиатрии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен отбор пациентов для включения в исследование, анамнестическое и клинико-лабораторное обследование детей, их матерей и женщин контрольной группы; инструментальное обследование детей на приборе «Микротест»; сбор материала для проведения биохимического и генетического исследования; динамическое наблюдение в контрольных точках исследования; проведение иммуноферментного анализа (VEGF, моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-1), ИЛ-6, ИЛ-8); сбор и обобщение клинического материала; создание электронной базы данных исследуемых пациентов; статистический анализ и интерпретация полученных результатов; разработка диагностического алгоритма, подготовка публикаций по теме исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 193 источника, из них 90 отечественных и 103 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 27 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На базе ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, на кафедре факультетской и госпитальной педиатрии, кафедре анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи,

в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра ГБУЗ «Пермская краевая клиническая больница» проведено сплошное продольное сравнительное проспективное межпредметное исследование.

Родители обследуемых детей были ознакомлены с особенностями, целью и задачами исследования, дали свое добровольное информированное согласие. Диссертационная работа была утверждена локальным независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России.

Критерии включения в исследование: масса тела при рождении от 500 до 1500 граммов; гестационный возраст от 22 до 33 недель; дыхательная недостаточность, потребовавшая аппаратной респираторной поддержки при рождении (постоянное положительное давление в конце выдоха (NCPAP), режим двойного положительного давления в дыхательных путях (DUOPAP), искусственная вентиляция легких (ИВЛ), высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких).

Критерии исключения из исследования: синдром аспирации мекония; гемолитическая болезнь новорожденных; наличие комбинированных пороков развития; критические врожденные пороки сердца; задержка внутриутробного роста плода; внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) в 1 сутки жизни.

Методы

Использовался клиничко-anamnestический метод. Изучались данные анамнеза (гестационный возраст, масса тела и длины тела при рождении, данные шкалы Апгар, оценка по шкале Сильвермана, потребность в ведении сурфактанта, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери (наличие выкидышей, замерших и внематочных беременностей), вид родоразрешения (кесарево сечение или через естественные родовые пути)).

Клиничко-инструментальные методы исследования включали общеклинические показатели (тяжесть состояния по шкале NEOMOD, потребность в инотропной поддержке, потребность в инвазивной и неинвазивной вентиляции, параметры вентиляции, темпы диуреза, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)); измерение амплитуды колебаний кожной температуры в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах регуляции микроциркуляции методом вейвлет-анализа в условиях тепловой пробы.

Лабораторные и молекулярно-генетические исследования включали изучение данных общего анализа крови (количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрит, лейкоцитов, эозинофилов, миелоцитов, юных нейтрофилов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, индекс ядерного сдвига нейтрофилов); биохимического исследования крови (общий белок и альбумин, глюкоза, мочевина, креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, СРП, калия, натрия, кальция, лактат); общего анализа мочи (количество лейкоцитов, общего белка); данных кислотно-основного состояния (рН, парциальное давление углекислого газа, парциальное давление кислорода, гидрокарбонатный ион, дефицит оснований); уровня показателей VEGF, MCP-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в крови; полиморфизмов генов у детей (ген ADRB2 полиморфизм Arg16Gly, ген ADRA2A полиморфизм C-1291G, ген ADRB1 полиморфизм Gly389Arg, ген ADRB2 полиморфизм Arg16Gly, гена VEGF полиморфизмы C2578A, G634C, C936T); полиморфизмов генов у матерей (ген ADRB2 полиморфизм Arg16Gly).

В исследовании участвовал 41 недоношенный новорожденный ребенок. Для решения поставленных задач все обследованные дети ретроспективно были разделены на три группы: 1 – выжившие с оценкой по шкале NEOMOD менее 3 баллов на 7 сутки жизни (n=24), 2 группа – выжившие с оценкой по шкале NEOMOD на 7 сутки жизни 3 и более баллов (n=8), 3 группа – умершие дети в ОПИТ (n=8).

Сравнительный анализ срока гестации, массы тела и длины тела при рождении представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительный анализ групп по гестационному сроку, массе тела и длине тела при рождении, с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса, Me (xJ-xK) (95%-ный доверительный интервал)

Показатели	1 группа (n= 24)	2 группа (n= 9)	3 группа (n= 8)	H	P
Срок гестации (нед.)	27,50 (27,00–28,00)	27,00 (26,00–27,00)	24,50 (24,00–27,00)***	11,1972	0,0037
Масса тела при рождении (грамм)	1120,00 (990,00–1280,00)*	900,00 (800,00–995,00)**	745,00 (650,00–880,00)***	15,0940	0,0005
Длина тела при рождении (см.)	38,00 (36,00–39,00)*	33,00 (32,00–35,00)	32,00 (28,00–33,00)***	19,4025	0,0001

Примечание: Отмеченное в таблице значение P указывает на достоверное различие между всеми тремя группами, а достоверные различия между группами отмечены «*».

* Различия 1 и 2 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

** Различия 2 и 3 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

*** Различия 1 и 3 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Для изучения влияния полиморфизмов генов у матерей (ген ADRB2 полиморфизм Arg16Gly) на риск развития преждевременных родов, тяжесть состояния у детей в исследовании были включены 38 матерей исследуемых детей, а также 48 женщин, не имеющих отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и родивших здоровых детей.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью встроенного пакета анализа программы Excel® 2016 MSO, авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц «Stat2015». Отдельные расчеты проводились в программе MedCalc® 15.8 Portable.

Для анализа количественных признаков при отклонении от нормального распределения применялся расчет медианы (Me) и квартили (Q_1 , Q_3). При оценке статистической достоверности различий (p) в условиях отсутствия нормального распределения применялись U-критерий Манна-Уитни (U), Краскела-Уоллиса (H) и Хи-квадрат (χ^2). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Зависимость между количественными признаками оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r), между качественными признаками – с помощью коэффициента сопряженности Пирсона (K). Корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$. Выборочные средние представлены в виде доверительных (95%) интервалов: Me (Q_1 - Q_3). Проведен ROC анализ с использованием AUC (Area under ROC) - площади под ROC-кривой проверялось качество математической модели. Анализ выживаемости оценивался по методу Каплан-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Особенности клинико-лабораторных показателей и результатов инструментального обследования

Из анамнестических данных исследуемых детей известно, что у всех матерей исследуемых пациентов отмечался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, наиболее частыми причинами неблагоприятного течения беременности являлись: преэклампсия,

патология последа (отслойка и изменение плаценты, нарушение маточно-плацентарного кровотока), кесарево сечение, отягощенный инфекционный анамнез, дородовое излитие околоплодных вод (Таблица 2). Многие женщины имели в анамнезе аборт и выкидыши, гинекологические заболевания, беременность протекала с угрозой выкидыша.

Таблица 2 – Частота встречаемости показателей отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза у матерей, абс. (%)

Показатели	1 группа n= 24	2 группа n= 9	3 группа n= 8
Аборты	8 (33)	7 (78)	5 (63)
Выкидыши, замершие и внематочные беременности	14 (58)	5 (56)	4 (50)
Преэклампсия	5 (21)	3 (33)	0
Хorioамнионит	3 (13)	2 (22)	3 (38)
Дородовое излитие околоплодных вод	8 (33)	7 (78)	5 (63)

Практически у всех глубоко недоношенных детей имелись осложнения основного заболевания, такие как дыхательная недостаточность различной степени тяжести, транзиторная дисфункция миокарда. Тяжесть состояния детей значительно усугублялась недоношенностью и морфофункциональной незрелостью внутренних органов. В исследовании приняло участие 26 детей с ЭНМТ и 15 детей с ОНМТ.

Выраженная незрелость головного мозга у исследуемых детей проявлялась снижением рефлексов и тонуса мышц, а при нарастании тяжести состояния происходило их значительное угнетение. Гибель детей в 3 группе происходила на фоне комы III степени, клинически проявляющейся отсутствием сознания, рефлексов, тонуса, реакции зрачков на свет.

В ОРИТ все дети поступили с диагнозом респираторный дистресс-синдром (РДС), осложненным дыхательной недостаточностью 2 и 3 степени тяжести. Потребность в эндотрахеальном введении сурфактанта отмечалась у 17 детей (70,8%) 1 группы и у всех детей 2 и 3 группы. В 1 группе при поступлении в ОРИТ у 13 детей (54,2%) наблюдалась клиническая картина РДС с дыхательной недостаточностью, которым потребовалась неинвазивная дыхательная поддержка – NCPAP, DUOPAP и у 11 детей (45,8%) РДС с дыхательной недостаточностью 3 степени тяжести, что потребовало проведение инвазивной ИВЛ. Во 2 и 3 группах у всех детей наблюдалась клиника РДС с дыхательной недостаточностью 3 степени тяжести, в связи с чем понадобилось проведение ИВЛ с рождения. Средняя продолжительность аппаратной респираторной поддержки в 1 группе составила 16 дней, во 2 группе – 27 дней, в 3 группе 16 дней.

Известно, что большинство глубоко недоношенных детей имеют врожденные инфекции (бактериальные, вирусные), наиболее частым проявлением которых является врожденная пневмония [Хмилевская С.А. 2017]. Рентгенологическое обследование у всех детей проводилось в 1 и 3 сутки жизни для исключения или подтверждения диагноза врожденная пневмония, с учетом клинико-лабораторных данных. Частота встречаемости врожденной пневмонии была в исследуемых группах от 75% до 100% (Таблица 3).

Глубокая незрелость сердечно-сосудистой системы в сочетании с гипоксическим повреждением и инфекционным процессом не редко приводила к проявлению транзиторной дисфункции миокарда, вплоть до сердечно-сосудистой недостаточности. Для поддержания адекватной гемодинамики, с рождения в инотропной поддержке нуждались 11 детей (45,8%) 1 группы, 7 детей (77,8%) 2 группы, 8 детей (100%) 3 группы.

Одним из осложнений в неонатальном периоде у глубоко недоношенных детей является некротический энтероколит (НЭК) [Хмилевская С.А. 2017]. Частыми клиническими проявлениями НЭК у обследованных были: вздутие живота, ослабление перистальтики

кишечника, контурированные кишечные петли, застой в желудке смеси или грудного молока, наличие желчи в желудочном содержимом. Для подтверждения диагноза НЭК дополнительно проводилось ультразвуковое и рентгенологическое обследование брюшной полости, с последующей консультацией хирурга. У всех детей на фоне НЭК отменялось энтеральное кормление, и такие дети переводились на полное парентеральное питание (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота встречаемости различных заболеваний у детей исследуемых групп, абс. (%)

Показатели	1 группа n= 24	2 группа n= 9	3 группа n= 8
РДС	24 (100)	9 (100)	8 (100)
Врожденная пневмония	18 (75)	9 (100)	8 (100)
НЭК	5 (21)	0	2 (25)
ВЖК I степени	1 (4)	2 (22)	2 (25)
ВЖК II степени	0	5 (6)	0
ВЖК III степени	1 (4)	0	3 (38)

У глубоко недоношенных детей на тяжесть состояния достаточно часто влияет перинатальное поражение центральной нервной системы как гипоксического, травматического, так и инфекционного генеза. Все дети были консультированы неврологом. Перинатальное поражение центральной нервной системы было поставлено у всех исследуемых пациентов.

Одним из критериев исключения из исследования являлось ВЖК при рождении, однако ВЖК, которое происходило через несколько дней после рождения, не являлось причиной для исключения из исследования такого ребенка (Таблица 3).

Потребность в проведении гемотрансфузии в первые сутки жизни отмечалась только у 1 пациента 3 группы. Однако потребность в проведении гемотрансфузии в первые 3 суток наблюдалось у 3 детей 2 группы и 4 детей 3 группы. ДВС синдром в неонатальном периоде отмечался у 10 детей, по 3 ребенка в 1 и 2 группах и 4 – в 3 группе.

Анализ состояния пациентов при рождении выявил статистические различия, в том числе в маркерах ССВО, представленные в таблице 4.

Тяжесть состояния по шкале NEOMOD в исследуемых группах значительно отличалась ($H=9,796$; $p=0,0075$). При этом при попарном сравнении статистически достоверные отличия были обнаружены между 1 и 2 группами ($U=59,5$; $p=0,0499$) и 1 и 3 группами ($U=32,5$; $p=0,0057$). По темпу диуреза группы также отличались ($H=6,11$; $p=0,047$). При попарном сравнении групп в исследовании темпа диуреза статистически достоверное различие обнаружено между 1 и 3 группами ($U=40,5$; $p=0,02$), при этом более высокие темпы ($Me (xJ-xK) - 5,5 (4-8)$ мл/кг/час) наблюдались в группах детей, находящихся в более тяжелом состоянии. В группах детей с более выраженной степенью тяжести состояния обнаружены более высокие показатели лактата в крови ($H=6,346$, $p=0,0419$) и рН ($H=6,6$, $p=0,037$) (Таблица 4).

При анализе показателей общего анализа крови (ОАК) в исследуемых группах в первые сутки жизни обнаружено различие в количестве эритроцитов ($H=6,78$, $p=0,033$) и гемоглобина ($H=7,82$, $p=0,02$). Более низкие показатели отмечались в группах с более тяжелым состоянием, оцениваемым по шкале NEOMOD. Исследование биохимических показателей при рождении также выявило различия в количестве общего белка ($H=8,067$, $p=0,0177$) и альбумина ($H=6,38$, $p=0,041$), при этом более низкие значения протениемии и альбуминемии наблюдались в 3 группе, что свидетельствует о более высоких потребностях или потерях белка у детей, находящихся в более тяжелом состоянии.

В первые сутки жизни уровень ИЛ-8 у детей 3 группы статистически значимо превышал значения данного показателя пациентов 1 группы ($U=26$; $p=0,0036$) и 2 группы ($U=13$; $p=0,0269$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ показателей на 1 сутки жизни у детей с учетом тяжести состояния в исследуемых группах, с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса, Ме (xJ-xK) (95%-ный доверительный интервал)

Показатели	1 группа (n= 24)	2 группа (n= 9)	3 группа (n= 8)	H	P
Оценка по шкале NEOMOD в 1 сутки (балл)	2 (2–4)*	4 (3–4)	4 (4–5)***	9,7958	0,0075
Диурез (мл/кг/час)	3,80 (3,00–5,00)	5,30 (3,50–7,10)	5,50 (4,00–8,00)***	6,1113	0,0471
Лактат (мкмоль/л)	1,20 (0,69–2,10)*	3,15 (2,70–4,20)	2,78 (0,83–5,84)	6,3460	0,0419
Эритроциты ($10^{*12}/л$)	4,26 (3,93–4,47)	4,17 (3,42–4,45)	3,72 (3,47–4,18)***	6,7763	0,0338
Гемоглобин (г/л)	157,50 (144,00–169,00)	150,00 (132,00–162,00)	139,50 (130,00–148,00)***	7,8199	0,0200
Общий белок (г/л)	36,00 (34,00–38,00)	36,00 (34,00–42,80)**	33,00 (30,00–35,00)***	8,0672	0,0177
Альбумин в крови (г/л)	27,00 (25,00–30,00)	28,00 (22,40–29,20)	23,80 (15,00–26,50)***	6,3843	0,0411
ИЛ-8 (пг/мл)	61,60 (43,60–102,60)	54,90 (13,20–184,70)**	202,30 (126,40–235,60)***	8,7416	0,0126

Примечание: Отмеченное в таблице значение P указывает на достоверное различие между всеми тремя группами, а достоверные различия между группами отмечены «*».

* Различия 1 и 2 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

** Различия 2 и 3 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

*** Различия 1 и 3 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Проведен ROC анализ и анализ выживаемости Каплан-Мейера по уровню ИЛ-8 в 1 сутки жизни. Полученный результат представлен в рисунке 1.

Таким образом обнаружено, что количество эритроцитов, гемоглобина, гипопротейнемия, альбуминемия, ИЛ-8 и темп диуреза в 1-е сутки жизни достоверно отличаются в исследуемых группах, поделенных по результатам оценки полиорганной дисфункции по шкале NEOMOD, на 7 сутки жизни.

По результатам ROC анализа определена точка разделения для выявления группы детей с высоким риском летального исхода при концентрации ИЛ-8 более 124 пг/мл в 1 сутки жизни (Рисунок 1 и 2).

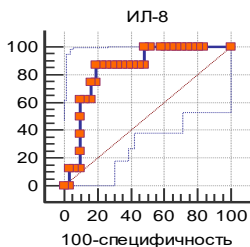


Рисунок 1 – График ROC кривой – значения операционных характеристик в зависимости от концентрации ИЛ-8 для выявления группы детей с высоким риском летального исхода в 1 сутки жизни

С учетом полученной точки разделения уровня ИЛ-8 ($>124,3$ пг/мл) в крови у новорожденных детей в первые сутки жизни, проведен анализ выживаемости (метод оценки

Каплан-Мейера). Все дети, умершие в ОРИТ, были разделены на две подгруппы по уровню ИЛ-8. В 1 группу вошли дети с уровнем ИЛ-8 $\leq 124,3$ пг/мл, а во 2 – ИЛ-8 $> 124,3$ пг/мл. Кривая Каплан-Мейера подтверждает более длительный период риска летального исхода у детей имеющих уровень ИЛ-8 $> 124,3$ пг/мл (Рисунок 3).

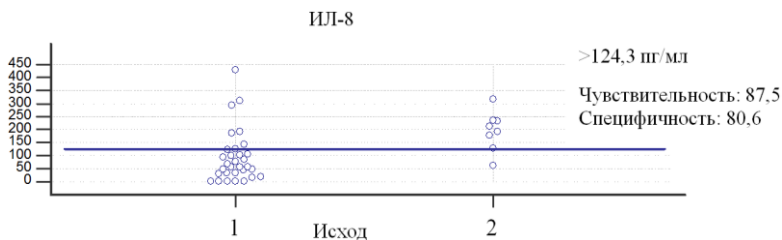


Рисунок 2 – Характеристика концентрации ИЛ-8 ($>124,3$ пг/мл) в крови у новорожденных детей в первые сутки в двух групп: в 1 группу вошли дети с благоприятным исходом, а во 2 группу – умершие в ОРИТ; точка разделения по концентрации ИЛ-8 ($>124,3$ пг/мл) в крови у новорожденных детей в первые сутки

Таким образом, можно сделать вывод, что количество гемоглобина, темп диуреза, уровень лактата, ИЛ-8 и VEGF в 1-е сутки жизни являются прогностическими маркерами тяжести состояния у глубоко недоношенных детей. Увеличение концентрации ИЛ-8 в крови в 1 сутки жизни более $124,3$ пг/мл свидетельствует о высоком риске летального исхода у глубоко недоношенных детей (чувствительность $87,5\%$, специфичность $80,6\%$).

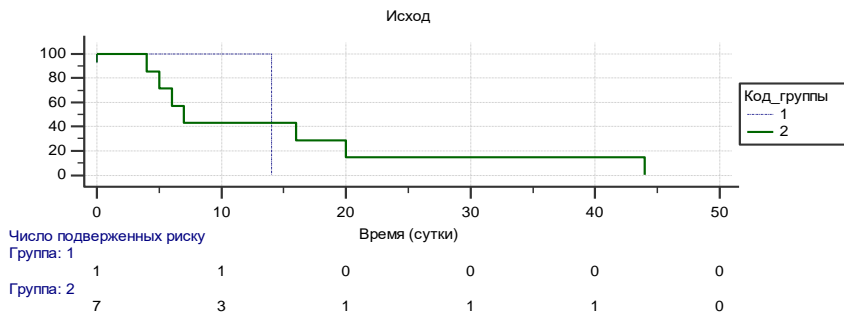


Рисунок 3 – Зависимость выживаемости от суток жизни по группам сравнения Каплан-Мейера

Анализ особенностей клинико-лабораторных показателей в 3 сутки жизни выявил статистические различия, представленные в таблице 5.

Результаты сравнительного анализа тяжести состояния по шкале NEOMOD на 3 сутки (Таблица 5) в динамике в каждой группе существенно не отличались от 1 суток ($N=18,12$; $p=0,0001$). При попарном сравнении статистически достоверное различие обнаружено между 1 и 2 группами ($U=32$; $p=0,0021$) и 1 и 3 группами ($U=14,5$; $p=0,0004$).

Так же, как и в первые сутки, сравниваемые группы достоверно отличались по показателям красной крови: эритроциты ($N=18,02$; $p=0,0001$), гемоглобин ($N=17,53$; $p=0,0002$), гематокрит ($N=16,8$; $p=0,0002$). На 3-е сутки появилось различие в потребности фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) ($N=7,22$; $p=0,027$), дети, находящиеся в более тяжелом состоянии, требовали более высокий

процент кислорода во вдыхаемой воздушной смеси. Также у них отмечались более высокие показатели лактата в крови ($H=9,98$; $p=0,0068$), что свидетельствует о нарастании тканевой гипоксии. При попарном сравнении достоверные различия обнаружены в 1 и 3 группе ($U=4,0$; $p=0,0021$), что также может указывать на нарастание тканевой гипоксии.

Таблица 5 – Сравнительный анализ показателей на 3-е сутки жизни у детей с учетом тяжести состояния в исследуемых группах, с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса, Me (xJ-xK) (95%-ный доверительный интервал)

Показатели	1 группа (n= 24)	2 группа (n= 9)	3 группа (n= 8)	H	P
Оценка по шкале NEOMOD (балл)	1,50 (1–2)*	4 (2–4)	4,5 (3–8)***	18,1236	0,0001
FiO ₂ (%)	25 (21–32)*	33 (28–38)	32,5 (25–50)	7,2261	0,0270
Эритроциты (10 ^{*12} /л)	4,79 (4,64–5,06)*	3,89 (3,49–4,45)	3,34 (2,40–4,23)***	18,2030	0,0001
Гемоглобин (г/л)	177,0 (161,0–190,0)*	146,0 (124,0–155,0)	116,0 (86,0–173,0)***	17,5320	0,0002
Гематокрит (%)	52,2 (49,7–55,2)*	41,8 (38,1–48,6)	35,7 (27,7–49,7)***	16,8034	0,0002
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	49,5 (42,0–62,0)	64,0 (43,0–71,0)**	36,0 (28,0–54,0)	7,6757	0,0215
Миелоциты (%)	0,0 (0–1)*	2,0 (0–15)	3,5 (0–13)***	10,5305	0,0052
Лактат (мкмоль/л)	0,85 (0,55–1,24)	1,35 (0,54–1,58)	2,43 (1,25–5,08)***	9,9802	0,0068

Примечание: Отмеченное в таблице значение P указывает на достоверное различие между всеми тремя группами, а достоверные различия между группами отмечены «*».

* Различия 1 и 2 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

** Различия 2 и 3 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

*** Различия 1 и 3 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ лейкоцитарной формулы 3 суток жизни также выявил достоверные различия (Таблица 5). По сравнению с 1 группой количество миелоцитов во 2 ($U=45,5$; $p=0,0115$) и 3 ($U=37$; $p=0,0102$) группах достоверно больше, что может указывать на инфекционную причину тяжести состояния. При попарном сравнении количества сегментоядерных нейтрофилов различие обнаружено между 2 и 3 группами ($U=7,5$; $p=0,0061$).

Сравнительный анализ клинико-лабораторных маркеров ССВО и цитокинового профиля выявил достоверные различия, представленные в таблице 6.

В конце раннего неонатального периода в изучаемых группах при попарном сравнении обнаружено, что в 3 группе по сравнению с 1 группой наблюдались достоверно более высокие показатели лейкоцитоза ($U=16$; $p=0,0037$) и сегментоядерных нейтрофилов ($U=10$; $p=0,0013$), а показатели эозинофилов ($U=17$; $p=0,0043$) и лимфоцитов ($U=9,5$; $p=0,0012$) имели достоверно более низкие значения. В 3 группе по сравнению с 1 группой наблюдались более низкие значения общего белка ($U=8$; $p=0,003$) и креатинина ($U=14,5$; $p=0,0115$). Более высокие показатели лактата обнаружены в 3 группе по сравнению с 1 ($U=5$; $p=0,0084$) и 2 ($U=0$; $p=0,0143$) группами, что указывает на прогрессирующий процесс нарастания тканевой гипоксии на фоне тяжелого состояния. Достоверно более высокие значения амплитуд колебания кожной температуры в эндотелиальном диапазоне без проведения тепловой пробы (в покое) отмечалось в 3 группе по сравнению с 1 ($U=21,00$; $p=0,0243$) и 2 группами ($U=5,50$; $p=0,0234$).

Известно, что ИЛ-8 является одним из интегральных факторов, указывающих на активацию нейтрофилов. Наше исследование позволило выявить более высокий уровень ИЛ-8 к 7 суткам жизни в 3 группе, по сравнению с 1 ($U=20$; $p=0,0083$) и 2 ($U=8$; $p=0,0251$) группами (Таблица 6). При концентрации ИЛ-8 в крови в 1 сутки жизни более 124,3 пг/мл свидетельствует о высоком риске летального исхода (чувствительность 87,5%, специфичность 80,6%). В исследуемых группах на 7-е сутки жизни провоспалительный цитокин ИЛ-6 имел достоверно более высокую концентрацию в 3 группе по сравнению с 1 группой ($U=27$; $p=0,0196$).

Таблица 6 – Сравнительный анализ показателей на 7-е сутки жизни у детей с учетом тяжести состояния в исследуемых группах, с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса, Me (xJ-xK) (95%-ный доверительный интервал)

Показатели	1 группа (n= 24)	2 группа (n= 9)	3 группа (n= 8)	H	P
Лактат (мкмоль/л)	0,82 (0,64–1,16)	0,67 (0,20–1,00)**	1,36 (1,02–5,70)***	8,9416	0,0114
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	12,95 (11,5–18,0)	22,70 (9,4–43,3)	24,95 (18,7–67,4)***	9,2546	0,0098
Эозинофилы (%)	6,5 (3–8)	2,0 (1–11)	0,0 (0–5)***	8,9285	0,0115
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	28,0 (24–39)*	51,0 (41–69)	64,0 (41–80)***	14,7629	0,0006
Лимфоциты (%)	44,0 (39–50) *	26,0 (15–38)	16,0 (9–40) ***	15,5419	0,0004
Общий белок (г/л)	43,0 (41,0–47,0)*	39,0 (34,0–41,0)	33,0 (31,0–41,0)***	15,2945	0,0005
Креатинин (мкмоль/л)	58,0 (43,0–64,0)	37,0 (28,0–60,0)	22,0 (15,0–52,0)***	7,6199	0,0221
ВАКТ	1,05 (0,89–1,20)	1,20 (0,88–1,40)**	2,00 (1,00–4,30)***	6,0343	0,0489
ИЛ-8 (пг/мл)	29,70 (23,6–46,2)	24,00 (18,0–66,8)**	85,90 (26,9–162,3)***	7,4173	0,0245
ИЛ-6 (пг/мл)	0,0 (0,0–5,9)	7,4 (0,0–31,3)	20,65 (0,0–73,0)***	6,8134	0,0332

Примечание: Отмеченное в таблице значение P указывает на достоверное различие между всеми тремя группами, а достоверные различия между группами отмечены «*».

* Различия 1 и 2 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни (p < 0,05).

** Различия 2 и 3 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни (p < 0,05).

*** Различия 1 и 3 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни (p < 0,05).

Таким образом, ИЛ-6 и ИЛ-8 на 7 сутки жизни могут рассматриваться как маркеры тяжести состояния.

Существование взаимосвязи между тяжестью состояния новорожденных в конце раннего неонатального периода и клинико-лабораторными показателями явилось основной рабочей гипотезой данного исследования. Для создания прогностической Модели риска были изучены взаимосвязи клинико-лабораторных и инструментальных показателей с тяжестью состояния по шкале NEOMOD на 7-е сутки жизни. Результаты анализа приведены в Таблице 7.

Таблица 7 – Взаимосвязь тяжести состояния по шкале NEOMOD в 7-е сутки и клинических показателей, лабораторных и инструментальных данных по всей выборке детей

Исследуемые показатели		R	p
Исследования, проведенные в 1 сутки жизни	Эритроциты	-0,412	0,0091
	Гемоглобин	-0,457	0,0034
	Лактат	0,554	0,0002
	Темп диуреза	0,334	0,0349
Исследования, проведенные в 3 сутки жизни	Эритроциты	-0,712	0,0000
	Гемоглобин	-0,711	0,0000
	Гематокрит	-0,716	0,0000
	Лактат	0,804	0,0000
Исследования, проведенные в 7 сутки жизни	Лейкоциты	0,471	0,0025
	Лактат	0,738	0,0000
	ВАКТ в эндотелиальном диапазоне без тепловой пробы	0,328	0,0415
	ИЛ-8	0,627	0,0000
	ИЛ-6	0,525	0,0006
	VEGF	-0,480	0,0020

Особенности маркера ангиогенеза VEGF у недоношенных детей с тяжелыми состояниями в неонатальном периоде

В исследуемых группах достоверные различия в значениях экспрессии VEGF обнаружены на 7-е (H=7,0178; p=0,0299) сутки. Более низкие значения VEGF на 7-е сутки

жизни обнаружены во 2 группе по сравнению с 1 группой ($U=49,0$; $p=0,0171$) (Таблица 8). На 7-е сутки жизни показатель VEGF наиболее высоким был в 1 группе ($U=49,0$; $p=0,0171$) по сравнению со 2 группой.

Таблица 8 – Сравнительный анализ значений VEGF в 1, 3 и 7 сутки жизни у детей с учетом тяжести состояния в исследуемых группах, с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса, Me (xJ-xK) (95%-ный доверительный интервал)

Показатели	1 группа (n= 24)	2 группа (n= 9)	3 группа (n= 8)	H	p
VEGF на 1 сутки (пг/мл)	636,35 (106,70–928,30)	365,80 (0,00–1615,10)	996,15 (40,30–1474,60)	0,7130	0,7
VEGF на 3 сутки (пг/мл)	482,95 (387,10–989,10)	451,20 (35,90–1241,30)	478,15 (0,00–916,60)	0,9283	0,6
VEGF на 7 сутки (пг/мл)	881,10 (446,10–981,70)*	351,60 (0,00–812,20)	407,00 (0,00-1034,70)	7,0178	0,0299

Примечание: Отмеченное в таблице значение P указывает на достоверное различие между всеми тремя группами, а достоверные различия между группами отмечены «*».

* Различия 1 и 2 группы статистически значимы по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Таким образом, тенденция к снижению концентрации VEGF в крови с 1 к 7 суткам жизни наблюдается у детей с высоким риском летального исхода, а концентрация VEGF в крови на 7 сутки жизни у глубоко недоношенных детей может указывать на тяжесть состояния.

Состояние эндотелиальной дисфункции у недоношенных детей с тяжелыми состояниями в неонатальном периоде

Впервые использованная методика диагностики нарушений функции эндотелия с использованием ВАКТ с проведением тепловой пробы позволила выявить различия в особенностях эндотелиальной регуляции тонуса микрососудов. В исследуемых группах на 7 сутки жизни было обнаружено статистически достоверное различие амплитуд колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне регуляции микроциркуляции при нормальной температуре тела ($H=6,034$; $p=0,0489$). Обнаружены значительно более высокие показатели амплитуды изменения кожной температуры в эндотелиальном диапазоне регуляции микроциркуляции в 3 группе Me (xJ-xK) – 2,00 (1,00–4,30) по сравнению с 1 Me (xJ-xK) – 1,05 (0,89–1,20) ($U=0$; $p=0,0143$) и 2 Me (xJ-xK) – 1,20 (0,88–1,40) ($U=21$; $p=0,0243$) группами.

Исследование амплитуд колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне при физиологических значениях температуры, а также при проведении тепловой пробы в 1 и 3 сутки достоверных различий не выявило, что может указывать на морфофункциональное несовершенство работы эндотелия в регуляции микроциркуляции.

Сравнительная оценка полиморфных маркеров генов с особенностями тяжелого состояния в неонатальном периоде у недоношенных детей и женщин с преждевременными родами

На поверхности клеток гладких мышц сосудов в плаценте и матке располагаются бета-2-рецепторы, которые кодируются геном ADRB2. Одна из гипотез исследования предполагала, что аллельные особенности гена ADRB2 могут влиять на возникновение преждевременных родов, а также могут наследоваться детьми.

В нашей работе выявлены статистически значимые отличия женщин, родивших преждевременно, от контрольной группы по частоте встречаемости аллели Arg16Gly гена ADRB2, Хи-квадрат = 6,76 ($p < 0,034$, скорректированный коэффициент Пирсона = 0,382). Обнаружено влияние аллели Arg16Gly гена ADRB2 у женщин на возникновение преждевременных родов. Частота

встречаемости аллели Arg16Gly гена ADRB2 у матерей, имеющих преждевременные роды, выше, чем у женщин, родивших в срок и не имеющих в анамнезе преждевременных родов (Рисунок 4).

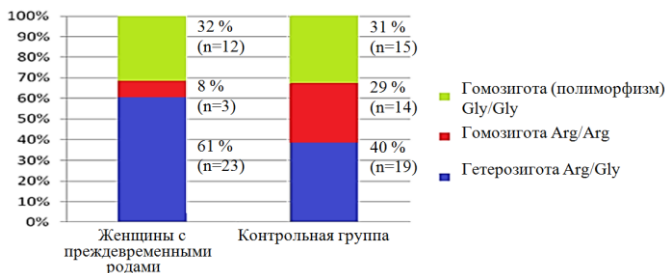


Рисунок 4 – Частота встречаемости полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 у женщин

Из 14 детей, рожденных от матерей с наличием полиморфизма Gly16Gly гена ADRB2, ни один ребенок данный полиморфизм не унаследовал, а гетерозигота Arg16Gly наблюдалась у 8 детей (57%).

Наличие полиморфизма Gly16Gly гена ADRB2 у матери не оказывает значимого влияния на частоту встречаемости данного полиморфизма у детей.

Одна из гипотез работы предполагала, что нарушения маточно-плацентарного кровотока вследствие влияния полиморфизма гена ADRB2 могут приводить к длительной гипоксии плода и проявляться дисфункцией органов ребенка в раннем неонатальном периоде. Нами были обнаружены корреляционные связи некоторых клинико-лабораторных показателей детей с наличием полиморфизма Gly16Gly β 2-адренорецептора у матери. Выявлена связь наличия полиморфизма Gly16Gly β 2-адренорецептора у матери с уровнем креатинина ($R=-0,543$; $p=0,0002$), СКФ ($R=0,468$; $p=0,0020$) в 1-е сутки жизни, СКФ ($R=0,335$; $p=0,0458$), темпом диуреза ($R=-0,458$; $p=0,0057$) на 7-е сутки жизни.

Таким образом, внутриутробное влияние полиморфизма гена ADRB2 матери на маточно-плацентарный кровоток может проявляться дисфункцией мочевыделительной системы ребенка в раннем неонатальном периоде.

Оценка распределения частот аллелей и генотипов генов адренорецепторов ADRA2A, ADRB1 и ADRB2 и гена VEGF у детей

Результаты исследования частоты встречаемости полиморфизмов в гене ADRA2A, ADRB1, ADRB2 в изучаемых группах представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Частота встречаемости полиморфизмов адренорецепторов в генах ADRA2A, ADRB1 ADRB2 у недоношенных детей, абс. (%)

Показатели	Варианты гена	1 группа n= 24	2 группа n= 9	3 группа n= 8
ADRA2A	Гетерозигота C/Gly	7 (29)	1 (11)	1 (13)
	Гомозигота C/C	16 (67)	7 (78)	7 (88)
	Гомозигота (полиморфизм) Gly/Gly	1 (4)	1 (11)	0
ADRB1	Гетерозигота C/Gly	15 (63)	7 (78)	6 (75)
	Гомозигота C/C	4 (17)	1 (11)	0
	Гомозигота (полиморфизм) Gly/Gly	5 (21)	1 (11)	2 (25)
ADRB2	Гетерозигота Arg/Gly	11 (46)	3 (33)	4 (50)
	Гомозигота Arg/Arg	11 (46)	4 (44)	4 (50)
	Гомозигота (полиморфизм) Gly/Gly	2 (8)	2 (22)	0

Частота встречаемости полиморфизмов C2578A, G634C, C936T гена VEGF у глубоко недоношенных детей представлена на рисунках 5–7.

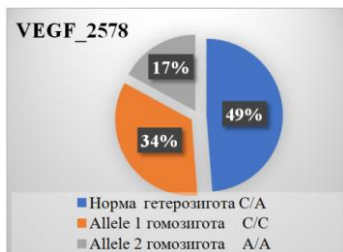


Рисунок 5 – Частота встречаемости полиморфизма C2578A гена VEGF у глубоко недоношенных детей



Рисунок 6 – Частота встречаемости полиморфизма G-634C гена VEGF у глубоко недоношенных детей

Проведенный сравнительный анализ частоты встречаемости изучаемых полиморфизмов генов адrenoрецепторов и VEGF у детей по группам с использованием таблиц сопряженности, критерия Краскела-Уоллиса и попарного сравнения групп с использованием U-критерия Манна-Уитни статистически достоверных отличий не выявил. Также нам не удалось обнаружить влияние полиморфизмов адrenoрецепторов на потребность в инотропной и вазопрессорной потребности. Однако в ходе исследования обнаружены корреляционные связи клинико-лабораторных показателей и наличия соответствующих полиморфизмов.

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь наличия полиморфизма Gly16Gly β 2-адrenoрецепторов с количеством белка в ОАМ ($R=0,492$; $p=0,0020$) в 1-е сутки жизни, а также с темпом диуреза ($R=0,386$; $p=0,0466$) в 28-е сутки жизни. Также обнаружена обратная связь наличия полиморфизма β 2-адrenoрецепторов с количеством эозинофилов в ОАК ($R=-0,463$; $p=0,0066$), альбумина ($R=-0,517$; $p=0,0403$), ВАКТ без тепловой пробы в миогенном диапазоне регуляции микроциркуляции ($R=-0,344$; $p=0,0466$) на 28-е сутки жизни.

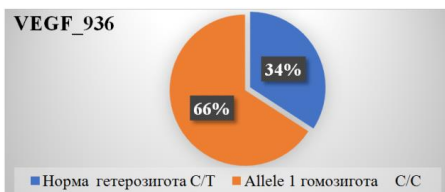


Рисунок 7 – Частота встречаемости полиморфизма C936T гена VEGF у глубоко недоношенных детей

В нашем исследовании обнаружена обратная корреляционная связь наличия полиморфизма Arg389Arg β 1-адrenoрецепторов и темпом диуреза на 7 сутки жизни ($R=-0,336$; $p=0,0487$).

В нашем исследовании обнаружена обратная связь наличия полиморфизма C(FAM)>G(R6G) ADRA2A со значениями ВАКТ во время тепловой пробы в миогенном диапазоне регуляции микроциркуляции ($R=-0,357$; $p=0,0219$) и ВАКТ без тепловой пробы в нейрогенном диапазоне регуляции микроциркуляции ($R=-0,324$; $p=0,0390$) на 1-е сутки жизни.

Нами выявлена прямая связь наличия полиморфизма G>C-634 гена VEGF с ВАКТ без тепловой пробы в эндотелиальном диапазоне регуляции микроциркуляции ($R=0,479$; $p=0,0042$) на 28-е сутки. Также обнаружена прямая связь полиморфизма C>A 2578 гена

VEGF с ВАКТ без тепловой пробы в эндотелиальном диапазоне регуляции микроциркуляции ($R=0,329$; $p=0,0357$) на 3-е сутки жизни.

Корреляционных связей наличия полиморфизма 936 C>T гена VEGF и клинико-лабораторных показателей детей обнаружено не было.

Таким образом, обнаружено, что полиморфизм C1291G гена ADRA2A у детей взаимосвязан с амплитудами колебания кожной температуры в миогенном и нейрогенном диапазоне регуляции тонуса микрососудов в первые сутки жизни, что может быть обусловлено анатомическими особенностями расположения альфа2-адренорецепторов. Выявленная корреляция полиморфизма Arg389Arg гена ADRB1 и темпом диуреза в конце раннего неонатального периода (7 сутки жизни) возможно объясняется функциональными особенностями влияния β_1 -адренорецепторов на выброс ренина юкстагломерулярным аппаратом почек [Ордян М.М. 2020]. Обнаруженная взаимосвязь полиморфизма Gly16Gly гена ADRB2 с темпом диуреза и амплитудой колебания кожной температуры в миогенном диапазоне регуляции микроциркуляции на 28 сутки жизни может быть обусловлена изменением активности β_1 -адренорецепторов гладкой мускулатуры.

Статистическое моделирование клинико-лабораторных факторов в развитии тяжелого состояния у недоношенных детей в неонатальном периоде

Анализ зависимостей на изучаемой выборке позволил отобрать показатели 1-х и 3-х суток жизни, имеющие статистически достоверные и сильные взаимосвязи с тяжестью состояния по шкале NEOMOD на 7-е сутки жизни, а также с риском летального исхода в неонатальном периоде и в раннем возрасте. Из отобранных показателей были сформированы две модели, основанные на множественной регрессии.

Прогностическая модель тяжести состояния, используемая в первые сутки жизни

Отобраны 3 фактора, сильнее всего связанные с тяжестью состояния на 7 сутки жизни, в т.ч. с последующей летальностью:

- Темп диуреза в 1-е сутки жизни ($R = 0,382$; $p = 0,014$);
- Уровень лактата в крови в 1-е сутки жизни ($R = 0,510$; $p = 0,001$);
- Уровень гемоглобина в ОАК в 1-е сутки жизни ($R = -0,412$; $p = 0,007$).

График ROC кривых темпа диуреза, лактата и гемоглобина представлен на рисунке 8.

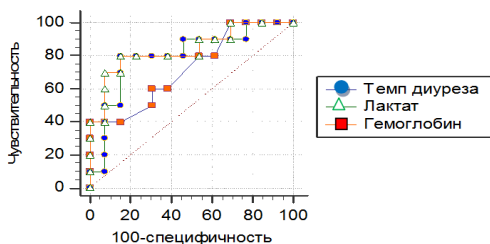


Рисунок 8 – График ROC кривых темпа диуреза, лактата и гемоглобина

Уравнение множественной регрессии:

$$Y = 0,0658 + 0,1562 \cdot X_1 + 0,1632 \cdot X_2 - 0,0046 \cdot X_3$$

X_1 - темп диуреза (1 сутки, мл/кг/час),

X_2 - лактат (1 сутки, мкмоль/л),

X_3 - ОАК: гемоглобин (1 сутки, г/л).

Расчитанное значение Y необходимо округлить до целого.

Y - прогнозируемое значение тяжелого течения, в т.ч. летальности.

Если округленное значение Y равно 0, то данный результат указывает на низкую вероятность тяжелого состояния на 7 сутки жизни. Если Y равна 1, то это свидетельствует о высокой вероятности тяжелого состояния на 7 сутки жизни, в том числе о высоком риске летального исхода.

Модель достаточно эффективна (коэффициент множественной корреляции $R = 0,758$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 \cdot 100 = 57,5\%$), статистически значима (критерий $F = 8,572$; $p = 0,0008$), обладает хорошими показателями адекватности: чувствительность – 90,0%; специфичность – 92,3%; показатель воспроизводимости – 81,8%; показатель соответствия – 91,3%.

Прогностическая модель тяжести состояния, используемая в третьи сутки жизни

Отобраны 3 фактора, сильнее всего связанные с тяжестью состояния на 7-е сутки жизни, в т.ч. с последующей летальностью:

- Уровень лактата в крови в 3-е сутки жизни ($R = 0,569$; $p < 0,001$);
- Количество эритроцитов в ОАК в 3-е сутки жизни ($R = -0,644$; $p < 0,001$);
- Уровень гематокрита в ОАК в 3-е сутки жизни ($R = -0,635$; $p < 0,001$).

График ROC кривых уровня лактата, эритроцитов и гематокрита представлен на рисунке 9.

Уравнение множественной регрессии:

$$Y = 1,4878 + 0,1271 \cdot X_1 - 0,1542 \cdot X_2 - 0,0123 \cdot X_3$$

X_1 - лактат (3 сутки, мкмоль/л),

X_2 - ОАК: эритроциты (3 сутки, $10^{12}/л$),

X_3 - гематокрит (3 сутки, %).

Y (округленное до целого) – прогнозируемое значение тяжелого состояния на 7 сутки жизни, в т.ч. летальности (0 – нет, 1 – есть).

Модель является достаточно эффективной (коэффициент множественной корреляции $R = 0,676$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 \cdot 100 = 45,6\%$), статистически значимой (критерий $F = 5,318$; $p = 0,008$), обладает хорошими показателями адекватности: чувствительность – 90,0%; специфичность – 100,0%; показатель воспроизводимости – 90,0%; показатель соответствия – 95,7%.

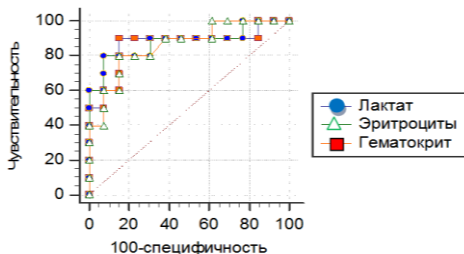


Рисунок 9 – График ROC кривых уровня лактата, эритроцитов и гематокрита

Прогнозирование тяжелого состояния у недоношенных детей в неонатальном периоде и летального исхода

Стратификация групп риска тяжелого состояния и летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных пациентов:

Способ 1. Определение риска тяжелого состояния и летального исхода с использованием Модели риска 1 и 3 суток.

1). Уравнение множественной регрессии для 1 суток:

$$Y = 0,0658 + 0,1562 \cdot X_1 + 0,1632 \cdot X_2 - 0,0046 \cdot X_3$$

X_1 - темп диуреза (1 сутки, мл/кг/час),

X_2 - лактат (1 сутки, мкмоль/л),

X_3 - ОАК: гемоглобин (1 сутки, г/л).

2). Уравнение множественной регрессии для 3 суток:

$$Y = 1,4878 + 0,1271 \cdot X_1 - 0,1542 \cdot X_2 - 0,0123 \cdot X_3$$

X_1 - лактат (3 сутки, мкмоль/л),

X_2 - ОАК: эритроциты (3 сутки, $10^{12}/л$),

X_3 - гематокрит (3 сутки, %).

Расчетное значение Y необходимо округлить до целого.

Y - прогнозируемое значение тяжелого состояния на 7 сутки жизни, в т.ч. летальности в раннем периоде. Алгоритм оценки округленного значения Y представлено на рисунке 10.



Рисунок 10 – Определение риска сохранения тяжелого состояния на 7 сутки жизни, в том числе высокого риска летального исхода по рассчитанному округленному значению Y

Способ 2. Определение риска летального исхода по концентрации ИЛ-8 в крови в 1 сутки жизни.

Оценка риска летального исхода по уровню ИЛ-8 основана на точке разделения равной 124,3 пг/мл.

1) Если у ребенка концентрация ИЛ-8 в крови меньше или равно 124,3 пг/мл, то такой ребенок относится к группе низкого риска летального исхода.

2) Если уровень ИЛ-8 больше 124,3 пг/мл в первые сутки жизни, то это указывает на высокий риск неблагоприятного исхода в неонатальном периоде.

На основании полученных результатов был предложен алгоритм оценки прогнозирования тяжести состояния в раннем неонатальном периоде и риска летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных детей с определением группы риска летального исхода:

Группа низкого риска развития летального исхода.

А) Значение Y при использовании Модели риска 1 суток жизни равно 0.

Б) Подтверждение низкого риска развития тяжелого состояния производится на 3 сутки жизни. Значение Y при использовании Модели риска 3 суток жизни также равно 0.

В) Концентрация ИЛ-8 в 1 сутки жизни в крови меньше или равно 124,3 пг/мл.

Группа среднего риска развития летального исхода.

А) Концентрация ИЛ-8 в 1 сутки жизни в крови меньше или равно 124,3 пг/мл.

Б) Значение Y при использовании Модели риска равно 1.

Либо:

А) Концентрация ИЛ-8 в 1 сутки жизни в крови больше 124,3 пг/мл.

Б) Значение Y при использовании Модели риска равно 0.

Группа высокого риска развития летального исхода.

А) Концентрация ИЛ-8 в 1 сутки жизни в крови больше 124,3 пг/мл.

Б) Значение Y при использовании Модели риска равно 1.

Выводы

1. Более тяжелое состояние на 7 сутки жизни по шкале NEOMOD у глубоко недоношенных детей в 1 сутки жизни сопряжено с низкой концентрацией гемоглобина (Ме (xJ-xK) – 139,5 г/л (130,0–148,0), $p=0,02$), увеличенным темпом диуреза (Ме (xJ-xK) – 5,50 мл/кг/час (4,00–8,00); $p=0,047$), высоким уровнем лактата (Ме (xJ-xK) – 2,78 мкмоль/л (0,83–5,84), $p=0,0419$), в 3 сутки жизни – со сниженным количеством эритроцитов (Ме (xJ-xK) – $3,34 \times 10^{12}/л$ (2,40–4,23); $p=0,0001$), низким гематокритом (Ме (xJ-xK) – 35,7 % (27,7–49,7); $p=0,0002$), высоким уровнем лактата (Ме (xJ-xK) – 2,43 мкмоль/л (1,25–5,08); $p=0,0068$), что позволяет рассматривать данные показатели в качестве прогностических маркеров. Концентрация интерлейкина-8 более 124,3 пг/мл в первые сутки жизни характерна для группы недоношенных с высоким риском неблагоприятного исхода в ОРИТ (чувствительность 87,5%, специфичность 80,6%).

2. Более высокие показатели амплитуды изменения температуры в эндотелиальном диапазоне регуляции микроциркуляции на 7 сутки жизни характерны группе недоношенных детей с летальным исходом (Ме (xJ-xK) – 2,00 (1,00–4,30); $p=0,0489$), по сравнению с детьми, имеющими оценку по шкале NEOMOD на 7 сутки жизни менее 3 баллов (Ме (xJ-xK) – 1,05 (0,89–1,20); $p=0,0143$), и детьми, имеющими оценку по шкале NEOMOD на 7 сутки жизни 3 и более баллов (Ме (xJ-xK) – 1,20 (0,88–1,40); $p=0,0243$).

3. Частота встречаемости полиморфизма G1291G гена ADRA2A у глубоко недоношенных детей составила 4,9%; аллельная частота встречаемости полиморфизма Gly16Gly гена ADRB2 у недоношенных детей – 9,8%; частота встречаемости полиморфизма C634C гена VEGF у глубоко недоношенных детей составила 2,44%. Частота встречаемости полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 у матерей, имеющих преждевременные роды, составила 31,6%, что выше, чем у контрольной группы 23,3% ($P<0,034$) (женщины, родившие в срок и не имеющие в анамнезе преждевременных родов).

4. Полиморфизм C-1291G гена ADRA2A у детей взаимосвязан с их миогенной и нейрогенной регуляцией микроциркуляции в первые сутки жизни, а также с количеством общего белка в 7 и 28 сутки жизни. Наличие полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 коррелирует с темпом диуреза в конце раннего неонатального периода (7 сутки жизни). Полиморфизм Arg16Gly гена ADRB2 связан с темпом диуреза и миогенной регуляцией микроциркуляции в 28 сутки жизни. Наличие полиморфизма Gly16Gly β 2-адренорецептора у матери связано с состоянием мочевыделительной системы ребенка в раннем неонатальном периоде (уровень креатинина, СКФ и темп диуреза).

5. У глубоко недоношенных детей, имеющих оценку по шкале NEOMOD на 7 сутки жизни 3 и более баллов, отмечается низкая концентрация VEGF в крови на 7 сутки жизни по сравнению с недоношенными детьми, у которых оценка по шкале NEOMOD на 7 сутки жизни менее 3 баллов (407,00; 0,00–1034,70 пг/мл и 881,10; 446,10–981,70 пг/мл соответственно; $p=0,0299$). Установлена обратная взаимосвязь концентрации белка ангиогенеза VEGF с тяжестью состояния ($R=-0,480$; $p=0,0020$).

6. Определены прогностические маркеры риска неблагоприятного исхода, включающие показатели цитокинового статуса и ССВО. Разработанная модель риска летального исхода – диагностически значима в первые сутки жизни (чувствительность – 90,0%; специфичность – 92,3%; показатель воспроизводимости – 81,8%; показатель соответствия – 91,3%) и в 3 сутки жизни (чувствительность – 90,0%; специфичность – 100,0%; показатель воспроизводимости – 90,0%; показатель соответствия – 95,7%). Округленный результат уравнения множественной регрессии (Модель риска) Y , равный 1, свидетельствует о высокой вероятности сохранения тяжелого состояния к 7 суткам жизни, в том числе о высоком риске летального исхода в ОРИТ.

Практические рекомендации

1. Для прогнозирования тяжести состояния в раннем неонатальном периоде и риска летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных детей в 1 и 3 сутки жизни необходимо произвести расчеты по уравнению множественной регрессии:

1). Уравнение множественной регрессии для 1 суток:

$$Y = 0,0658 + 0,1562 \cdot X_1 + 0,1632 \cdot X_2 - 0,0046 \cdot X_3$$

X_1 - темп диуреза (1 сутки, мл/кг/час),

X_2 - лактат (1 сутки, мкмоль/л),

X_3 - ОАК: гемоглобин (1 сутки, г/л).

2). Уравнение множественной регрессии для 3 суток:

$$Y = 1,4878 + 0,1271 \cdot X_1 - 0,1542 \cdot X_2 - 0,0123 \cdot X_3$$

X_1 - лактат (3 сутки, мкмоль/л),

X_2 - ОАК: эритроциты (3 сутки, $10^{12}/л$),

X_3 - гематокрит (3 сутки, %).

Расчитанное значение Y необходимо округлить до целого.

Y – прогнозируемое значение тяжелого течения критического состояния на 7 сутки жизни, в т.ч. летальности в раннем периоде.

Если округленное значение Y равно 0, то данный результат указывает на низкую вероятность сохранения тяжелого состояния к концу неонатального периода, а если Y равна 1, то это свидетельствует о высокой вероятности как тяжелого состояния, так и летального исхода.

2. Для прогнозирования риска летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных детей в 1 сутки жизни необходимо определить в крови новорожденного ребенка уровень ИЛ-8.

Если у ребенка концентрация ИЛ-8 в крови меньше или равно 124,3 пг/мл, то у такого ребенка риск летального исхода низкий. Если уровень ИЛ-8 больше 124,3 пг/мл в первые сутки жизни, то это указывает на высокий риск неблагоприятного исхода в неонатальном периоде.

3. В качестве неинвазивного метода оценки эндотелиальной дисфункции измерять амплитуду колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне регуляции микроциркуляции методом ВАКТ на 7 сутки жизни, и при выявлении высоких показателей амплитуды изменения кожной температуры (2,0 и более) - рассматривать это как дополнительный маркер тяжести состояния.

Перспективы дальнейшего изучения проблемы

Проведенные исследования не охватывают весь возможный объем изучения маркеров ССВО, цитокинового профиля и полиморфизмов различных генов у глубоко недоношенных в тяжелом состоянии, в связи с чем актуальность дальнейшего поиска предикторной ценности клинико-лабораторных и инструментальных методов остается крайне высокой.

В настоящее время является перспективным и планируется дальнейшее изучение неинвазивной методики ВАКТ, позволяющей выявить морфофункциональные особенности нейrogenного, миогенного и эндотелиального влияния на регуляцию микроциркуляции.

Также планируется продолжение апробации, совершенствование предложенной в работе Модели риска и внедрение данного диагностического алгоритма в другие родильные дома.

Благодарности

Особую признательность и благодарность хочется выразить моему научному консультанту, безвременно ушедшему из жизни, к.м.н., доценту А.В. Николенко.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве высшего образования и науки Российской Федерации

1. Фурман, Е.Г. Взаимосвязь тяжести состояния глубоко недоношенных новорожденных на третьи сутки жизни с клиническими и лабораторными показателями / Е.Г. Фурман, А.В. Николенко, Г.В. Кулижников // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 6. – С. 12–18.

2. Фурман, Е.Г. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей / Е.Г. Фурман, А.В. Николенко, Г.В. Кулижников // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 10. – С. 10–15.

3. Кулижников, Г.В. Диагностическое значение лабораторных маркеров неонатального сепсиса у недоношенных детей / Г.В. Кулижников, Е.Г. Фурман, А.В. Николенко // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 95–100.

В научных изданиях вне перечня ВАК при Министерстве высшего образования и науки Российской Федерации

4. Николенко, А.В. Возрастные изменения механизмов регуляции микроциркуляции кожи у здоровых новорожденных раннего неонатального периода и детей раннего возраста / А.В. Николенко, Г.В. Кулижников // Актуальные вопросы медицины – 21 век. Материалы международного научного конгресса, посвященного 100-летию Пермского государственного университета им. Академика Е.А. Вагнера. – 2016. – Т. 2. – С. 213–216.

5. Николенко, А.В. Изменения микроциркуляторного звена у здоровых новорожденных раннего неонатального периода и детей раннего возраста / А.В. Николенко, Г.В. Кулижников // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2017. – Т. 1–2. – С. 26–30.

6. Kulizhnikov, G.V. Effect of ambient temperature changes on microcirculation in the early age and neonatal period / G.V. Kulizhnikov // Молодая наука – практическому здравоохранению. Тезисы докладов 91 –й итоговой научно–практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера. – 2018. – С. 149–150.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

ВАКТ – вейвлет-анализ колебаний кожной температуры

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ 1 β , 4, 6, 8, 10, 13, 19 – интерлейкин – 1 β , 4, 8, 10, 13, 19

НЭК – некротический энтероколит

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

РДС – респираторный дистресс-синдром

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРП – С-реактивный протеин

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ADRA2A – ген, кодирующий α 2A-адренергический рецептор

ADRB1 – ген, кодирующий β 1-адренергический рецептор

ADRB2 – ген, кодирующий β 2-адренергический рецептор

DUOPAP (Duo Positive Airway Pressure) – режим двойного положительного давления в дыхательных путях

NCPAP – (Nose Constant Positive Airway Pressure) постоянное положительное давление в конце выдоха

NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) – шкала неонатальной полиорганной дисфункции

VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов