

**Министерство Здравоохранения Российской Федерации
Уральская Государственная Медицинская Академия**

На правах рукописи

Аронскинд Елена Витальевна

**Оптимизация клинико-лабораторных критериев
диагностики полиорганной недостаточности у
новорожденных детей.**

14.00.09 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук.

Научный руководитель:

к.м.н., доц. Н. Н. Кузнецов.

Научный консультант:

д.м.н., проф. В.М. Егоров.

Екатеринбург – 2000

Список принятых сокращений

APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ISS – Injury Severity Score
LOD – Logistic Organ Dysfunction
MOD - Multiple Organ Dysfunction
MPM – Mortality Prediction Model
NO - оксид азота
PSI – Physiology Stability Index
PRISM – Pediatric risk of Mortality
PTS – Polytrauma Score
SAPS –Simplified Acute Physiology Score
SOFA – Sepsis – related Organ Failure Assessment
TISS – Therapeutic Intervention Scoring System
АД – артериальное давление
АПА - антипротеазная активность плазмы
АПФ - антипротеазные ферменты
АТФ – аденозин-трифосфат
БАВ – биологически активные вещества
БГМ - болезнь геалиновых мембран
БЛД - бронхо-легочная дисплазия
ВСД – вегето-сосудистая дистония
ВУИ - внутриутробная инфекция
ГГС – гипертензионно- гидроцефальный синдром
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИНАР – дистанционное интенсивное наблюдение анестезиолога-реаниматолога
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
ИП – интегральный показатель
ИСЛЖ - индекс сдвига лейкоцитов крови
КРДС – кардиореспираторный дистресс-синдром
МКБ – мочекаменная болезнь
НейСВ – нейро-сомато-вегетативный “портрет” новорожденного
НиСМВ – низко и среднемолекулярные вещества
НС – нервная система
ОАМ - общий анализ мочи
ОИТ – отделение интенсивной терапии
ОК альбумина - общая концентрация альбумина
ОПН – острая почечная недостаточность
ОСН - оценка состояния новорожденного

ОФО – острофазовый ответ
ОФР – острофазовая реакция
ОФТ – ортофенантролиновый тест
ОЦК – объем циркулирующей крови
ОЦП – объем циркулирующей плазмы
ПВ-ИВК – перивентрикулярно-интравентрикулярное кровоизлияние
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
ПГ – простагландины
ПМТ - протаминсульфатный тест
ППП - показатель преломления плазмы
ППП с инг. Протеолиза - показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза
ПЩНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
ПФ - плазмаферез
РС – респираторная система
РДС – респираторный дистресс-синдром
СВР - системная воспалительная реакция
СЗРП – синдром задержки развития плода
СЗП – свежзамороженная плазма
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ССН - сердечно-сосудистая недостаточность
ССС – сердечно-сосудистая система
СЭИ – синдром эндогенной интоксикации
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
ФПК – факультет повышения квалификации
ФУВ – факультет усовершенствования врачей
ЧД – число дыханий
ЧСС – число сердечных сокращений
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ инфекция – цитомегаловирусная инфекция
ЦНС – центральная нервная система
ЭОЭ - экспертная оценка эндотоксикограммы
ЭС - экстрагенитальный синдром
ЭТ - этаноловый тест

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава 1. Синдром полиорганной недостаточности (обзор)	
1.1. ПОН. Этиология. Патогенез.	11
1.2. Современные системы оценки тяжести и прогноза СПОН.	25
1.3. Понятие о СЭИ	
Глава 2. Общая характеристика больных и методов лечения.	30
Глава 3. Характеристика анамнеза беременности и родов, клинико - лабораторных данных и структура органной дисфункции.	
3.1. Характеристика анамнеза беременности и родов.....	44
3.2. Структура органной дисфункции	49
3.3. Клинико-лабораторная характеристика течения ПОН.....	53
3.4. Определение пороговых прогностических уровней риска летальности	62
3.5. Динамика лабораторных данных у новорожденных с полиорганной недостаточностью по неделям	65
Глава 4. Прогностическое значение комплекса анамнестических, клинико-лабораторных и терапевтических критериев у новорожденных с ПОН.	
4.1. Определение информативности признаков методом пошагового дискриминантного анализа.....	80
4.2. Анализ информативности признаков с использованием пакета "Квазар"	83
4.3. Модель зависимости ИП от лабораторных параметров.....	92
4.4. Клинические примеры.....	96
Глава 5. Анализ проведения плазмафереза новорожденным с ПОН.....	101

Заключение.....	106
Выводы	112
Практические рекомендации	113
Список литературы.....	114
Приложение № 1.....	125
Приложение № 2.....	134

ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной тяжелого течения и гибели больных с сепсисом, тяжелой травмой, ожогами и др., является развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [1,16,34].

СПОН – это недостаточность 2-х и более функциональных систем, универсальное поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности – легочной, сердечной, почечной и т.д. [26,89].

СПОН – не всегда предсказуемое осложнение, т.к. его развитие носит скрытый, незаметный характер и проявляющаяся недостаточность нескольких органов, оказывается полной неожиданностью для врача. Почти 90% случаев ПОН имеют инфекционную природу, при этом уровень летальности колеблется от 35% до 75%, а в случаях развития СПОН на фоне септического процесса летальность достигает 32-94% [94,103,141,146]. Столь большие колебания летальности объясняются отсутствием единых критериев оценки ранних проявлений, стертостью клинических картин, и подчас недиагностированностью, как сепсиса, так и СПОН [11].

У детей данные более оптимистичны: при недостаточности одной системы летальность составляет 1%, двух систем - 11%, трех - 50%, четырех - 75%. Следовательно, наиболее важным критерием тяжести заболевания является максимальное число одновременно декомпенсированных физиологических систем [78].

Основной особенностью ПОН является прогрессирующее развитие повреждения органа иммунообеспечения или физиологической системы до такой глубины, после достижения которой выявляется неспособность данного органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще и сохранения своей структуры в частности. [34]. СПОН можно рассматривать как срыв органной адаптационной реакции, аналогичной адаптационному синдрому Селье. Неспецифический характер возникающих при этом

изменений проявляется в однотипности нарушений вне зависимости от этиологического фактора и патологического процесса . [18,145].

Большинство исследователей определяют развитие синдрома лишь при поражении 3 и более органов [75,138,141]. При этом отмечается, что главными определяющими тяжесть и исход заболевания системами выступают система дыхания, детоксикации и экскреции [113,114,124].

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, формируют генерализованную системную воспалительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа – SIRS (ССВО) [16,89,100]. Синдром ПОН следует рассматривать, как наиболее тяжелую степень ССВО – генерализованное воспаление, вызывающее повреждение органных функций [87,92,105,127]. Классификация SIRS и сепсиса была предложена на согласительной конференции в 1992 году Американской ассоциацией пульмонологов и Обществом медицины критических состояний.

Предложенная классификация носит рабочий характер и имеет некоторые спорные вопросы, но помогает с большой степенью достоверности определяться с клиническим диагнозом сепсиса у взрослых пациентов.

Существуют объективные трудности в диагностике сепсиса у детей, на что указывает в своем обзоре Руднов В.А.[65]. Это связано, как с возрастной физиологией, так и с подходами к оценке тяжести течения септического процесса. Это положение заставило искать альтернативные показатели ЧСС, ЧД, АД и показатели белой крови у детей. Если диагностические критерии у детей по кардиореспираторной системе удовлетворяют, то данные по температурной реакции, количеству лейкоцитов и их незрелых форм требует еще определенных наработок и клинической апробации, как в целом, так и в возрастном аспекте. Реакция белой крови при воспалении у детей всегда более выражена, так же, как и сдвиг в сторону молодых форм. Поэтому некоторые авторы предлагают изменить величины числа лейкоцитов до 15000 mm^2 , другие - увеличить значение гипертермии до 38,5 и ввести в определение сепсиса еще и наличие органных дисфункций [1].

Отмечено, что оценка тяжести состояния больных, прежде всего должна характеризовать функциональное состояние основных систем жизнеобеспечения организма, либо интенсивность лечения, требующегося для восстановления и поддержания их адекватного функционирования.

Существуют различные способы прогнозирования и оценки тяжести состояния при развитии СПОН, основывающиеся на показателях интегральной оценки тяжести состояния (SAPS, TISS, APACHE-2, SOFA и др.), у детей (PSI, PRISM, DINAR и др.).

Однако в клинической практике до настоящего времени отсутствует точный алгоритм ранних клинических и лабораторных признаков свидетельствующий с высокой вероятностью о развитии ПОН. Это особенно актуально для новорожденных детей, поскольку проявления синдрома системного воспалительного ответа имеют свои качественные отличия у данной категории пациентов. До настоящего времени остаются недостаточно разработанными вопросы диагностики, профилактики и интенсивной терапии СПОН у новорожденных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основании изучения анамнеза, клинико-лабораторного течения, структуры и этапов формирования органной дисфункции, усовершенствовать диагностику факторов риска, критерии оценки тяжести состояния, прогноза и терапии полиорганной недостаточности у новорожденных.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить динамику состояния основных физиологических систем жизнеобеспечения и общепринятых лабораторных показателей в группах умерших и выживших новорожденных с ПОН.
2. Создать оригинальную клинико-лабораторную шкалу оценки тяжести состояния новорожденного.
3. Исследовать степень выраженности системной воспалительной реакции (СВР) и синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), а также их влияние на формирование органной дисфункции при СПОН у новорожденных детей.
4. Определить наиболее информативные анамнестические, клинико-лабораторные и терапевтические признаки, создать математическую модель для интегральной оценки тяжести состояния больного, прогнозирования течения и исходов ПОН.
5. Провести анализ применения плазмафереза новорожденным детям, как одного из направлений антимедиаторной терапии ПОН.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА.

Впервые для новорожденных с ПОН, сформировавшейся на фоне инфекционной и неинфекционной патологии:

- показана взаимосвязь между развитием отдельных синдромов органной дисфункции и клиническими исходами заболевания;
- создана шкала оценки тяжести состояния органной дисфункции у новорожденных с различными вариантами ПОН;
- дана клиничко-лабораторная характеристика синдромов органной дисфункции и их динамика у умерших и выживших новорожденных детей;
- определены пороговые прогностические уровни летальности для 5-и основных систем жизнеобеспечения;
- проведен многофакторный анализ, выявлены наиболее информативные признаки, позволяющие определить прогрессирование СПОН и прогнозировать исход;
- создана математическая модель оценки тяжести состояния больного и прогнозирования течения заболевания.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Клиничко-лабораторная оценка состояния основных физиологических систем у умерших и выживших детей с ПОН показала, что декомпенсация физиологических систем и частота их встречаемости, независимо от нозологии приводящая к СПОН, однотипна: ЦНС, РС и ЖКТ; присоединение недостаточности ССС и ОПН достоверно увеличивает тяжесть процесса и летальность.
2. Оценка тяжести состояния новорожденных с ПОН может быть объективно определена с помощью оригинальной клиничко-лабораторной шкалы, обладающей высокой информативностью и достоверностью. Разработанная шкала (НейСВ) позволяет проследить динамику течения СПОН в группах с различными клиническими исходами и определить пороговые прогностические уровни летальности по 5-и основным физиологическим системам.
3. Степени выраженности СВР и СЭИ, определяющие клинические исходы заболеваний, осложненных ПОН, могут быть установлены по рутинным лабораторным данным и показателям эндотоксикограммы.
4. Многофакторный анализ информативности анамнестических, клиничко-лабораторных и терапевтических признаков позволяет с высокой точностью (93-100%) разделить больных по исходу

заболевания (летальный - не летальный) на 6 и 13 сутки жизни при минимизации объективных критериев тяжести состояния до 10-ти, 5-ти и даже 3-х признаков.

5. Проведенные исследования выявили эффективность плазмафереза у новорожденных детей на ранних этапах развития ПОН, при суммарном интегральном показателе шкалы НейСВ не более 36 баллов. Наоборот, проведение плазмафереза является неэффективным, усугубляющим дестабилизацию гомеостаза, при суммарном интегральном показателе шкалы НейСВ в 40 – 60 баллов.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

1. Результаты работы дают возможность адекватно оценить состояние органной дисфункции у новорожденных с различными вариантами ПОН.
2. На основании созданной шкалы оценки тяжести состояния больного, выявлены наиболее информативные признаки, позволяющие с высокой вероятностью (93-100%), определить исход заболевания.
3. Проведенное исследование позволит повысить эффективность диагностики и интенсивной терапии у новорожденных с ПОН.

АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международном симпозиуме "Эндогенные интоксикации". (С. – Петербург 1994), на итоговых научных сессиях молодых ученых УГМА в 1996, 1997 гг., на итоговой научно-практической конференции ГКБ № 40 г. Екатеринбург 1998 г., ОДКБ № 1 г. Екатеринбург 1998г.

Комплекс стандартизированных клинических, биохимических, биофизических методов для оценки тяжести состояния, мониторинга течения заболевания, назначения рациональной терапии и прогнозирования исходов заболевания у новорожденных используется в ОДКБ №1 и ГКБ № 40 г. Екатеринбург.

Материалы проведенных исследований применяются при проведении занятий с врачами – курсантами ФУВа и студентами УГМА на кафедрах неонатологии и перинатологии, акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 в центральной печати.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Кроме того, диссертация содержит 22 таблицы, 26 рисунков; библиографический указатель, включающий 146 отечественных и иностранных авторов.

ГЛАВА I. СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР)

1.1. ПОН. ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ЭТИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛАССИФИКАЦИЯ.

Полиорганная недостаточность (ПОН) – недостаточность 2 и более функциональных систем, универсальное поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности – легочной, сердечной, почечной, печеночной и т.д. [26,89].

Впервые в 1980 г. D.E. Fry и соавт. предложили систему оценки четырех видов органной несостоятельности у пациентов, перенесших оперативные вмешательства – легочной, печеночной, почечной и повреждений ЖКТ, и таким образом, сформулировали понятие полиорганной недостаточности [26,27,31,109,110,129].

Большой вклад в изучение патогенеза и разработку методов диагностики, профилактики и лечения ПОН внесли русские ученые: А.П. Зильбер [26,27], Е.С. Золотокрылина [28], В.А. Кассиль [31], В.А. Гологорский [18,19,20], А.В. Конычев [34], Д.Н. Сизов [73], В.В. Чаленко [80], В.А. Руднов [64] и другие [31,51].

Сегодня мы понимаем под ПОН тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма [18,20,26,27,82,92,93,107]. Основной особенностью ПОН является неудержимость развития повреждения органа иммунообеспечения или системы до такой глубины, после достижения, которой приходится констатировать неспособность органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще, и сохранения своей структуры в частности [34].

Непосредственными факторами, определяющими выраженность полиорганной дисфункции являются различная способность органов противостоять гипоксии и другим экстремальным воздействиям (у новорожденных - родовая травма, холодовой стресс, инфекция), характер шокового фактора и исходное функциональное состояние самого органа [66,67].

В зависимости от этиологического фактора выделяют 2 вида ПОН: 1) ПОН, развивающаяся как осложнение основного заболевания. 2) Ятрогенная ПОН - инициирующими факторами при этом могут

выступать массивная жидкостная или гемотерапия, внутривенные введения анестетиков, ошибки в проведении интенсивной терапии [26, 34].

В большинстве случаев клинически обращает на себя внимание поражение лишь какого-то одного органа или системы. При этом летальность составляет 23-40%. Если превалировало поражение 2 систем, смертность возрастает до 53-60%, достигая 73-98% при вовлечении в процесс 3 и более систем [126,134].

Кроме того, на исход заболевания влияет продолжительность течения СПОН. Так, средняя продолжительность синдрома у выживших больных была значительно меньше (от 10 до 18 дней), чем у погибших (от 17 до 28 дней) [123,134].

Найдена корреляция между возрастом, предшествующим болезням, общим статусом больных и частотой развития СПОН [130,135]. Но в литературе различаются мнения о частоте, сроках развития, наиболее частых сочетаниях и прогностическом значении сочетаний различных органных дисфункций [9,12,13,43,46,65,74,76,81,84,102].

При абдоминальных формах сепсиса В.В. Викторов [14] и В.А. Руднов[65] отводят главную роль респираторному дистресс-синдрому (РДС), развивающемуся на 2-4 сутки послеоперационного периода и стимулирующему развитие в течение последующих 3 суток энцефалопатии, септического шока, ДВС-синдрома у детей; и острой печеночной, почечной недостаточности и стрессовых язв – у взрослых пациентов.

И.Н. Лейдерман [51] приводит детерминанты выживаемости при СПОН у взрослых пациентов:

- PaO ₂ / FiO ₂	233 +/- 14,
- лактат	3,4 +/- 0,7 ммоль/л,
- билирубин	85 +/- 5 мкмоль/л,
- креатинин	0,39 +/- 0,03 мкмоль/л.

Септические осложнения могут явиться одной из ведущих причин в послеоперационном и посттравматическом возникновении СПОН [95,116,118].

При тщательном ретроспективном анализе оказалось, что у большинства больных с СПОН имеется сепсис [106,115,144].

В одних случаях сепсис присоединялся и утяжелял течение СПОН, в других, – а именно при развитии септического шока – он выступает как один из пусковых механизмов синдрома [68].

В развитии синдрома ПОН выделяют 3 основные фазы:

1. Индукционную фазу, в которой происходит синтез целого ряда гуморальных факторов, запускающих реакцию системного воспалительного ответа.

2. Каскадную фазу, сопровождающуюся развитием активации каскадов калликреин-кениновой системы, системы арахидоновой кислоты, свертывающей системы крови и других.

3. Фазу вторичной агрессии, предельно выраженной органной дисфункции и стабильного гиперметаболизма, которая проявляется в полной дестабилизации гомеостаза [37,107,132].

Этиологический фактор, являющийся инициатором системного воспаления, может быть самым разным по происхождению – это гипоксия (в том числе и внутриутробная), инфекция, травма, ишемия, кровопотеря [16,101].

Перечисленные воздействия переводят полиморфно-ядерные нуклеары (нейтрофилы), базофилы, гранулоциты и эндотелиоциты в состояние «кислородного взрыва» [11,104,142]. Результатом данной трансформации является мощный хаотичный выброс этими клетками в кровотоки огромного количества субстанций, обладающих разнонаправленными эффектами и являющимися медиаторами ПОН. [5,85,107,120].

В настоящее время известно множество активных химических соединений (около 200), которые являются медиаторами воспаления:

- 1) цитокины;
- 2) интерфероны;
- 3) эйкозаноиды;
- 4) активные кислородные радикалы;
- 5) система комплемента плазмы крови, способная вызывать лизис бактерий и поврежденных клеток, активацию выделения медиаторов воспаления;
- 6) стрессорные гормоны (катехоламин, кортизол, вазопрессин и др.);
- 7) фактор агрегации тромбоцитов [7,96,101,104,117].

Краткая характеристика основных медиаторов:

ЦИТОКИНЫ – сравнительно крупные молекулы белка с молекулярной массой от 10 000 до 45 000. По химической структуре они близки друг к другу, однако, обладают разными функциональными свойствами. Наиболее важная роль в продукции цитокинов принадлежит активированным макрофагам, как свободно циркулирующим в крови, так и фиксированным, находящимся в печени, селезенке, легких и других органах.

Цитокиновая система включает в себя 5 обширных классов, объединенных по их доминирующему действию на другие клетки:

- 1) интерлейкины: а) провоспалительные (ИЛ 1, 6, 8, 12,); б) противовоспалительные (ИЛ 4, 10, 11, 13, ИЛ-ра и др.);
- 2) фактор некроза опухоли;
- 3) факторы роста и дифференцировки лимфоцитов;
- 4) факторы, вызывающие рост мезенхимальных клеток.

Большинство реакций при воспалении осуществляется через посредничество цитокинов: увеличение прокоагулянтной активности эндотелия и адгезивности молекул, увеличение лейкоцитоза, повышение температуры, развитие гипотензии и т.д.[5,26,45,90,91,100,112] Под воздействием высоких концентраций цитокинов: фактора некроза опухоли, интерферона-гамма у экспериментальных животных происходили существенные изменения в общем пуле свободных аминокислот плазмы. При этом установлена зависимость между уровнями цитокинов и ряда аминокислот – аргинина, орнитина, глутамина, фенилаланина, а также выраженностью катаболизма, расстройствами кислородного транспорта, функциональными нарушениями в жизненно важных органах [88, 90, 111, 143].

Эйкозаноиды – образуются в результате полного распада арахидоновой кислоты: тромбоксаны, лейкотриены, эпоксиды. При комплексном воздействии эйкозаноидов развивается бронхоспазм, микротромбоз, адгезия, агрегация, повышается проницаемость мембран, происходит дегрануляция лейкоцитов [5,26,120].

Оксид азота (NO) - синтезируется лейкоцитами и эндотелием сосудов. Чрезмерная продукция NO оказывает повреждающее воздействие на ткани, так как способствует снижению венозного тонуса и периферического сопротивления, развитию гипотензии, депонированию крови, развитию отека, септическому шоку, возникновению полиорганной дисфункции, заканчивающейся часто полиорганной недостаточностью [11,45,96,100,131].

Интерфероны – низкомолекулярные белки, вызывают активацию эндотелия, способствуют выбросу цитокинов, и других медиаторов воспаления.

Фактор, активирующий тромбоциты – усиливает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов. Он участвует в метаболизме арахидоновой кислоты, потенцирует освобождение оксидантов, образование продуктов цикло - и липооксигеназы. Способен при непосредственном воздействии вызывать как вазоконстрикцию, так и вазодилатацию, повышать проницаемость сосудов [5,26,137,140].

Фибронектин – две известные основные формы этого белка (тканевая и циркулирующая) – обеспечивают непроницаемость

соединений клеток и вызывают адгезию частиц, подлежащих уничтожению, к макрофагам и эндотелию.

Кислородные радикалы – оказывают комплексное повреждающее воздействие на эндотелиальную мембрану, клетки легочного интерстиция, способствуют притягиванию лейкоцитов за счет помощи в образовании хемотаксического липида [5,25,26,107].

Продукты свободнорадикального окисления липидов [24,63,64]. Следствием активации продуктов окисления липидов (ПОЛ) являются:

- деструкция основных энзимов;
- деструкция мембранных комплексов;
- поступление в интерстициальную среду продуктов нарушенного клеточного метаболизма и лизосомальных ферментов, активация аутолиза;
- разрушение антиоксидантов;
- снижение осмотической стойкости эритроцитов.

Активация протеолиза с нарушением общего ферментативного гомеостаза организма. Авторы отмечают прямую корреляцию уровня протеолитической активности крови с такими интегральными маркерами ПОН, как ЛИИ, ЦИК, парамецийный тест, концентрация НиСМВ, а также с клинико-патоморфологической картиной очага воспаления, причем уровень ферментной токсемии считают объективным показателем степени выраженности деструктивных процессов в организме [10,21,36,47,52,60,69].

Наибольшее внимание многими авторами уделяется патологическим продуктам протеолиза – молекулам низкой и средней массы (НиСМВ) – олигопептидам с молекулярной массой 300-10 тыс. дальтон, 2-фракционной субстанции с суммарной токсической активностью [10,21,48].

Первую фракцию, или регуляторный пул, формируют тканевые гормоны со строго контролируемой концентрацией в крови. Вторая фракция, или нерегуляторный пул – это пептиды с нерегулируемым уровнем и непредсказуемыми свойствами, образуемые из продуктов внеклеточного протеолиза и различных бактериальных, кишечных, ожоговых и прочих токсинов.

Накопление НиСМВ в кровотоке происходит за счет:

- их резорбции из очага деструкции,
- усиленного всасывания продуктов распада из кишечника,
- нарушения детоксикационной функции специализированных органов и систем.

М.Я. Малахова [53,54] относит в эту группу вещества небелковой природы: мочевины, мочевую кислоту, глюкозу, холестерин, фосфолипиды, пуриновые основания и прочие метаболиты в концентрациях, превышающих нормальные.

Острофазовые реактанты – сериновые арилэстеразы, С-реактивный белок, амилоид А, которые обладают преимущественной дезагрегирующей активностью по отношению к свободному эндоксину до его взаимодействия с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) [99,139]. Показано, что острофазовые белки участвуют в эндотоксинсвязывающей активности плазмы. К показателям активности острого воспаления относят соотношение белков острой фазы – реактантов (С-реактивный протеин, церулоплазмин, орозомукоид, альфа2-макроглобулин и альфа 1-антитрипсин) и антиреактантов (преальбумин, альбумин, трансферрин).

Сбалансированность соотношения реактантов и антиреактантов является критерием адекватного течения ССВО. Сохранение реактантно-антиреактантной диссоциации, даже при отсутствии прочих клинко-лабораторных признаков воспаления, свидетельствует о его сохраняющейся активности и требует дополнительного комплекса противовоспалительной терапии [61].

Все эти факторы в зависимости от дозы и состояния регуляторных и детоксикационных систем организма могут иметь как анти-, так и провоспалительный совокупный эффект. Органоспецифические для каждого вещества эффекты в условиях нормальной воспалительной адаптационной реакции, при каскадном течении процесса перерастают в совокупный неспецифический эффект на уровне микроциркуляторного русла [51].

Развивающаяся «медиаторно-цитокиновая буря», поддерживается прогрессированием гипоксии [23,66,67] (этот факт особенно важен для новорожденных детей). В результате углубляются нарушения микроциркуляции, возрастает концентрация промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, циркулирующих иммунных комплексов, биогенных аминов, продуктов перекисного окисления, НиСМВ. [17,25,39].

К сожалению, очень мало в современной литературе освещаются вопросы об особенностях морфологии различных тканей организма при развитии ПОН. Большой интерес представляют единичные исследования, показывающие универсальный характер патоморфологических изменений у больных умерших от прогрессирования полиорганной недостаточности. Основными

признаками явились дегенерация, деструкция, отек, геморагия и микротромбоз в сердечной и легочной ткани [121].

При патологоанатомическом исследовании почек больных, погибших на фоне ПОН, обнаружены выраженные дистрофические изменения эпителия извитых канальцев, в ряде случаев – с некрозом эпителиальных клеток. Прямые канальцы мозгового слоя вовлекались в процесс в меньшей степени.

При гистологическом исследовании печени обнаружены расширение и полнокровие синусоидов, наличие в них лейкоцитов, а также отек стромы печени. В ряде случаев наблюдается дисконфлексация печеночных балок и очаговые некрозы гепатоцитов со скоплением в этих участках полимононуклеаров [19].

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, формируют генерализованную системную воспалительную реакцию – SIRS (ССВО) [89,100,115].

Классификация SIRS и сепсиса была предложена на согласительной конференции в 1992 году Американской ассоциацией пульмонологов и Обществом медицины критических состояний.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И СЕПСИСА.

Инфекция

Воспалительная реакция, вызванная инвазией или транслокацией организмов в общие интактные ткани организма.

Бактеремия

Наличие и обнаружение бактерий в крови.

Синдром воспалительного системного ответа

Системный воспалительный ответ при различных тяжелых критических состояниях: механическая травма, ожоги, панкреатиты, тяжелые отравления и др.

Наличие двух или нескольких признаков:

- температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$,
- ЧСС > 90 уд/мин.,
- Частота дыхания > 20 /мин или $\text{PaO}_2 < 32$ мм рт. ст.,
- Лейкоциты > 12.000 , < 4.000 или число незрелых форм $> 10\%$.

Сепсис

Системный воспалительный ответ на инфекцию. Проявляется при наличии двух или нескольких признаков:

- температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$,
- ЧСС > 90 уд/мин.,
- Частота дыхания > 20 /мин или $\text{PaO}_2 < 32$ мм рт. ст.,
- Лейкоциты > 12.000 , < 4.000 или число незрелых форм $> 10\%$.

Тяжелый сепсис

Сепсис, ассоциированный с органной дисфункцией, гипоперфузией тканей и органов или гипотензией. Гипотензия или нарушение перфузии могут присутствовать, но они не лимитированы. Лактатацидоз, олигурия, различные расстройства сознания.

Септический шок

Сепсис с гипотензией, несмотря на адекватно проводимую инфузионную терапию. Гипоперфузия или расстройство перфузии могут присутствовать, но они не лимитированы. Лактатацидоз, олигурия, различные нарушения сознания.

У пациентов, получающих инотропную или вазопрессорную терапию, гипотензии может не быть, но нарушения перфузии имеются. Систолическое давление < 90 мм рт. ст или диастолическое > 40 мм рт. ст. от исходного.

Выделяют три стадии развития ССВО:

СТАДИЯ 1. ЛОКАЛЬНАЯ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ В ОТВЕТ НА ТРАВМУ ИЛИ ИНФЕКЦИЮ И ДРУГИЕ НЕПОВРЕЖДАЮЩИЕ ТКАНИ АГЕНТЫ.

Неспецифические естественные иммунные механизмы обеспечивают адекватную местную защиту от инфекции в нормальных условиях, локализуют воспаление, ограничивают избыточную продукцию медиаторов воспаления, препятствуют развитию системной реакции жизненно важных органов в ответ на воспаление.

СТАДИЯ 2. ВЫБРОС МАЛОГО КОЛИЧЕСТВА ЦИТОКИНОВ В СИСТЕМНЫЙ КРОВОТОК.

Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению медиаторов воспаления, обеспечивают адекватную реакцию организма на воспаление. В крови

в самом начале воспаления одновременно появляются про- и противовоспалительные интерлейкины. При этих условиях они в функциональном отношении создают равновесие, определяющее благоприятное течение воспалительного процесса, ограничение очага воспаления (повреждения).

СТАДИЯ 3. ГЕНЕРАЛИЗАЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ.

В том случае, если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, нарушается баланс между пре- и противовоспалительными цитокинами и другими медиаторами [35,45,100,101]. Циркулирующие в крови цитокины непрерывно активируют макрофаги, лейкоциты и другие цитокинпродуцирующие клетки, возникает неконтролируемая их продукция. В результате этого поверхность эндотелия приобретает повышенную тромбогенность и адгезивность, возникают микротромбозы, нарушается микроциркуляция, возникают массивная вазодилатация, переполнение венозного русла, резкое повышение проницаемости сосудистой стенки, гипоксия тканей. Развиваются отеки и гиповолемия, нарушается кровоснабжение жизненно важных органов, возникает их дисфункция, которая при определенных условиях может переходить в необратимую полиорганную недостаточность, сепсис и септический шок [45].

Ко второй половине 90-х годов сформировалось отчетливое представление о том, что характер биологического ответа организма на повреждение определяется не только выраженностью SIRS реакции, а прежде всего изменениями баланса секреции и выброса в системный кровоток про- и противовоспалительных цитокинов. Это позволило R. Bone [100] ввести термин "компенсаторный противовоспалительный ответ" (compensatory antiinflammatory response syndrom – CARS) и понятие о септическом процессе как динамическом взаимодействии SIRS и CAPS, с клиническими последствиями этого взаимодействия.

Превалирование SIRS компонента выражается в:

- * кардиоваскулярной компроментации,
- * органной дисфункции (моно или мульти),
- * апоптозе (програмированная гибель клеток).

Превалирование CAPS ведет к супрессии иммунной системы, что выражается в анергии и/ или повышенной чувствительности к инфекции. Следовательно, сбалансированность SIRS и CAPS – гомеостатическое состояние (возврат к здоровью).

Необходимо отметить, что персистирующее высокое содержание противовоспалительных медиаторов предполагает неблагоприятный

исход, также как и длительное повышение концентрации провосполительных медиаторов указывает на увеличение риска развития летального исхода. Кроме того, согласно последним данным, течение SIRS в значительной мере модулируется темпами индукции оксида азота, коррелирующей с развитием ПОН [45,56,142].

Течение SIRS зависит, как известно, и от возрастной физиологии. Новорожденные более предрасположены к развитию дыхательной недостаточности. Высокая интенсивность обменных процессов и быстрое увеличение массы тела обуславливают значительное повышение метаболических потребностей. Чем младше ребенок, тем выше его потребности в энергии в расчете на кг массы тела в сутки. Это связано с быстрым ростом и большей площадью поверхности тела относительно веса у детей. Поэтому младенцы потребляют 6-8 мл кислорода/кг/мин. В то же время меньший калибр воздухоносных путей и повышенная податливость грудной клетки способствует увеличению цены дыхания. Пониженное содержание мышечных волокон первого типа (способных к длительным и повторным сокращениям) в диафрагме и межреберных мышцах определяют более быструю утомляемость дыхательной мускулатуры.

Сердечно-сосудистая система уже к моменту рождения функционально достаточно стабильна.

Характерная для младенцев низкая концентрационная способность почек и пониженная реакция канальцев на действие антидиуретического гормона определяет склонность к задержке воды и более низкую способность к выделению токсических субстратов. Для выведения одинакового количества азотистых шлаков почки младенца нуждаются в два раза большем объеме воды, чем у взрослого. Клиническое значение склонность организма ребенка к отекам имеет, прежде всего, применительно к более гидрофильной ткани головного мозга. Наряду с предрасположенностью нервной системы детей раннего возраста к ирридации возбуждения и повышенной проницаемостью гемато-энцефалического барьера это обуславливает возникновение ряда специфических состояний – нейротоксикоз и фебрильные судороги [56,83].

Несовершенство диагностических параметров SIRS в возрастном аспекте в значительной мере затрудняет унификацию статистических показателей при патологии детского возраста. Следовательно необходимы дополнительные исследования по влиянию возрастной физиологии на течение системного воспалительного ответа.

Выделяют два основных пути развития ПОН:

ПЕРВИЧНАЯ ПОН - возникает в результате прямого воздействия определенного повреждающего фактора любой этиологии: травма, ожоги, наличие нежизнеспособных тканей.

ВТОРИЧНАЯ ПОН - результат генерализованного ответа организма на повреждающий фактор. Септический вариант ПОН - классическая вторичная органная недостаточность, проявление крайне тяжелого системного ответа на инфекционную инвазию [34,89]. Развитие ПОН на фоне тяжелого гипоксического поражения ЦНС у новорожденных также является примером вторичной ПОН.

Исследования последних лет показали, что центральную роль в патогенезе ПОН играют естественные защитные механизмы, основными из которых являются:

1. Реакция ЦНС, симпатической и нейроэндокринной систем, регулирующие гемодинамические и метаболические сдвиги в ответ на воспаление, травму, наличие нежизнеспособных тканей в организме.
2. Естественные неспецифические иммунные реакции, такие как хемотаксис, опсонизация, фагоцитоз, активация комплемента, продукция гистамина, серотонина, простагландинов и другие.
3. Медиаторы воспаления, рассматриваемые ранее [45,65].

Наряду с ЦНС и иммунной системой, регуляция которых определяет дисбаланс секреции цитокинов и других медиаторов воспаления на тяжелые стимулы, как бактериальной, так и не бактериальной природы, существует орган, который способен поддерживать транслокацию бактерий и токсинов в кровь – это кишечник [51].

Высокое содержание бактерий в просвете кишечника, предрасположенность слизистой к ишемии, гипоксии и атрофии – все это факторы способствуют бактериальной транслокации при критических состояниях [23,97,122]. Было доказано, что гипоксическое повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта новорожденных детей приводит к перемещению эндотоксинов и бактерий в мезентериальные лимфатические узлы, а затем в кровеносные сосуды. Транслокация эндотоксина может грубо повреждать физиологические процессы, что проявляется развитием септического состояния. В наиболее тяжелой форме это проявляется в виде синдрома ПОН [33,122].

Следовательно, различная чувствительность пациентов к тяжелой инфекции, неотличима от синдрома, возникающего в ответ на другие повреждающие факторы, потому что в патофизиологическом механизме развития их участвуют одни и те же медиаторы

воспаления. ССВО по своей сущности означает лишь полезную защитную реакцию от повреждающих факторов. Он становится опасным для жизни пациента в тех случаях, когда избыточная продукция медиаторов воспаления и нарушение баланса между про- и противовоспалительными медиаторами повреждают контролирующую функцию иммунной системы. В этих условиях ССВО может осложниться развитием сепсиса, ПОН [98,100,125].

1.2. СОВРЕМЕННЫЕ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ПРОГНОЗА ПРИ СПОН.

В течение последних лет в медицинской литературе обсуждается вопрос о необходимости объективной оценки тяжести состояния [28,55,79].

Объективное разделение больных по степени тяжести патологического процесса – важнейшая классификационная задача медицины критических состояний. Она давно привлекает внимание исследователей, так как является основой индивидуализации подхода к терапии, улучшает дифференцировку стадий заболевания и позволяет сравнивать эффективность различных методов лечения.

Мещеряков Г.И. и соавт.[55] выделяют три причины для создания шкал оценки тяжести состояния больных.

Во-первых, необходимость введения объективных количественных критериев в противоположность субъективным или описательным понятиям, принятым в повседневной практике, что позволит характеризовать состояние больного или группы больных с использованием единых подходов.

Во-вторых, стремление спрогнозировать возможный исход.

В-третьих, использование единых шкал тяжести состояния больного может позволить унифицировать результаты клинических исследований в регионах с различным уровнем здравоохранения.

В настоящее время считается, что для оценки эффективности и рентабельности новых методов терапии необходим анализ не только смертности, но и характера течения болезни [128]. Определение тяжести ПОН выглядит в настоящее время более предпочтительным, чем обычная оценка тяжести состояния, смертности и длительности пребывания в отделениях интенсивной терапии.

Как свидетельствует опыт применения шкал для определения тяжести конкретных патологических процессов, для того, чтобы претендовать на широкое внедрение в практику шкала должна отвечать ряду требований. Необходимо, чтобы она была основана на доступных клинико-лабораторных данных, отражающих степень острой недостаточности витальных функций, была проста в вычислении и достаточно тесно коррелировала с прогнозом для жизни больного[79].

Существующие в настоящее время шкалы оценки тяжести ПОН применяются с несколькими целями. Во-первых, они могут использоваться в клинических исследованиях, особенно принимая во внимание, что показатель летальности не является единственным критерием эффективности того или иного метода лечения. Во-вторых, шкалы обеспечивают стандартизацию оценки тяжести и длительности течения ПОН и могут использоваться для описания групп пациентов, а также их последующего сравнения в ходе клинических исследований. В-третьих, развитие ПОН может удлинять время пребывания больных в ОИТ и увеличивать затраты ресурсов. В-четвертых, с их помощью можно описывать динамику органной дисфункции у каждого из пациентов и непрерывно оценивать качество помощи в ОИТ[28].

В целом, применяющиеся на данный момент в мире шкалы можно разделить на несколько групп:

1. Шкалы, оценивающие инвазивность лечения (TISS).
2. Шкалы, основанные на анализе отклонений физиологических констант (SOFA, LOD, MOD).
3. Шкалы, базирующиеся на анализе отклонений физиологических параметров, учете преморбидного фона и возраста (SAPS, APACHE, PSI, PRISM).
4. Узкоспецифические шкалы, основанные исключительно на клинической симптоматике (Glasgow, Apgar).
5. Шкалы оценки тяжести травмы (ISS, PTS).

Шкалы SOFA, MOD и LOD позволяют определить суммарный показатель наличия и степени выраженности органной дисфункции по 6 органам и системам. В оценочных системах MOD и LOD органная дисфункция оценивается по наиболее отклоняющимся от нормальных значений показателям в течение первых суток пребывания в палате интенсивной терапии (LOD) или за все время с момента поступления (MOD), что позволяет прогнозировать вероятность летального исхода[28,79].

Шкала SOFA разработана на основании соглашения о клинической значимости ряда показателей, включая параметры, регулируемые персоналом. Состояние систем органов рассчитывается и контролируется ежедневно. Суммарный балл шкалы позволяет достоверно разделять выживших и умерших и четко соответствует исходу заболевания.

Прогностические системы оценки тяжести, такие как SAPS, MPM, APACHE разработаны для определения внутрибольничной летальности взрослых пациентов на момент поступления их в блок интенсивной терапии. Для каждой из этих систем разработана прогностическая модель в форме уравнения логистической регрессии.

В 1995г. на основе физиологических показателей шкалы APACHE-II В.А.Рудновым с соавт.[65] была разработана шкала ОТС - Оценки Тяжести Сепсиса. По данным авторов, шкала позволяет в динамике проводить оценку тяжести состояния больных с ПОН и обладает высокой прогностической способностью у септических больных. Шкала разработана и ориентирована на использование в условиях отечественного здравоохранения.

Однако в педиатрической практике, в отличие от взрослых пациентов, оценочные шкалы недостаточно разработаны и реже применяются (см. таблицу 1.1.)

Таблица 1.1. Возрастной подход для точной оценки SIRS у детей (по Parker M.M. 1998)[136].

Возраст	Число сердечных сокращений	Число дыханий в 1 мин	Систолическое АД
0-1 месяц	> 180	> 50	< 50
1-12 месяцев	> 170	> 40	< 70
1-5 лет	> 150	> 30	< 80
5-10 лет	> 130	> 25	< 80
> 10 лет	> 120	> 20	< 90

Аналогом шкалы APACHE II в педиатрии является оценочная система PSI (Physiology Stability Index), которая учитывает возрастные физиологические особенности детского организма и включает 34

переменные семи физиологических систем – кровообращения, дыхательной, неврологической, выделительной, пищеварительной, «метаболической», гематологической [79].

Шкала **PRISM (Pediatric Risk of Mortality)** – является упрощенным вариантом PSI с уменьшением числа учитываемых переменных до 14, ранги которых были переоценены соответственно их влиянию на вероятность летального исхода [79]. Достаточно высокая информативная ценность шкалы PRISM подтверждена рядом интернациональных мультицентровых исследований. Недавно авторы модифицировали шкалу – была создана система PRISM III.

Для оценки тяжести состояния новорожденных детей применяются шкалы DINAR, DINAR-2, DINAR-NEO [79].

DINAR – Экспертная программированная консультативная система дистанционного интенсивного наблюдения анестезиолога-реаниматолога. Созданная на ее основе - «DINAR-NEO» (версия Роддом) состоит из оценки неврологической, сердечно-сосудистой и респираторной системы новорожденного, включая элементы лечения и его эффективность [22,78,119,133]. Данная шкала помогает диагностировать патологические синдромы, обуславливающие тяжесть состояния больного, выделить ведущие из них и определить экстренность ситуации, последовательность терапевтических мероприятий и тактическое решение [78,79].

1.3. ПОНЯТИЕ О СЭИ.

В основе патогенеза ПОН лежит острофазовый ответ (ОФО) – это комплексный местный и системный процесс, возникающий вслед за повреждающим действием патогена, в котором участвуют как регуляторные (ЦНС, эндокринная, иммунная), так и эффекторные системы, отвечающие за функции детоксикации и поддержание гомеостаза: сердечно-сосудистая система, респираторная, выделительная, гемореологическая системы, центральные и периферические органы гемо- и иммунопоэза, плазменные транспортные и связывающие белковые системы и другие.

Одним из характерных проявлений острофазового ответа является появление в плазме крови белков острой фазы, которые представлены ингибиторами протеолитических ферментов, факторами свертываемости крови и фибринолиза, гликопротеинами, адсорбирующими и удаляющими чужеродный материал, белками, выполняющими транспорт металлов, аминокислот. Синтез белков

острой фазы происходит в печени. Синтезируемые печенью белки можно разделить на 3 основные группы:

- положительные реактанты (С-реактивный белок, амилоидный белок, А-сыворотки, орозомукоид, гаптоглобин, фибриноген, церулоплазмин, С₃ и С₄ компоненты комплимента),
- нейтральные реактанты (JgG, А, М, α₂ – макроглобулин),
- негативные реактанты (альбумин, трансферрин, преальбумин).

Альбумин – один из транспортных белков, обеспечивающих перенос различных низкомолекулярных соединений. Белок альбумин связывает большую часть низко- и средне-молекулярных веществ, поступающих в кровь, а также продукты ПОЛ. Это – билирубин, неэстерифицированные жирные кислоты, желчные кислоты, мочевины, стероидные гормоны, простагландины, некоторые производные аминокислот и многие другие метаболиты, особенно плохо растворимые в воде, нуждающиеся в переносчике. Альбумин легандирует многие ксенобиотики и лекарства, кроме того, многие токсичные метаболиты (например – билирубин), поэтому можно рассматривать альбумин не только как транспортный белок, но и как полимер-детоксикатор.

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) формируется в рамках ОФО на какой-либо патоген при дисбалансе агрессивных и протективных факторов эндогенной природы в ходе реализации адаптивно-компенсаторной реакции. Дисбаланс может быть абсолютным (высокие дозы этиопатогена, генетическая детерминированность к гиперреакции). А также относительным: генетически детерминированная или онтогенетически приобретенная гиперреактивность в связи с несостоятельностью систем регуляции и детоксикации – например, нарушение связывающих свойств гликокаликса мембран эритроцитов, абсолютное снижение альбумина плазмы вследствие его потери или нарушения синтеза либо уменьшения его эффективного – связывающего пула, недостаточность антиферментных или антиоксидантных систем крови и другие.

На международном симпозиуме в г. С.-Петербурге (1994г.) дано наиболее полное в отечественной литературе определение СЭИ.

СЭИ - клинический синдром с проявлением симптомов интоксикации при патологических состояниях, неоднородных по этиологии, и обусловленных накоплением в тканях и биологических жидкостях организма продуктов патологического обмена веществ, метаболитов, образовавшихся в результате нарушений регуляторных функций, деструкции клеточных и тканевых структур, разрушения белковых молекул [32].

По мнению большинства авторов, клиническим проявлением СЭИ следует считать напряженное функционирование и последующую дисфункцию интегральных (регуляторных, детоксикационных, эффекторных) систем организма. Выделяют 4 типа дисрегуляции состояния интегральных регуляторных систем (нейроэндокринной, макро- и микрогемодинамической, иммунной) при СЭИ:

1 Тип – характеризуется незначительным отклонением от нормы в основных системах адаптации наряду с адекватной реакцией рецепторов клеток периферической крови на биологически активные вещества. Это состояние можно рассматривать как иммунную, адренергическую, глюкокортикоидную компенсацию, при которой сохраняется регулирующее влияние ЦНС, гипофизарно – надпочечниковой и симпатoadреналовой систем на микро- и макрогемодинамику и систему детоксикации организма.

2 Тип – регуляторные системы в состоянии субкомпенсации, отличается суперактивацией рецепторов клеток крови на биологически активные вещества.

3 Тип – угнетение рецепторной активности клеток крови, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, повышение эндотоксемии, снижение содержания кортизола и АКТГ, что свидетельствует о глубоких нарушениях нейроэндокринной регуляции.

4 Тип – резкое нарушение функций адаптивных систем вследствие истощения и дискоординации функционирования основных регуляторных систем организма.

Прослеживается четкая взаимосвязь между выраженностью (стадийностью) СЭИ и рядом морфофункциональных признаков, таких как гистогематическая проницаемость, индивидуальные особенности серологического ответа на различные патогенные агенты, показатели гемограммы и т.д.

Клиническая триада – тахикардия, тахипноэ, гипертермия как признаки напряженного функционирования основных эффекторных интегральных систем организма – в большинстве случаев сопровождают развитие СЭИ при различных этиологически и патологически нетождественных состояниях. Далее нередко у больных, перенесших критические стадии системных инфекционно-зависимых или независимых (гипоксический, геморрагический, травматический шок) процессов, формируется синдром ПОН.

Формирование СПОН – следствие реализации эффекторных механизмов СВР и СЭИ – таких как гипоперфузия тканей, гипоксия, расстройство микроциркуляции, энергетический дефицит,

мембранопатологические процессы, рецепторные нарушения, изменения внутриклеточной сигнализации и деятельности генома, накопление множества промежуточных субстанций патологического обмена, развитие синдрома вторичного иммунодефицита.

Так, проявление СЭИ, как общепатологического процесса характеризуется обязательным наличием 4 факторов:

1. Наличием экзо- или эндогенного воздействия, имеющим результатом морфо- функциональное повреждение – региональное или общее.
2. Признаками нарушения систем регуляции и детоксикации.
3. Клиническими проявлениями интоксикации.
4. Лабораторными признаками интоксикации.

Изучая СЭИ у большого количества пациентов детского возраста и при разнообразном спектре нозологических форм, Кузнецов Н.Н. и соавт., [48,49]рассматривали в рамках СЭИ 4 клинико-лабораторные стадии, определяющие тяжесть течения и исход данного синдрома. С целью объективной оценки СЭИ использовался комплекс биохимических, гемореологических, биофизических и оптико-поляризационных показателей, характеризующих интенсивность катаболических реакций и функциональное состояние систем естественной детоксикации организма. Вышеперечисленный комплекс получил название - «эндотоксикограмма».

Первая клинико-лабораторная стадия характеризуется стабильностью основных физиологических систем, не имеет клинических признаков системного ответа и эндогенной интоксикации. Нет лабораторных признаков синдрома ДВС, незначительное отклонение показателей, характеризующих лабораторный спектр СЭИ. Больной нуждается в симптоматической терапии.

Во второй стадии имеются минимальные клинические признаки СЭИ и синдрома системного ответа на протяжении 7-14 дней, причем их коррекция происходит спонтанно без применения специфической дезинтоксикационной терапии. Нет лабораторных признаков синдрома ДВС, отмечается транзиторная персистенция маркеров, характеризующих СЭИ по лабораторным показателям.

В третьей стадии регистрируется максимально выраженный симптомокомплекс СЭИ и синдрома системного ответа. В четвертой - крайне тяжелые проявления СЭИ и синдрома системного ответа – шок, лабораторные признаки СЭИ и синдрома ДВС максимально выражены – соответственно в 100% и 85%. Минимальный период

исчезновения маркеров СЭИ составил 3 недели (на фоне терапии), максимальный (при развитии осложнений) – 2 месяца и более [48,49].

Учитывая вышесказанное, становится необходимой разработка своевременных диагностических приемов для регистрации и мониторинга за вышеуказанными патофизиологическими и патобиохимическими процессами на этапах формирования СПОН. Это особенно актуально для новорожденных детей, поскольку проявления синдрома системного воспалительного ответа имеют свои морфо-функциональные отличия у данной категории пациентов.

Также актуальным является и развитие нового направления в SIRS – эндотоксикологической экспертизы качества течения основного заболевания. Исходя из этого методологически нового подхода, необходимо рассмотреть и патофизиологически обосновать путем введения в общепринятую формулировку SIRS (его стадий и степеней тяжести) стадий синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ).

До настоящего времени остаются также недостаточно разработанными вопросы профилактики и патогенетически обоснованных медикаментозных и инструментальных технологий в лечении СПОН у новорожденных.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на изучении результатов динамического про- и ретроспективного исследования 116 новорожденных детей, у которых течение основного заболевания осложнилось развитием синдромов органной (системной) дисфункции. Все дети находились на лечении в неонатальных отделениях областной детской клинической больницы №1 (ОДКБ) г.Екатеринбурга: Реанимационно-консультативный центр новорожденных (РКЦН), Реанимационно-анестезиологическое отделение (РАО), Отделение патологии новорожденных (ОПН), Отделение хирургии новорожденных (ОХН) - с 1994г. по 1998г. Среди наблюдавшихся больных мальчики составили 67 человек, девочки – 49 человек.

В зависимости от исхода ПОН все больные были разделены на 2 клинические группы:

I группа - выздоровевшие больные, перенесшие ПОН (n = 63).

II группа - больные, погибшие вследствие прогрессирования поздних стадий ПОН (n = 53).

Все новорожденные дети поступали в вышеуказанные отделения на 1-10 сутки жизни из родильных домов Свердловской области и г. Екатеринбурга.

Таблица 2.1. Характеристика групп больных в зависимости от степени недоношенности.

Степень недоношенности	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)	p
Доношенные	23 (36,5%)	15 (28,4%)	
Недоношенные I ст.	19 (30,3%)	6 (11,3%)	0,01
Недоношенные II ст.	10 (15,8%)	12 (22,6%)	
Недоношенные III ст.	9 (14,3%)	13 (24,5%)	0,07
Недоношенные IV ст.	2 (3,1%)	7 (13,2%)	0,02
ВСЕГО	63 (100%)	53 (100%)	

Глубоко недоношенных детей (III и IV ст. недоношенности) в группе умерших было почти в 2 раза больше (20 детей), чем в группе выживших (11 детей), Степень созревания иммунной системы, дифференцировка иммунокомпетентных клеток определяет быструю

генерализацию гнойно-септических заболеваний у недоношенных, способствует развитию СПОН.

По данным Краснова М.В.[41], к моменту рождения иммунная система развита недостаточно за счет отсутствия числа зрелых форм лимфоцитов и большого количества малодифференцированных клеток, наличия клеток, несущих на мембранах общий антиген Т – и В – лимфоцитов. Особенности иммунного ответа недоношенных детей на повреждающий фактор способствуют более быстрому и массивному выходу цитокинов и других медиаторов воспаления в кровеносное русло, что вызывает нарушение баланса между про- и анти-воспалительными медиаторами и приводят к развитию неукротимой «медиаторно-цитокиновой бури», эффекты от которой, в свою очередь, способствуют повышению тромбогенности и адгезивности эндотелия, нарушению микроциркуляции, вазодилатации и резкому повышению проницаемости сосудистой стенки. Круг замыкается, создаются предпосылки для прогрессирования болезни, развития ПОН.

Таблица 2.2. Нозологическая характеристика I группы больных.

Основной	n	%	Конкурир. диагноз	n	%	Сопутствующий диагноз	n	%
1)ППЦНС	27	42,9	1) Пневмония 2) РДС 3) ВУИ	2	7,4	1)Недоношен. I	9	33,3
				4	14,8	2)Недоношен. II	4	14,8
				2	7,4	3)Недоношен. III	4	14,8
						4)Недоношен. IV	1	3,7
						5)СЗРП	4	14,8
						6)Анемия	16	59,3
						7)Гипербилирубине- мия	9	33,3
						8)Дисбактериоз	9	33,3
						9)Реактивный гепатит	4	14,8
						10)Энтероколит	14	51,9
						11)ИМВП	2	7,4
						12)Трахеобронхит поствентиляционный	11	40,7
						13)Пиелэктазия	4	14,8
						14)Омфалит	5	18,5
						15)Конъюнктивит	7	26
	27	42,9		8	29,6		103	381,5

Сепсис	23	36,5	1)ППЦНС 2)ГБН 3)ВУИ	23 1 2	100 4,3 8,6	1)Недоношен. I 2)Недоношен. II 3)Недоношен. III 4)Недоношен. IV 5)СЗРП 6)Гипербилирубинемия 7)Анемия 8)БЛД 9)Дисбактериоз 10)Диабет. фетопатия 11)ИДС вторичное	5 4 4 1 3 4 16 2 1 2 3	2,7 17,3 17,3 4,3 12,9 17,3 69,5 8,6 4,3 8,6 12,9
	23	36,5		26	112,9		45	195,6
ВУИ	13	20,6	1)ППЦНС 2)ГБН 3)РДС 4)Сепсис	13 1 3 1	100 7,7 23,1 7,7	1)Недоношен. I 2)Недоношен. II 3)Недоношен. III 4)Недоношен. IV 5) Анемия 6) Гипербилирубинемия 7)СЗРП 8)Дисбактериоз 9)БЛД 10)Пиелэктазия	4 - 1 - 6 1 5 2 1 1	30,8 - 7,7 - 46,1 7,7 38,4 15,4 7,7 7,7
	13	20,6		18	138,4		21	130,7

Наиболее частыми основными диагнозами являются перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) – 27 детей и сепсис – 23 ребенка (см. таб.2.2.). Грубые поражения нервной системы, такие как гипоксически-ишемические, геморрагические, травматические становятся тем важным “запалом”, пусковым механизмом ССВО, которые вызывают в последующем каскадную реакцию выброса медиаторов воспаления и при нарушенной регуляторной функции ЦНС происходит повреждение контролирующей функции иммунной системы. В этих условиях ССВО и осложняется гнойно-воспалительными заболеваниями, такими как пневмония, тяжелейшие гастроэнтероколиты, гепатиты, трахеобронхиты и локальными “малыми” гнойными инфекциями, такими как омфалит, конъюнктивит и другие.

Следующий основной диагноз: ВУИ. Подтвержденный диагноз ВУИ был у 9 детей (Токсоплазмоз – 1, ЦМВ-инфекция – 3, хламидийная инфекция – 1, герпетическая инфекция – 4), неподтвержденный серологически и вирусологически диагноз был у 4 детей. При постановке диагноза учитывался анамнез беременности и родов, гинекологический анамнез, особенности клиники и данные лабораторных и функциональных методов исследования. У всех

детей, имеющих основным диагнозом – ВУИ или сепсис, вторым основным конкурирующим диагнозом является перинатальная энцефалопатия тяжелой степени (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярные уплотнения, формирующаяся гидроцефалия), что подтверждает взаимосвязь между регуляторными механизмами нервной и иммунной системы и общие патогенетические механизмы развития ССВО вне зависимости от этиологического фактора [86].

Общим диагнозом, объединяющим по нозологии 2 характеризующие группы, является сепсис (в I группе – 23 человека, во II группе – 29 человек). В 63,5% случаев был бактериологически подтвержден диагноз сепсис в I группе, в 41,6% случаев – во II группе.

Таблица 2.3. Бактериологические исследования крови в сравниваемых группах детей.

	I группа, % n=63	II группа, % n=53
Грам “-“ палочки	15,6	5,7
Staphylococcus	28,1	15,1
Streptococcus	6,3	3,8
Candida alb.	3,1	3,8
Acinetobacter	6,3	7,5
Enterococcus	14,1	5,7
E. coli	-	-
ВСЕГО	73,5	41,6

На I месте по частоте встречаемости в I и II группе (соответственно 28,1% и 15,1%) при посеве крови были грам + Staphylococci следующих разновидностей - epidermidis, aureus (см. таб. 2.3.). На втором месте по частоте встречаемости в I группе были грам “-“ палочки (Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Proteus) и энтерококк – соответственно 15,6% и 14,1%, тогда как во II группе следующим по частоте встречаемости был Acinetobacter – 7,5%.

При посеве мокроты (таб. 2.4.) во II группе детей 2 место по частоте встречаемости также занимает Acinetobacter (22,6%), но уже после грам “-“ палочек (34%).

Таблица 2.4. Бактериологические исследования мокроты в I и II группе детей.

	I группа, % n=63	II группа, % n=53
Грам “-“ палочки	34,4	34
Staphylococcus	23,4	5,7

Streptococcus	20,3	7,5
Candida alb.	15,6	9,4
Acinetobacter	23,4	22,6
Enterococcus	3,1	9,4
E. coli	1,6	1,9
Всего	121,8	90,5

В группе выживших самые частые микроорганизмы, встречающиеся при посеве мокроты – грам “+” кокки (staph. + strept.) – 43,7%, в то время как высеив их во II группе значительно ниже – 13,2%.

При бактериологическом исследовании мочи (таб. 2.5.) наиболее часто высеивался энтерококк (28,1%) и грибы рода Candida (11,3%) в I группе и II группе соответственно. Высеив грам “+” кокков также достоверно чаще наблюдался в I группе (23,4% в I группе против 7,5% во II группе).

Таблица 2.5. Бактериологические исследования мочи в I и II группе.

	I группа, % n=63	II группа, % n=53
Грам “-“ палочки	12,5	3,8
Staphylococcus	10,9	7,5
Streptococcus	12,5	-
Candida alb.	15,6	11,3
Acinetobacter	3,1	1,9
Enterococcus	28,1	7,5
E. coli	7,8	-
Всего	90,5	32

Бактериологическое исследование кала выявило преобладающий рост грам “-“ палочек в обеих группах (соответственно 84,4% и 35,8%), причем, в большинстве случаев отмечались различные сочетания микроорганизмов: грам “-“ палочки + энтерококк + кишечная палочка + грибы рода Candida, а также другие, самые разные варианты микст-инфекций ЖКТ (таб. 2.6.).

Таблица 2.6. Бактериологические исследования кала в I и II группе.

	I группа, % n=63	II группа, % n=53
Грам “-“ палочки	84,4	35,8
Staphylococcus	21,9	17

Streptococcus	18,8	3,8
Candida alb.	40,6	13,2
Acinetobacter	10,9	15,1
Enterococcus	59,4	24,5
E. coli	62,5	18,5
Всего	298,5	127,9

Таким образом, опираясь на данные эпидемиологического исследования, учитывая, что доминирующей флорой является стафилококк, грамм “-“ палочки и грибы (соответственно 46,8% в I группе и 24,6% во II группе), можно сделать вывод о том, что сепсис, с которым мы встретились в исследуемых группах, чаще всего является внутрибольничным и развивается он на исходном фоне грубого отека мозга, родовых травм нервной системы, респираторного дистресс синдрома.

Рассматривая таблицу распределения больных по нозологическим формам в группе умерших (таб. 2.7) отмечено, что ведущим диагнозом, при котором происходит развитие ПОН, является сепсис, что подтверждает тезис Коньчева А.В. о наличии у большинства пациентов при ретроспективном анализе сепсиса [34].

Таблица 2.7. Нозологическая характеристика II группы больных.

Основной	n	%	Конкурир. диагноз	n	%	Сопутствующий диагноз	n	%
Сепсис	29	54,7	1) 2-х сторонняя бронхопневмония 2)Кровоизлияние в мозг 3) ППЦНС	7	24,1	1)Недоношен. I	2	6,9
						2)Недоношен. II	7	24,1
						3)Недоношен. III	6	20,7
						4)Недоношен. IV	4	13,8
						5)БЛД	5	17,2
						6)Атрофия и метамоρφоз тимуса	5	17,2
						7)Осложнения ИВЛ	6	20,7
						8)Кровоизлияния в надпочечники	1	3,45
	29	54,7		36	124,1		36	124,1

Кровоизлияние в мозг	11	20,7	1) 2-х сторонняя бронхопневмония 2) Сепсис	8 1	72,7 9,09	1) Недоношен. I 2) Недоношен. II 3) Недоношен. III 4) Недоношен. IV 5) Осложнения ЦВЛ 6) БЛД 7) Диабетическая фетопатия 8) Некроз надпочечников	1 3 3 3 1 1 1 1	9,09 27,3 27,3 27,3 9,09 9,09 9,09 9,09
	11	20,7		9	81,8		14	127,4
Пороки развития	9	16,9	1) 2-х сторонняя бронхопневмония 2) Кровоизлияние в мозг 3) ГППЦНС 4) Сепсис	4 2 7 2	44,4 22,2 77,7 22,2	1) Недоношен. I 2) Недоношен. II 3) Недоношен. III 4) Недоношен. IV 5) Операции 6) СЗРП	2 3 1 - 3 2	22,2 33,3 11,1 33,3 22,2
	9	16,9		15	166,6		11	122,2
БГМ	4	7,5	1) 2-х сторонняя бронхопневмония 2) Кровоизлияние в мозг 3) ГППЦНС	3 1 3	75 25 75	1) Недоношен. I 2) Недоношен. II 3) Недоношен. III 4) Недоношен. IV 5) Гемоперикард 6) Пневмоторакс 7) СЗРП	1 1 1 1 2 1 1	25 25 25 25 50 25 25
	4	7,5		7	175		8	200

В одних случаях сепсис присоединяется и утяжеляет течение СПОН (так происходит у детей с основными диагнозами: кровоизлияние в мозг, болезнь гиалиновых мембран), в других случаях при развитии септического шока, он выступает, как один из пусковых механизмов синдрома.

Следующий по частоте встречаемости диагноз во II группе – кровоизлияние в мозг. Практически все дети (10 из 11), имеющие этот диагноз, были недоношенными. Большинство из них (54,6%) были глубоко недоношенными (III – IV ст.). Конкурирующими диагнозами в этой группе у 8 (из 11) детей были 2-х сторонняя бронхопневмония и у 1 ребенка – сепсис.

Следующая группа детей имела основной диагноз: врожденные пороки развития - атрезия желчевыводящих путей (2), высокая и низкая непроходимость кишечника (4), множественные пороки

развития (3). Как известно, многие генетические заболевания сопровождаются значительным снижением иммунитета [70]. Результатом иммунологического «провала» является присоединение вторичной инфекции и развитие ПОН. Три ребенка из 9 были прооперированы, но у всех послеоперационный период осложнился развитием ПОН. Конкурирующими диагнозами в этой группе были: 2-х сторонняя бронхопневмония, сепсис и ППЦНС. Однотипные с вышеназванными диагнозами были и конкурирующие диагнозы в группе детей с БГМ.

Однотипность конкурирующих диагнозов еще раз подтверждает тезис о том, что этиологический фактор повреждения может быть различным: гипоксически-ишемическое или травматическое поражение НС, незрелость легочной ткани в сочетании с дефицитом сурфактанта, эмбрионально развивающиеся пороки развития: все эти повреждения вызывают развитие ССВО и ведут к формированию ПОН.

Соответственно имеющейся у данных новорожденных детей патологии им проводилась терапия:

I. Оптимизация кислородного транспорта посредством респираторной поддержки (оксигенотерапия, самостоятельное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях, режим вспомогательной вентиляции), нормализацию сердечного выброса, сосудистого тонуса, периферического кровообращения. Признаки острой дыхательной недостаточности имелись у 90 детей, которым потребовалось проведение ИВЛ, длительностью от 24 часов до 110 дней – в I группе, и от 24 часов до 90 дней – во II группе, причем средняя продолжительность ИВЛ в сравниваемых группах была одинаковой и составила 13-18 суток. Для осуществления ИВЛ использовались респираторы: “Bear”, “Sicrist”, “Infant”.

Адаптировать больного к респиратору стремились за счет изменения параметров вентиляции.

II. Рациональная антибактериальная терапия строилась на принципах начала лечения с момента поступления в блок интенсивной терапии. Применялось внутривенное, внутримышечное или пероральное введение 1, 2, 3 препаратов с учетом их синергизма в максимальных дозировках. Препарат выбирался с учетом очага инфекции и обширности поражения. Схема терапии менялась при получении бактериологических данных. Продолжительность антибиотикотерапии определялась индивидуальным течением заболевания. Следует отметить, что эффективность воздействия антибиотиков у больных с ПОН ослаблена, что связано с гипоксией

различного генеза, ацидозом, эндогенной интоксикацией и состоянием неспецифического иммунитета.

III. Нормализация сердечного выброса, которую осуществляли посредством адекватной инфузионной программы. В состав инфузионной программы входили кристаллоиды, криоплазма, альбумин, СЗП, эритроцитарная масса (при развитии анемии), тромбоцитарная масса. При необходимости включались средства инотропной поддержки (допмин, дофамин, добутрекс, адреналин). Для проведения длительной инфузионной терапии катетаризировали центральные вены (чаще всего подключичную вену).

IV. Нутритивная поддержка, которую получали все больные. Ее объем, калораж и пути введения определялись тяжестью гиперкатаболической реакции, особенностью клиники, степенью недоношенности ребенка. Чаще всего применялся комбинированный вариант питания (энтеральный + парентеральный). При парентеральном питании в качестве донаторов пластического материала использовались растворы кристаллических аминокислот (вамин, аминокласмал, аминовеноз, аминокепд, инфузамин, инфузол).

Для калорической поддержки – растворы глюкозы 5% и 10%, жировые эмульсии (интралипид). Энтерально дети вскармливались грудным молоком и адаптированными молочными смесями, отдельно для доношенных и недоношенных детей. Смеси вводились капельно в течение суток с индивидуально подобранной скоростью через назогастральный зонд. В качестве пищевых добавок к энтеральной смеси использовались эубиотики (лактобактерин, бифидумбактерин, бактисубтил, линекс, бифилин).

V. Экстракорпоральная гемокоррекция, включавшая в себя методы проведения плазмафереза и ОЗПК. Так 24 детям из I группы и 11 детям из II группы проводились сеансы плазмафереза, и 3 детям из I группы – ОЗПК.

VI. Иммунокоррекция – назначался человеческий иммуноглобулин по общепринятой схеме. У 19 выживших пациентов в программу был включен реоферон. При подтверждении ведущей роли стафилококковой инфекции вводился антистафилококковый гамма-глобулин и проводились внутривенные инфузии антистафилококковой плазмы 10 мл 1 кг/мл в сутки. Также вводилась антисинегнойная плазма – 10 мл 1 кг/мл в сутки. И у ряда пациентов применялись концентраты иммуноглобулинов классов М и G в виде препарата «Пентаглобин».

VII. Диагностирование дисфункции ЦНС являлось показанием к использованию церебропротекторных препаратов.

VIII. Диагностирование дисфункции печени являлось показанием к использованию гепатопротекторных препаратов.

Клинический контроль за состоянием больных проводили по общепринятым критериям. Для объективной оценки функционального состояния органов и систем применялись: ультразвуковое исследование головного мозга, сердца, печени, почек – на аппаратах фирмы “Siemens”, “Aloca-500”, рентгенография органов грудной клетки, брюшной полости, компьютерная томография - на аппаратах фирмы “Siemens”.

Периферическая гемодинамика (АД, ЧСС), электрокардиография и сатурация регистрировались непрерывно на мониторе фирмы “Hellige”.

Контролировалось состояние основных видов обмена веществ с определением концентрации в сыворотке крови белка, альбумина, билирубина, мочевины, глюкозы, активности аспартат- и аланин-аминотрансфераз при помощи биохимического анализатора “Cobas mira plus”.

Определение газов крови и РН проводилось на аппарате анализатора газов крови “ABL”, электролитов - инно-селективным методом на приборе “Medica”.

Количество эритроцитов, лейкоцитов и формулу крови определяли автоматическим способом на аппарате “Cell-Dyn 3500”.

Показатели эндотоксикоза и некоторые параметры плазменного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза исследовали в лаборатории гемореологии и эндогенной интоксикации Областной детской клинической больницы №1 (зав. лабораторией к.м.н. Г.А. Вершинина):

I. Концентрация фибриногена гравиметрическим методом (по Р.А. Рутберг), 1961 [6].

Принцип метода: образовавшийся после свертывания плазмы фибрин быстро высушивается и по его весу определяется содержание фибриногена в плазме.

II. Определение количества тромбоцитов в венозной крови (по Brecher et all)/1962 [6].

Принцип метода: производится прямой подсчет тромбоцитов в камере Горяева с применением в качестве разводящей и гемолизирующей жидкости 1% раствора оксалата аммония. При подсчете пользуются микроскопом с фазовоконтрастной приставкой.

III. Ортофенантролиновый тест (по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту, 1996) [58].

Принцип метода: появление в плазме хлопьев при добавлении к ней ортофенантролина свидетельствует о наличии в ней неполяризуемых (заблокированных) высокомолекулярных фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

IV. Этаноловый тест (по Godal и соавт., 1971, в модификации Лычева В.Г., 1975) [6].

Принцип метода: при активации фибринолиза в процессе гиперкоагуляции и образования фибрина в плазме накапливаются ПДФ, которые образуют неполимезирующиеся комплексы с фибрин-мономерами – РФМК. В присутствии этанола и в щелочной среде эти комплексы диссоциируют с высвобождением фибрин-мономеров, которые полимеризуются, образуя гель.

V. Определение концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы (НиСМВ) (Н.И. Габриэлян, 1981)[15].

Принцип метода: в состав НиСМВ входят полипептиды, олигосахара, производные глюкуроновых кислот, полиамиды, глюкагон, витамины, нуклеотиды и др. с молекулярной массой 500-5000 Д. Измерение производится при 2 длинах волн: при 254 нм – фракция, не содержащая ароматические аминокислоты и при 280 нм – фракция, содержащая ароматические аминокислоты. 15% раствором ТХУ осаждаются белковые вещества с молекулярной массой свыше 10.000 Д.

VI. Общая концентрация альбумина и его эффективная концентрация (по Добрецову Г.Е., Грызунову Ю.А., 1994)[3].

Принцип метода: специфическое взаимодействие флюоресцентных органических соединений с альбумином в сыворотке (плазме) крови. В зависимости от условий этого взаимодействия интенсивность флюоресценции красителя из альбумина отражает различные свойства белка.

При рН 4,0 и в присутствии не ионного детергента интенсивность флюоресценции реактива зависит практически только от количества молекул альбумина в пробе. Эта интенсивность, выраженная в единицах концентрации, называется «общая концентрация альбумина» (ОКА). При физиологическом рН интенсивность флюоресценции зависит не только от концентрации альбумина, но и от физико-химического состояния альбуминовой глобулы: присутствия лигандов (метаболитов, токсинов), ковалентной и нековалентной модификации аминокислотных остатков, конформации – т.е. факторов, изменяющихся в зависимости от состояния организма. Эту интенсивность флюоресценции также выражают в единицах

концентрации и называют «эффективная концентрация альбумина» (ЭКА).

$$\text{Индекс} \quad \frac{\text{ЭКА}}{\text{ОКА}} \times 100\% = \text{ССА}$$

не зависит от числа молекул альбумина в пробе и характеризует только физико-химические свойства молекулы альбумина.

Таким образом, ССА используется для определения, как резервной возможности детоксикационно-транспортных систем белков крови, так и для оценки эффективности функционирования печени, почек, анализа фармакокинетики лекарственных веществ у больных. Также, определение этого показателя важно и для оценки общей интоксикации организма и для оценки эффективности применения дезинтоксикационных методов.

VII. Показатель преломления плазмы (ППП) (по Кузнецову Н.Н. и соавт., патент РФ № 004371 от 04.03.1998) [49].

Принцип метода: в основе рефрактометрии лежит неодинаковая способность различных сред преломлять проходящие через них лучи.

У всех больных выполнялись бактериологические исследования. Режим бактериологического мониторинга включал в себя исследования гемокультуры, мокроты, мочи, кала, спинномозговой жидкости, выделений из пупочной ранки, раневого экссудата (по показаниям). Данные параметры обязательно исследовались при поступлении, а также в динамике (не реже 1 раза в неделю, при необходимости – каждый день). Определение антибактериальной чувствительности грам-положительных и грам-отрицательных аэробов осуществляли методом диффузии в агаре Мюллер-Хинтона с использованием стандартных дисков.

Оценка тяжести состояния проводилась по шкале нейро-сомато-вегетативный "портрет" новорожденного («НейСВ») – собственная модификация шкалы Э.К. Цыбулькина «DINAR-NEO» (версия «Роддом»). Подробное описание шкалы можно найти в приложении №1.

«DINAR-NEO» состоит из оценки неврологической, сердечно-сосудистой и респираторной системы новорожденного, включающей элементы лечения и его эффективность. К этой технологии была добавлена шкала для функциональной оценки почечной и печеночной паренхимы, системы крови, состояния ЖКТ. Оригинальность шкалы заключается в том, что экспертно оценивалось не только клиническое состояние новорожденного, функционально и лабораторно

определялось состояние его органов и систем, но и терапия, проводимая данному пациенту. Выраженность каждого показателя (клинические, лабораторные данные, терапия) оценивалась в баллах – от 1 до 4 (в зависимости от степени компенсации состояния). Полученные баллы были объединены в интегральные показатели (ИП), которые в последующем были математически обработаны. При этом уровень оценки каждой системы определял степень ее поражения от компенсированного состояния до полной несостоятельности, согласно рекомендациям Д.Н. Сизова[74], В.В. Чаленко [81], адаптированным к периоду новорожденности:

- 1 – 3 балла – компенсированное состояние,
- 4 – 6 баллов – субкомпенсированное состояние,
- 7 – 9 баллов – декомпенсированное состояние,
- 10 – 12 баллов – полная несостоятельность системы.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA for Windows 5.5 (StatSoft, Inc.) и Квазар (Институт механики и математики УрО РАН).

РЕЗЮМЕ

Характеризуя исследуемые группы новорожденных необходимо подчеркнуть исходно тяжелое состояние всего контингента – для анализа были взяты дети, имеющие 3 и 4 класс тяжести по СВР.

Новорожденные дети, у которых течение основного патологического процесса осложнилось развитием ПОН, имели следующие основные диагнозы: сепсис и ППЦНС (эта тенденция характерна как для детей I, так и II группы).

Неинфекционные заболевания в I группе детей в 29,6% случаев сочетались с генерализованным течением инфекционных заболеваний и выступали как конкурирующие диагнозы за тяжесть состояния. Локальные инфекционные заболевания, как сопутствующие диагнозы, отмечались в 70,4% случаев.

Во II группе детей неинфекционные заболевания (кровоизлияние в мозг, пороки развития, болезнь гиалиновых мембран) сочетались с генерализованными инфекционными заболеваниями в 74,5% случаев.

Инфекционные заболевания у новорожденных как I, так и II группы в 100% случаев сочетались с неинфекционными заболеваниями, конкурируя за тяжесть состояния.

Сопутствующие диагнозы и их сочетания были однотипными как для новорожденных I, так и II группы.

Бактериологическое исследование этиологии сепсиса показало, что в большем проценте случаев он был внутрибольничным и развивался на фоне грубого отека мозга, родовых травм нервной системы, респираторного дистресс синдрома.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА АНАМНЕЗА БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ И СТРУКТУРА ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ.

3.1. Краткая характеристика анамнеза беременности и родов

Исходя из задачи - изучить особенности возникновения, клиническое течение и степень недостаточности различных паренхиматозных органов и физиологических систем, их частоту, типичные варианты сочетаний патологических синдромов, факторы риска и их исходы был проведен про- и ретроспективный анализ течения синдромов органной дисфункции, а также их сочетание у 116 пациентов.

Перед построением модели органной дисфункции у новорожденных были проанализированы данные анамнеза течения беременности и родов в группах выживших (I группа) и умерших (II группа) детей. Возраст матерей детей из I группы был в среднем 24,9 лет, из II группы – 25,4 лет.

Анализ экстрагенитальной патологии показал практически одинаковое количество следующих заболеваний в исследуемых группах:

- патология почек (хронический пиелонефрит, МКБ, хронический гломерулонефрит) – 22,2% и 31,5% для I и II группы соответственно,
- гипертоническая болезнь - 18,3% и 21,4% для I и II группы соответственно,
- эндокринная патология 6,8% и 9,2% для I и II группы соответственно,
- заболевания гепатобилиарной системы, ВСД по гипо- и гипертоническому типу, анемия беременных и развитие острых репираторно-вирусных и бактериальных инфекций.

Необходимо отметить, что экстрагенитальная патология встречалась в большинстве случаев (49% и 75% в I и II группе соответственно) не изолированно, а имела различные сочетания.

При анализе отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза отмечено, что 3 и более предшествующих данной беременности медицинских аборта встретились только у матерей II группы в 3,7% случаев ($p < 0,05$). Два и более выкидыша регистрировались у матерей I и II группы в 3,2% и 5,6% случаев.

Течение беременности, осложненной гестозом, зарегистрировано у 46% и 46,3% женщин соответственно в I и II группе. Из них средняя и тяжелая форма гестоза отмечалась у 87,6% и 96,1% женщин в I и II группе.

Развитие фетоплацентарной недостаточности (ФПН), приводящей к нарушению обменных процессов между матерью и плодом, напряжению, а в дальнейшем и к срыву адаптационных возможностей плода [44,50], отмечалось в 22,2% и 31,5% случаев соответственно в I и II группе (рис.3.1.). Синдром задержки развития плода (СЗРП) наблюдавшийся у детей этих женщин составил 15,2% и 19,6% в I и II группе. Процент рождения недоношенных детей был высокий в обеих группах: 63,5% и 71,6% соответственно.



Рис. 3.1. Наличие хронической ФПН у матерей в сравниваемых группах.

Как известно, детский организм, развивающийся антенатально в условиях гестоза, сохраняет свое сформировавшееся на уровне плода свойство – отвечать на воздействие максимальными реакциями. У этих детей усиливаются адаптивные сдвиги важнейших систем и органов и активация энергетического обеспечения этих сдвигов. В результате снижаются энергетические субстраты и уровень АТФ, отмечаются потеря организмом тепла, калия и фосфатов, накопление

избытка лактатов, нарушение процессов реполяризации в миокарде. Способность таких детей отвечать дискоординированными реакциями на воздействие приводит к тому, что любой раздражитель (бактериальный токсин, экзо- и эндо-патоген и другие) вызывает неадекватную ответную реакцию, быстро выходящую за рамки адаптивно-компенсаторной противовоспалительной реакции, происходит наработка большого числа цитокинов и других медиаторов воспаления и процесс становится неуправляемым, быстро приводящим к повреждению разных органов и систем организма и развитию ПОН [77].

Угроза прерывания беременности регистрировалась у 28,6% и 27,8% женщин соответственно. Сроки возникновения угрожающих для течения беременности состояний матери и плода: первые эпизоды угрозы прерывания беременности регистрировались у 4,8% и 7,5% женщин I и II группы в I триместре беременности, у 15,9% и 18,55% женщин – во II триместре беременности и у 7,9% и 5,6% - в III триместре беременности. Анализируя распределение беременных женщин по паритету, отмечено, что 49,2% и 42,6% матерей I и II группы были первобеременными, 20,6% и 14,8% - повторнобеременными первородящими и 30,2% и 42,6% - повторнородящими.

Рассмотрены следующие характеристики интранатального анамнеза: самостоятельные роды были соответственно в 79,4% и 79,6% в I и II группе, а в 20,6% и 20,4% случаев проводилась операция Кесарево сечение по поводу тяжелого гестоза, преэклампсии, слабости родовой деятельности, при тазовом и ягодичном предлежании плода, предлежании плаценты. Процент домашних и дорожных родов был в 2 раза больше во II группе по отношению к I (7,4% и 3,2% соответственно) Длительный безводный период (более 48 часов) отмечался в 1,6 % и 7,4% случаев соответственно в I и II группе.

Такие анализируемые показатели, как продолжительность родов (быстрые и затяжные роды), частичная отслойка нормально расположенной плаценты – были примерно равными в сравниваемых группах. Многократное обвитие пуповины (2 и более раза) в I группе не встретилось совсем, во II группе этот показатель составил 5,6% ($p = 0,03$). Однократное обвитие пуповины отмечалось у 6,3% детей I группы и у 1,9% детей II группы.

Количество детей, родившихся в гипоксии легкой, средней и тяжелой степени тяжести в исследуемых группах (согласно оценке по шкале Apgar) было практически равным (рис.3.2.).

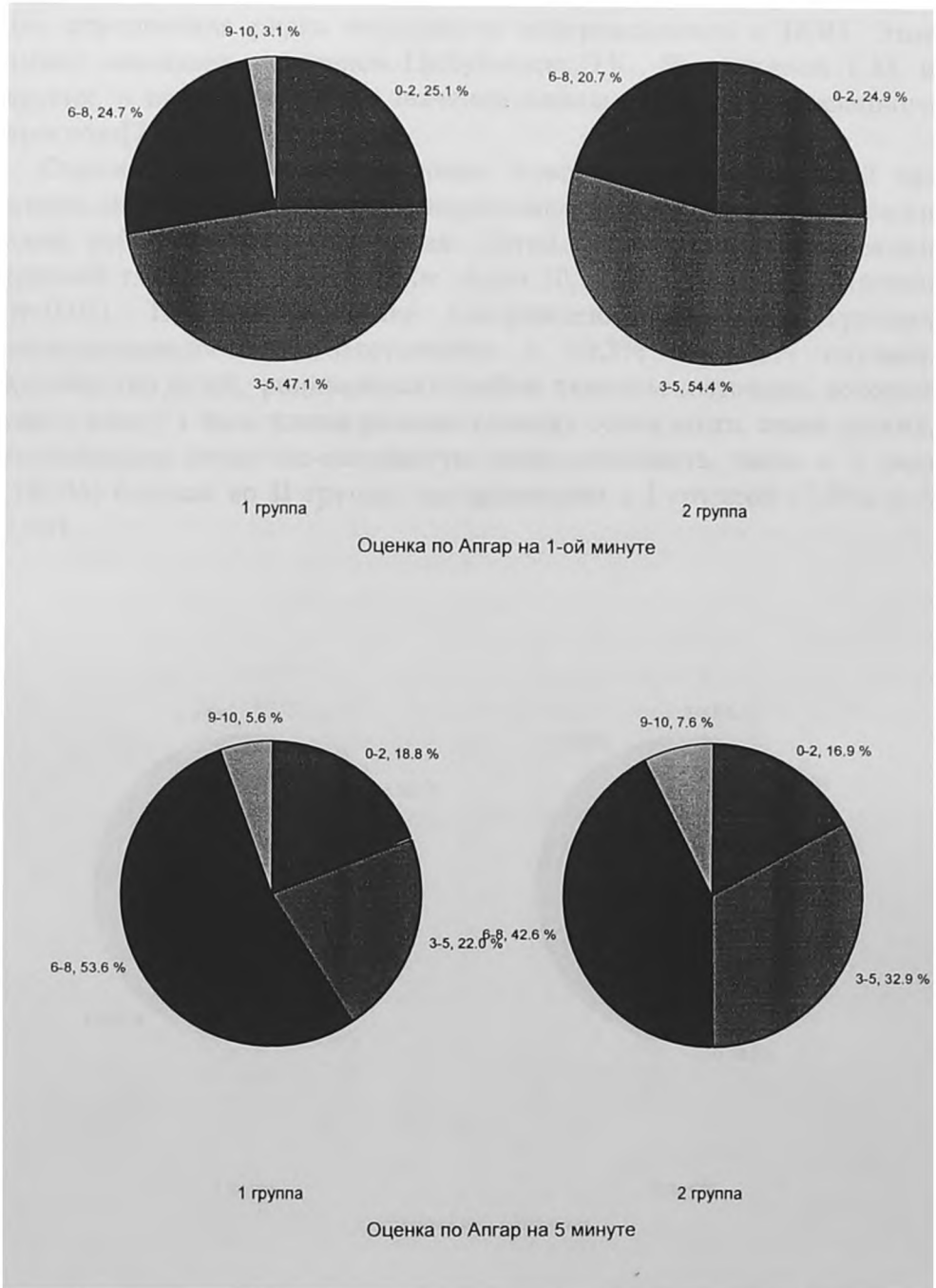


Рис.3.2.-3.3. Распределение новорожденных детей согласно оценке по шкале Апгар (где 0-2, 3-5, 6-8, 9-10 – баллы шкалы Апгар).

Эти данные позволяют сделать вывод о неинформативности шкалы Apgar в плане долгосрочного прогноза состояния ребенка, и особенно для определения риска летальности новорожденного с ПОН. Этот вывод совпадает с мнением Цыбулькина Э.К., Дементьевой Т.М. и других, о прогностическом значении шкалы Apgar для отдаленного прогноза[78].

Оценивая состояние здоровья новорожденного в первый час жизни, отмечено, что в удовлетворительном состоянии не родился ни один ребенок в обеих группах. Детей, родившихся в состоянии средней тяжести, в I и II группе было 30,2% и 5,6% соответственно ($p < 0,05$). Тяжелое состояние новорожденных в обеих группах регистрировалось соответственно в 60,3% и 75,9% случаев. Количество детей, родившихся в крайне тяжелом состоянии, которые уже к концу 1 часа жизни развили клинику отека мозга, отека легких, выраженную сердечно-сосудистую недостаточность, было в 2 раза (18,5%) больше во II группе по сравнению с I группой (7,9%) $p < 0,001$.

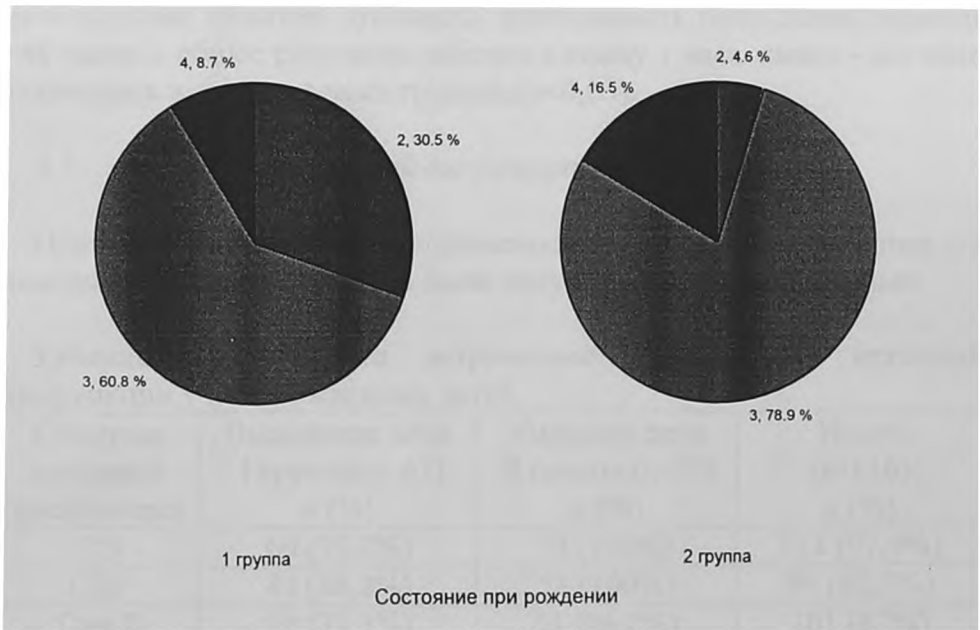


Рис.3.4. Распределение новорожденных детей в соответствии с оценкой тяжести к концу первого часа жизни.

(1 - удовлетворительное состояние, 2 - состояние средней тяжести, 3 - тяжелое состояние, 4 - крайне тяжелое состояние).

Анализируя экстрагенитальную патологию, акушерско-гинекологический и интранатальный анамнез, необходимо подчеркнуть отсутствие здоровых женщин и физиологического течения беременности и родов в исследуемых группах. Большой процент наличия гестоза средней и тяжелой степени, сочетающийся, как правило, с экстрагенитальной патологией, ФПН, СЗРП, рождением недоношенных детей, подчеркивает особый исходный фон в изучаемых группах новорожденных детей, в дальнейшем склонных к развитию ПОН.

Проведенное статистическое исследование не выявило значимых различий при анализе большинства факторов экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологического и интранатального анамнеза. Такие показатели, как наличие 2-х и более выкидышей, угроза прерывания настоящей беременности, оперативный способ ведения родов, развитие во время родов частичной отслойки нормально расположенной плаценты, характер околоплодных вод - были сопоставимы в сравниваемых группах.

Однако три и более медицинских аборт в течение предыдущих беременностей, сочетания экстрагенитальной патологии, многократное обвитие пуповины, длительность безводного периода >48 часов и общее состояние ребенка к концу 1 часа жизни - значимо отличались в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

3.2. Структура органной дисфункции

При изучении частоты встречаемости органной дисфункции у новорожденных детей с ПОН были получены следующие данные:

Таблица 3.1. Частота встречаемости синдромов органной дисфункции у новорожденных детей.

Синдром органной дисфункции	Выжившие дети I группа (n-63) n (%)	Умершие дети II группа (n-53) n (%)	Итого (n-116) n (%)
СЭ	60 (95,2%)	53 (100%)	113 (97,4%)
СДР	43 (68,2%)	53 (100%)	96 (82,7%)
СжкД	50 (79,3%)	51 (96,2%)	101 (87%)
СссД	10 (15,9%)	49 (92,4%)	59 (50,9%)
СпечД	12 (19%)	19 (35,9%)	31 (26,7%)
СПД	--	36 (67,9%)	36 (31%)

Где: СЭ – синдром энцефалопатии,
 СДР – синдром дыхательных расстройств,
 СжкД – синдром желудочно-кишечной дисфункции,
 СссД – синдром сердечно-сосудистой дисфункции,
 СпечД – синдром печеночной дисфункции,
 СПД – синдром почечной дисфункции.

Анализ представленной таблицы свидетельствует о главенствующей роли ЦНС в возникновении ПОН у новорожденных. При нарушении регуляторных функций НС создаются предпосылки для гемодинамических и метаболических сдвигов, выходящих за рамки адекватного системного воспалительного ответа и следовательно, к развитию ПОН.

Особенностью течения ПОН у новорожденных можно считать частое вовлечение ЖКТ в СПОН (по частоте встречаемости СжкД занимает II место после поражения ЦНС в группе выживших детей и III место после поражения нервной и респираторной системы в группе погибших).

Наряду с ЦНС и ЖКТ наиболее часто развивается дисфункция респираторной системы, поражение которой у погибших детей отмечалось в 100% случаев. Прогностическим фактором летальности в группе больных с ПОН является вовлечение в процесс сердечно-сосудистой и экскреторной системы, коэффициент достоверности различий для этих физиологических систем в сравниваемых группах: $p < 0,001$.

Изолированно только 5 новорожденных имели синдром энцефалопатии, у 111 (95,7 %) больных наблюдалось сочетание различных синдромов.

Таблица 3.2. Сочетание синдромов органной дисфункции в сравниваемых группах.

Сочетание синдромов органной дисфункции	Количество синдромов в п, %			
	I группа n=58	%	II группа n=53	%
I. СЭ + СДР	7	12,06	-	-
II. СЭ + СжкД	12	20,7	-	-
III. СжкД + СпечД	3	5,2	-	-
IV. СЭ + СДР + СжкД	23	39,6	5	9,4
V. СЭ + СДР + СжкД + СссД	4	6,9	7	13,2
VI. СЭ + СДР + СжкД +	4	6,9	-	-

СпечД				
VII. СЭ + СДР + СПД + СссД	-	-	2	3,8
VIII. СЭ + СДР + СжкД + СпечД + СссД	5	8,6	6	11,3
IX. СЭ + СДР + СжкД + СссД + СПД	-	-	21	39,6
X. СЭ + СДР + СжкД + СпечД + СссД + СПД	-	-	12	22,6
ИТОГО	58	100	53	100

Наиболее частым сочетанием синдромов в I группе было: СЭ + СДР + СжкД – 23 ребенка (39,6%). Этот результат подтверждает общепризнанное мнение о том, что органами-мишенями у новорожденных являются – нервная система, легкие и ЖКТ. В группе умерших наиболее частым сочетанием оказалась дисфункция 5 систем: СЭ + СДР + СжкД + СссД + СПД – 21 человек (39,6%).

В это сочетание входят вышеперечисленные системы, наиболее часто поражаемые в I группе детей, а также при прогрессировании патологического процесса развивается декомпенсация сердечно-сосудистой системы и почек. Сочетание оказалось высоко достоверным показателем ($p < 0.001$) для клинического исхода заболевания.

Проведенные исследования по анализу летальности выявили ее зависимость от количества вовлеченных в СПОН систем:

При поражении 1-2 систем летальности не было,

3-х систем – летальность – 21,7%,

4-х систем – 52,9%,

5-ти систем – 84,3%,

6-ти систем – 100%.

Таблица 3.3. Частота синдромов органной дисфункции в зависимости от основного нозологического диагноза в группе выживших детей.

Основной диагноз	Сепсис (n-23)		ППЦНС (n-27)		ВУИ (n-13)	
	n	%	n	%	n	%
Синдромы органной дисфункции						
СЭ	22	95,6	27	100	11	100
СДР	18	78,2	17	63	8	61,5

СссД	5	21,7	-	-	5	38,4
СжкД	22	95,6	17	63	11	100
СпечД	7	30,4	-	-	5	38,4
СПД	-	-	-	-	-	-

Основную группу детей, имеющих дисфункцию 3 систем – СЭ + СДР + СжкД – составляют дети с диагнозом ППЦНС. Первоначально наблюдается поражение респираторной системы и в последующем – гипоксически-ишемическое поражение нервной системы; или родовая травма ЦНС ведет к развитию апноэ и дыхательной недостаточности. Приоритет каждой из этих 2 систем надо рассматривать индивидуально. Но в последующем у новорожденных к этим системам практически неизбежно присоединяется кишечник, стенка которого особенно чувствительна к гипоксии, и развивается поражение ЖКТ, от легких степеней в виде локального гастрита, энтероколита до тяжелейших язвенно-некротических энтероколитов. Вовлечение систем в ПОН у детей с диагнозами сепсис и ВУИ развивается практически однотипно, о чем и говорят сравнительные цифры участия систем в ПОН: по СЭ – 95,0% (сепсис) и 100% (ВУИ); СжкД – 95,6% (сепсис) и 100% (ВУИ); СпечД – 30,4% (сепсис) и 38,4% (ВУИ) и т.д.

Таблица 3.4. Частота синдромов органной дисфункции в зависимости от основного нозологического диагноза в группе умерших детей.

Основной диагноз	БГМ (n=4)		Сепсис (n=29)		Кровоизлияние в мозг (n=11)		Пороки развития (n=9)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Синдромы органной дисфункции								
СЭ	4	100	29	100	11	100	9	100
СДР	4	100	29	100	11	100	9	100
СссД	1	25	29	100	8	72,8	9	100
СжкД	4	100	27	93,1	11	100	9	100
СпечД	-	-	13	44,8	4	36,4	2	22,2
СПД	3	75	22	75,8	6	45,4	6	66,6

Чаще всего отмечалось развитие дисфункции тех же 3 систем, которые были выделены в I группе: нервная, респираторная системы и ЖКТ (в 100% случаев по всем нозологиям). Сепсис во II группе протекал, по сравнению с I группой, более злокачественно, с

вовлечением ССС в 100% случаев и системы экскреции в 75,8% случаев (в I группе вовлечение ССС в ПОН составило 21,7% и не было ни одного случая ОПН). Следовательно, развитие ССН и ОПН на фоне уже имеющейся дисфункции ЦНС, РС, ЖКТ является прогностически неблагоприятным фактором для новорожденных детей.

3.3. Клинико-лабораторная характеристика течения ПОН

При построении модельных траекторий выздоровления и умирания новорожденных, в качестве отрезка времени была взята неделя жизни новорожденного (учитывая длительность протекания СПОН у новорожденного и малую величину изменения состояния новорожденного с ПОН за короткие промежутки времени). Изучая течение СПОН у новорожденных детей, были составлены и проанализированы нейро-сомато-вегетативные “портреты” новорожденных в группе выживших (I группа) и погибших (II группа) детей. Интегральные показатели (ИП) каждой из рассматриваемых систем в зависимости от недели болезни изображены на рис.3.5 – 3.10.

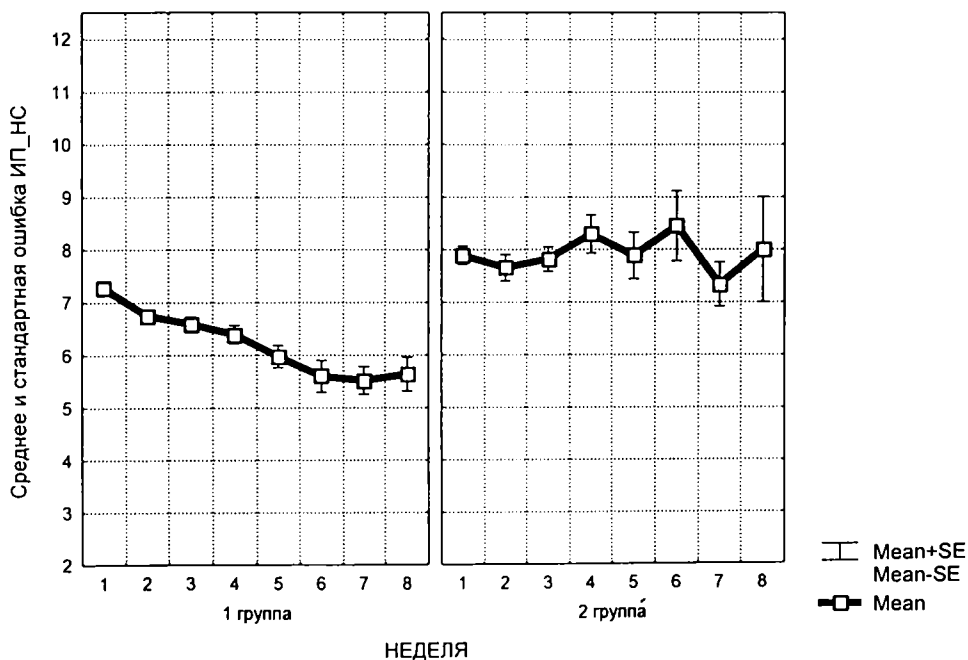


Рис.3.5. Динамика ИП НС в сравниваемых группах.

Оценивая динамику ИП. НС (рис.3.5.) в сравниваемых группах выявлено, что исходное состояние его отличается как по начальным данным, так и по характеру динамики процесса. Начинаясь с 7 баллов в I группе детей, к 5 неделе ИП переходит с уровня декомпенсации на субкомпенсированный уровень поражения системы (до 5,5 баллов), при этом показатель, описывающий лабораторные данные состояния НС снижается всего на 0,5 балла (это связано с тем, что ультразвуковые картины кровоизлияния в мозг, отека и ишемии нервной ткани, хотя и претерпевают изменения патоморфоза, но эти изменения медленные и в течение 2 месяцев пребывания ребенка в отделении ультразвуковая динамика этих процессов невелика). Улучшение состояния и переход процесса в другую стадию связан, прежде всего, с улучшением клинической картины (в частности у этих детей отмечалось улучшение мышечного тонуса, физиологических рефлексов, исчезновение патологических неврологических симптомов) и адекватной церебропротекторной терапии.

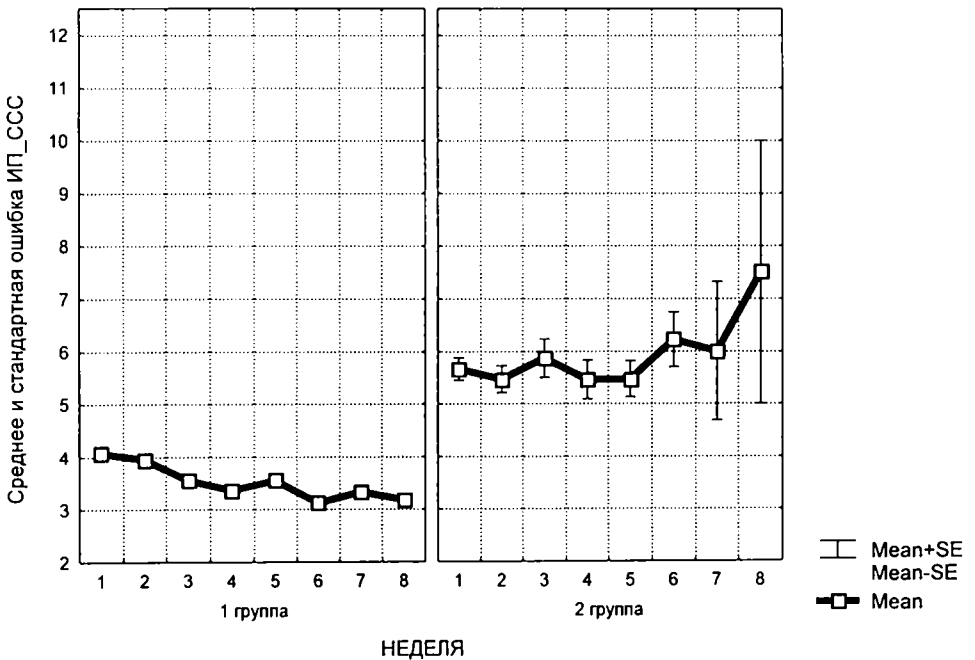


Рис. 3.6. Динамика ИП ССС в сравниваемых группах.

Другая картина наблюдается в группе умерших. Исходное состояние их тяжелее, оценивается на 8 баллов и к 5-6 неделе болезни подходит к границе между декомпенсацией и полной несостоятельностью со стороны НС, причем связано это в большей степени с ухудшением клинического статуса (развитием коматозных состояний).

Еще более нагляден ИП ССС (рис.3.6.). У выживших детей даже в первые сутки жизни при остроте клинической картины ИП ССС составляет 4 балла, т.е. находится на границе субкомпенсации и компенсации состояния по данной системе. К 3 неделе болезни этот показатель достигает нормы у I группы детей.

Исходное значение ИП ССС во II группе детей уже находится в рамках нестабильного, субкомпенсированного состояния, практически на границе декомпенсации системы, а после 5 недели болезни обнаруживает тенденцию к росту, достигая 7,5 баллов к концу 2 месяца.

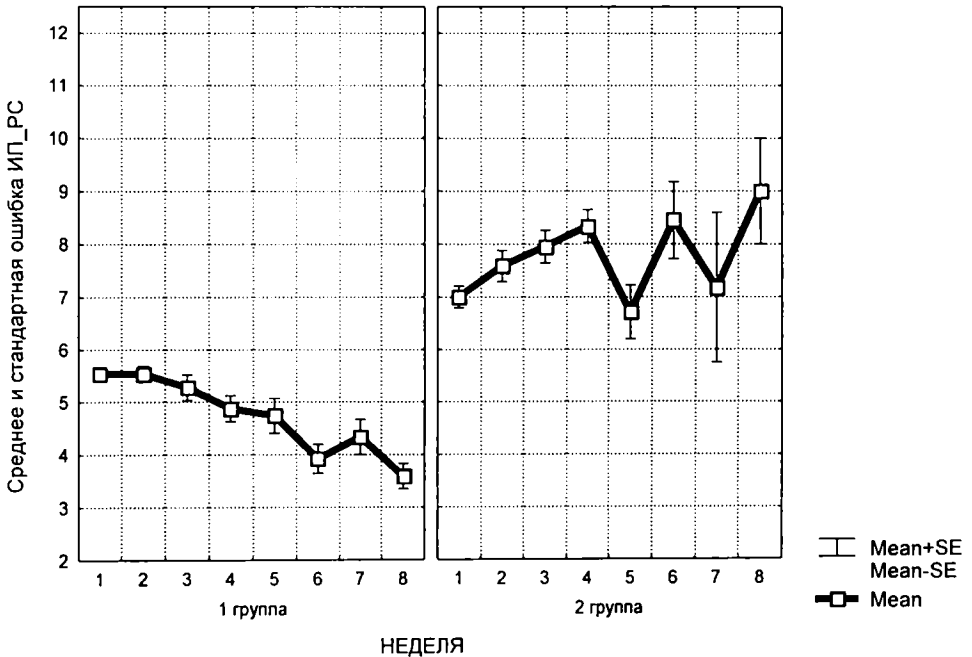


Рис.3.7. Динамика ИП РС в сравниваемых группах.

Аналогичная картина отмечается и при анализе ИП РС (рис.3.7): от значения 5,5 балла (система субкомпенсирована) интегральный показатель неуклонно снижается к концу 8 недели до 3 баллов (стадия компенсации) – в I группе детей.

У детей II группы исходное состояние РС находится на уровне 7 баллов, и остается в рамках декомпенсации респираторной системы до последней (8) анализируемой недели.

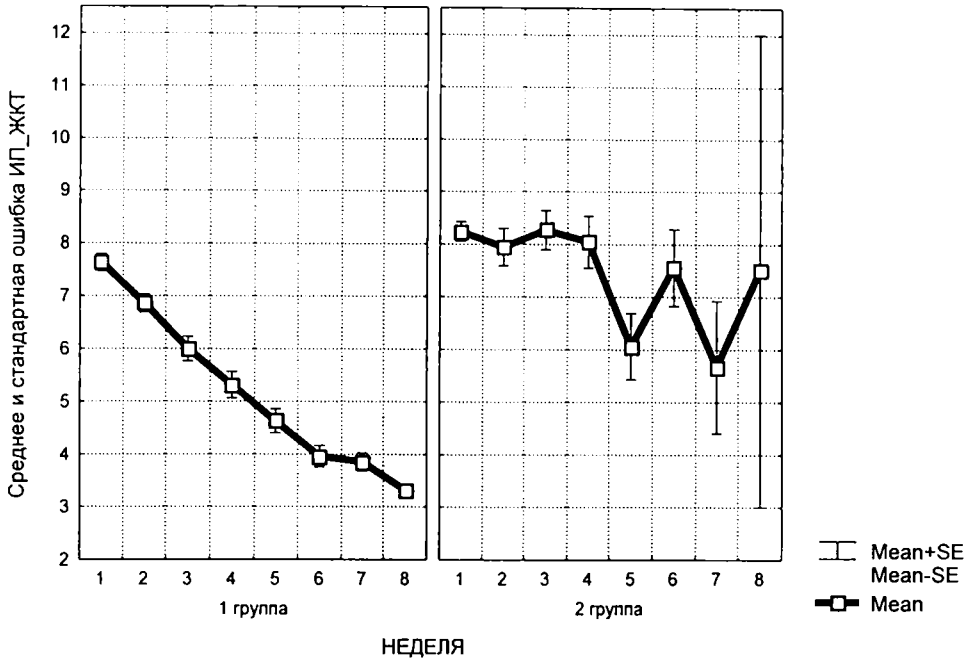


Рис.3.8. Динамика ИП ЖКТ в сравниваемых группах.

ИП ЖКТ (рис.3.8.) в I группе детей составил на 1 неделе болезни - 7,5 баллов, что позволяет говорить о выраженности тяжести состояния до стадии декомпенсации ЖКТ. В последующие недели болезни отмечается неуклонное снижение этого показателя, но уровня компенсированного состояния он достигает только к концу 2 месяца жизни. Во II группе детей этот показатель с 1 недели болезни и до конца 2 месяца жизни остается на высоком уровне – на стадии декомпенсации этой системы.

ИП системы печени (рис.3.9.) - единственный из 6 систем органной дисфункции у выживших детей имеет небольшую тенденцию к росту (в рамках субкомпенсированного синдрома), что связано с течением печеночной недостаточности. Рост ИП происходит от 4 баллов до 4,7 баллов. У умерших детей нарастание ИП происходит более значительно: от 4-х до 6,5 баллов.

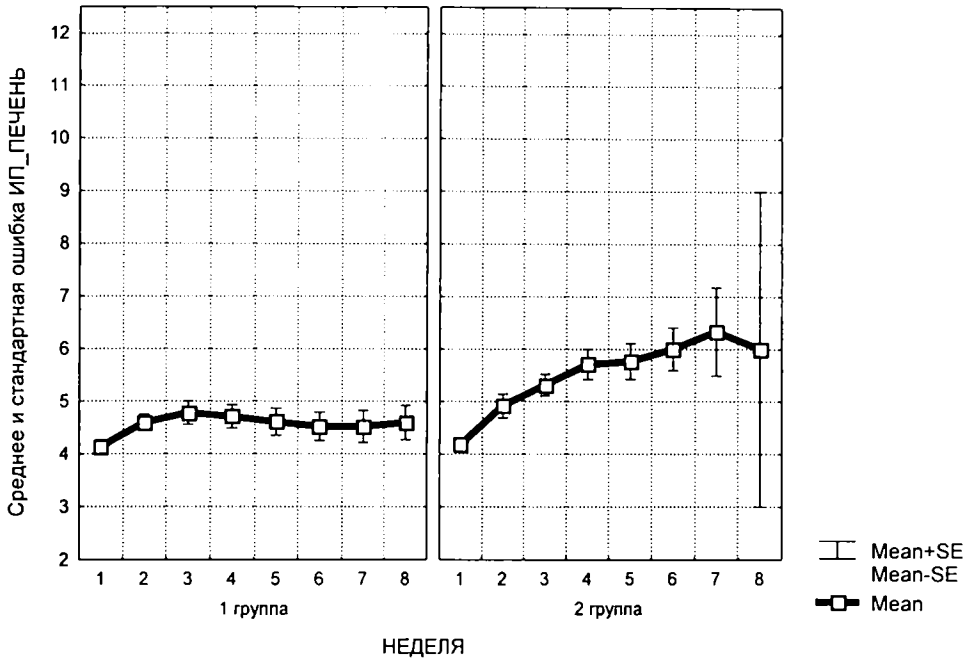


Рис.3.9. Динамика ИП системы печени в сравниваемых группах.

ИП системы экскреции (рис.3.10.) у выживших детей, начинаясь на уровне субкомпенсации состояния (4,2 балла) плавно снижается, достигая нормы к 3 неделе болезни. В группе умерших детей исходное состояние системы 5 баллов, с последующим выраженным повышением до 8 баллов и соответственно с декомпенсацией системы экскреции, развитием неукротимой ОПН, быстро приводящей к олигурии и анурии.

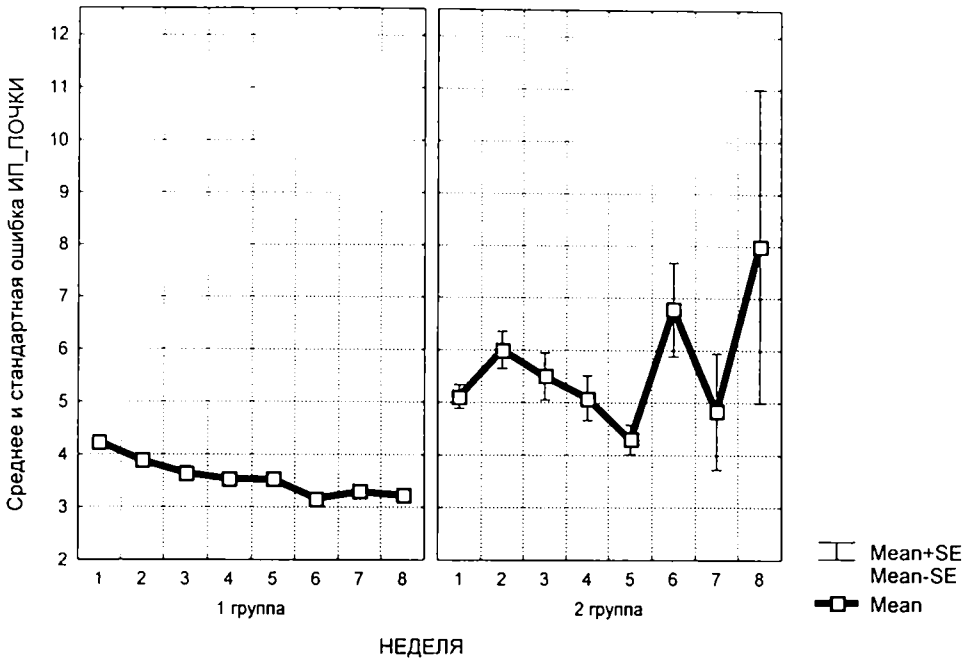


Рис.3.10. Динамика ИП системы экскреции в сравниваемых группах.

В I группе колебания суммарного ИП (суммарный ИП - сумма интегральных показателей по 6 системам) регистрировалось в диапазоне $33 \pm 0,3$ на 1 неделе, $35 \pm 0,5$ на 2 неделе, $31,5 \pm 0,3$ на 3 неделе. Комплексная терапия приводила к улучшению состояния через 2-3 недели, что определяло перевод из реанимации в специализированное отделение.

Во II группе колебания суммарного ИП отмечались в диапазоне $36 \pm 0,8$ на 1 неделе, $39,2 \pm 2$ на 2 неделе, $42 \pm 1,5$ на 3 неделе и, несмотря на проводимую комплексную терапию, приводили к летальному исходу: на 1 неделе погибло 39,6%, новорожденных II группы, на 2 неделе - 26,4%, за последующие недели жизни летальность не превышала 7,5% (понедельно).

Таким образом, в I группе детей к последнему дню пребывания в стационаре 4 системы были полностью компенсированы: РС, ЖКТ, ССС и почки (рис.3.11.).

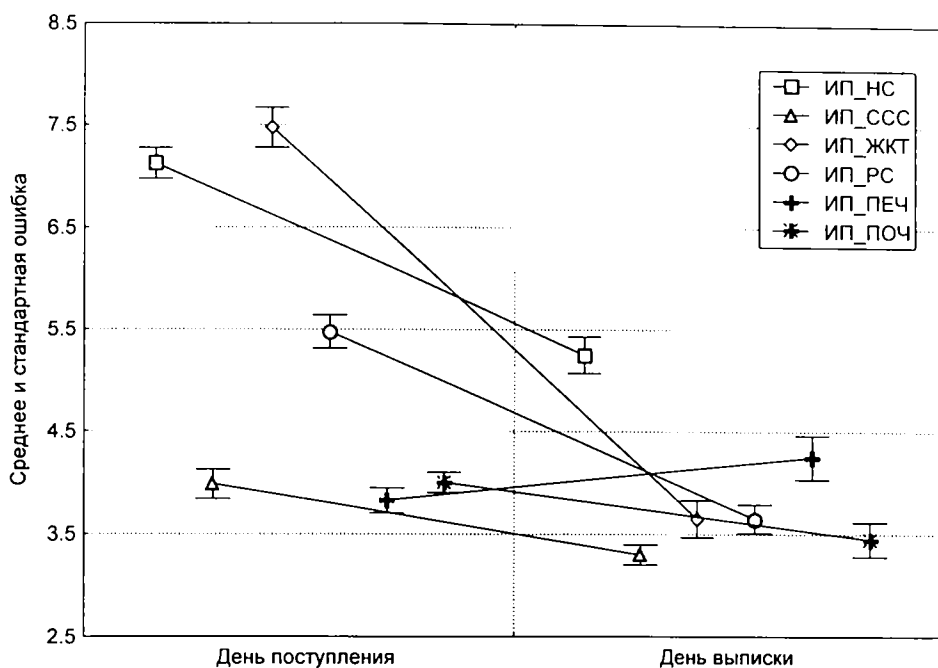


Рис.3.11. Динамика основных физиологических систем в I группе на день поступления и день выписки.

2 системы: НС и система детоксикации при выписке оставались в рамках субкомпенсированного синдрома.

Это объясняется длительным сохранением остаточной неврологической симптоматики (до года и более) после тяжелых инфекционных, ишемических, гемморагических поражений НС. Для системы печени характерно, как относительно медленное вовлечение ее в патологический процесс, так и относительно (по сравнению с другими системами) медленное восстановление её паренхимы и функций.

Во II группе 3 системы оказались полностью несостоятельными – НС, РС и ЖКТ к последнему дню жизни детей (рис.3.12.).

ССС и система экскреции у погибших детей была декомпенсирована, и только система печени находилась в рамках субкомпенсированного синдрома в последний день жизни ребенка.

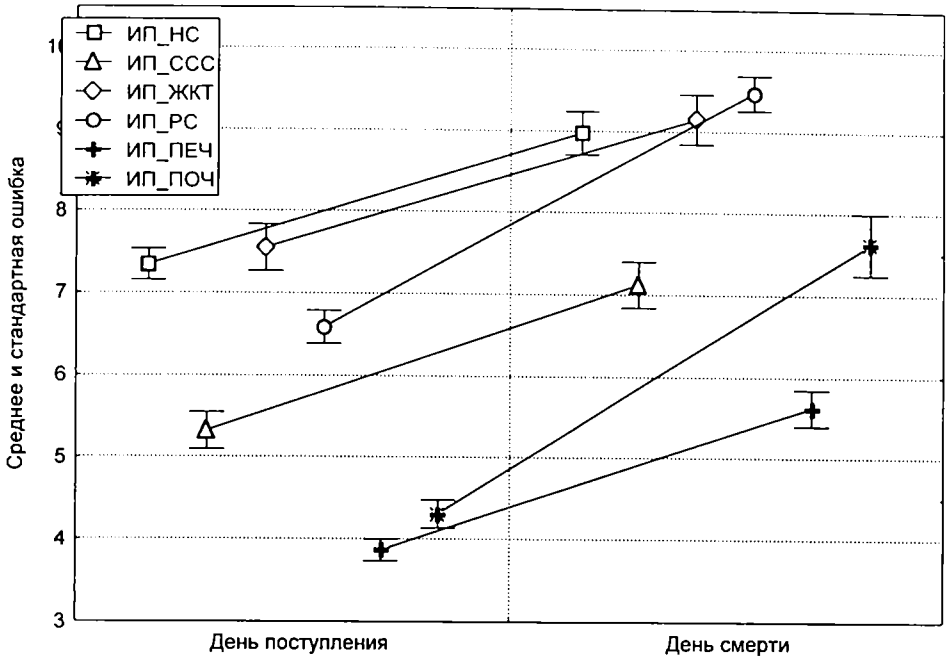


Рис.3.12. Динамика основных физиологических систем во II группе на день поступления и день смерти.

Эффективность диагностических технологий объективизирована по ИП физиологических систем в отдельности и в сумме в I и II группе детей по неделям болезни.

Таблица 3.5. Эффективность диагностических технологий (по ИП физиологических систем).

1 неделя

	I группа			2 группа			P
	M	S	N	M	S	N	
ИП НС	7.3	1.1	90	7.9	1.6	81	:003
ИП ССС	4.1	1.1	90	5.7	1.9	81	:000
ИП ЖКТ	7.6	1.5	90	8.2	1.7	81	:015
ИП РС	5.5	1.2	90	7.0	1.8	81	:000
ИП ПЕЧ	4.1	1.2	90	4.2	1.2	81	:832
ИП ПОЧ	4.2	.8	90	5.1	2.0	80	:000
ИП	32.9	3.7	90	38.0	6.8	80	:000

2 неделя

ИП НС	6.7	.9	86	7.7	2.	49	:000
ИП ССС	4.0	1.0	86	5.5	2.	49	:000
ИП ЖКТ	6.9	1.6	86	7.9	3.	50	:003

ИП РС	5.5	1.4	86	7.6	2.	50	.000
ИП ПЕЧ	4.6	1.5	86	4.9	2.	48	.237
ИП ПОЧ	3.9	1.0	86	6.0	2.	49	.000
ИП	31.6	4.2	86	39.3	9.	48	.000

3 неделя

ИП НС	6.6	1.0	54	7.8	38	1.	.000
ИП ССС	3.6	.8	54	5.9	38	2.	.000
ИП ЖКТ	6.0	1.7	54	8.3	38	2.	.000
ИП РС	5.3	1.8	54	7.9	38	2.	.000
ИП ПЕЧ	4.8	1.6	54	5.3	38	1.	.091
ИП ПОЧ	3.6	1.0	54	5.5	38	3.	.000
ИП	29.9	5.0	54	40.7	38	7.	.000

4 неделя

ИП НС	6.4	1.1	41	8.3	1.8	24	.000
ИП ССС	3.4	.6	41	5.5	1.8	24	.000
ИП ЖКТ	5.3	1.6	41	8.0	2.4	24	.000
ИП РС	4.9	1.6	41	8.3	1.5	24	.000
ИП ПЕЧ	4.7	1.4	41	5.7	1.4	24	.008
ИП ПОЧ	3.5	.7	41	5.1	2.0	23	.000
ИП	28.2	4.2	41	40.8	6.7	23	.000

5 неделя

ИП НС	6.0	1.3	38	8.0	1.9	15	.000
ИП ССС	3.6	.7	38	5.5	1.5	15	.000
ИП ЖКТ	4.6	1.4	38	6.5	2.5	15	.001
ИП РС	4.7	2.0	38	7.2	1.7	15	.000
ИП ПЕЧ	4.6	1.6	38	5.6	1.4	15	.039
ИП ПОЧ	3.5	.7	38	4.5	1.1	15	.001
ИП	27.0	5.7	38	37.3	6.0	15	.000

6 неделя

ИП НС	5.6	1.5	25	8.4	2.0	9	.000
ИП ССС	3.1	.3	25	6.2	1.6	9	.000
ИП ЖКТ	4.0	1.0	25	7.6	2.2	9	.000
ИП РС	3.9	1.4	25	8.4	2.2	9	.000
ИП ПЕЧ	4.5	1.4	25	6.0	1.2	9	.007
ИП ПОЧ	3.2	.5	25	6.8	2.7	9	.000
ИП	24.3	4.0	25	43.4	7.9	9	.000

М - среднее значение, S-стандартное отклонение, N-количество детей, р-значение – уровень значимости по критерию Стьюдента для независимых выборок.

Уже на первой неделе болезни все ИП, за исключением ИП печени, были достоверно различимы, с высокой степенью достоверности: $p < 0,001$ для ИП РС, ИП ССС, почек и суммарного ИП; и с $p < 0,05$ для ИП НС и ИП ЖКТ. Для указанных последних ИП, коэффициент достоверности растет, достигая к 3 неделе значения $p < 0,001$.

ИП печени становится достоверно различим для двух сравниваемых групп только к 4 неделе болезни ребенка (с $p < 0,05$).

II. Если в I группе все ИП неуклонно снижаются, то во II группе ИП варьируют, никогда не достигая уровня компенсации и стремятся к

состоянию функциональной системы, описываемой, как полная несостоятельность.

III. Эффективность диагностических технологий оценивалась и по степени тяжести инфекционного процесса. Тяжелые стадии септического процесса отмечались достоверно чаще во II группе, чем в I группе. Такая же тенденция была зарегистрирована и при анализе сочетаний синдромов органной дисфункции: вовлечение в патологический процесс 5 систем отмечалось в 8,6% и 50,9% в I и II группе соответственно, 6 систем – в I группе таких детей не было, во II группе – 22,6%.

3.4. Определение пороговых прогностических уровней риска летальности.

Постановка задачи - определение порогового прогностического уровня для каждой из 6 основных систем жизнеобеспечения. Первоначально решали задачу для суммарного ИП на 3 сутки жизни. Значение ИП в 35-40 ед. позволяет определить течение болезни, как неблагоприятное. При превышении этого уровня (>35-40 баллов) все дети погибли.

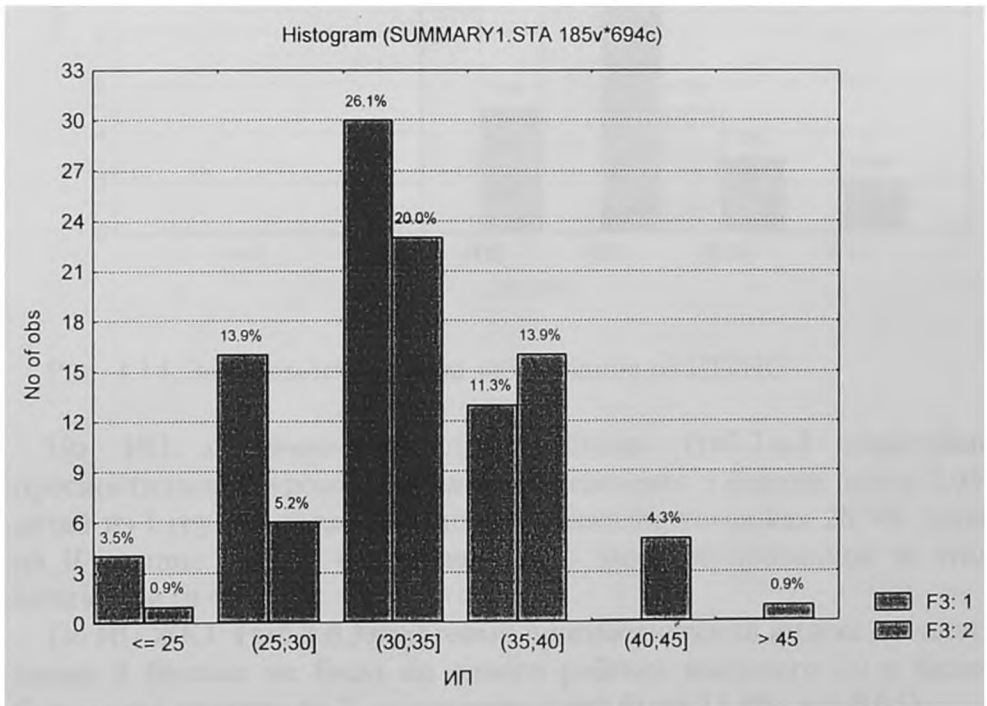


Рис.3.13. Зависимость исхода заболевания от суммарного ИП.

Аналогично определили пороговые прогностические уровни риска летального исхода для ИП всех исследуемых нами систем.

Для этого были проанализированы данные по 61 новорожденному за первые 3 дня жизни – 30 детей относилось к I группе (выжившие), 31 ребенок – ко II группе (умершие).

Пороговый прогностический уровень летальности для ИП нервной системы (рис.3.14.) составил 9 баллов: ни один выживший ребенок не имел более 10 баллов, тогда как 3,3% детей из II группы имели значительно большие показатели.

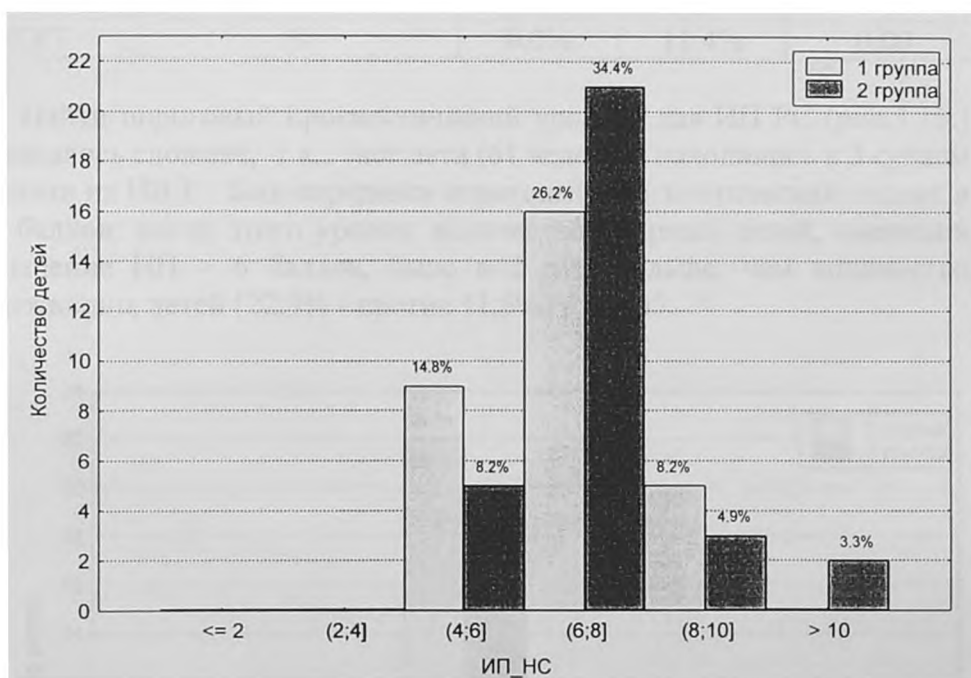


Рис. 3.14. Зависимость исхода заболевания от ИП НС

По ИП сердечно-сосудистой системы (таб.3.6.) пороговый прогностический уровень летальности составил 5 баллов: всего 1,6% детей из I группы имели большие показатели, тогда как 26,3% детей из II группы имели состояние ССС, зарегистрированное за этой величиной ($p < 0.001$).

По ИП ЖКТ (таб.3.6.) пороговый прогностический индекс составил также 9 баллов: не было ни одного ребенка имевшего 10 и более баллов из I группы, во II группе этих детей было 11,4% ($p < 0.05$).

Таблица 3.6. Пороговые прогностические уровни ИП состояния систем на 3 сутки жизни.

Системы	Пороговый прогностический уровень, (баллы)	Кол-во детей, имеющих ИП > ППУ в % от общего числа детей		Уровень значимости, р-значение
		I группа (n=30)	II группа (n=31)	
НС	9	0.0%	3.2%	0.08
ССС	5	1.6%	26,3%	0.00
РС	6	11.5%	22,9%	0.03
ЖКТ	9	0.0%	11.4%	0.00

Найти пороговый прогностический уровень для ИП РС (рис.3.15.) оказалось сложнее, т.к., все дети (61 человек) находились к 3 суткам жизни на ИВЛ. Был определен пороговый прогностический индекс в 6 баллов: после этого уровня, количество умерших детей, имеющих значение ИП > 6 баллов, было в 2 раза больше, чем количество выживших детей (22,9% - против 11,5%) $p < 0.05$.

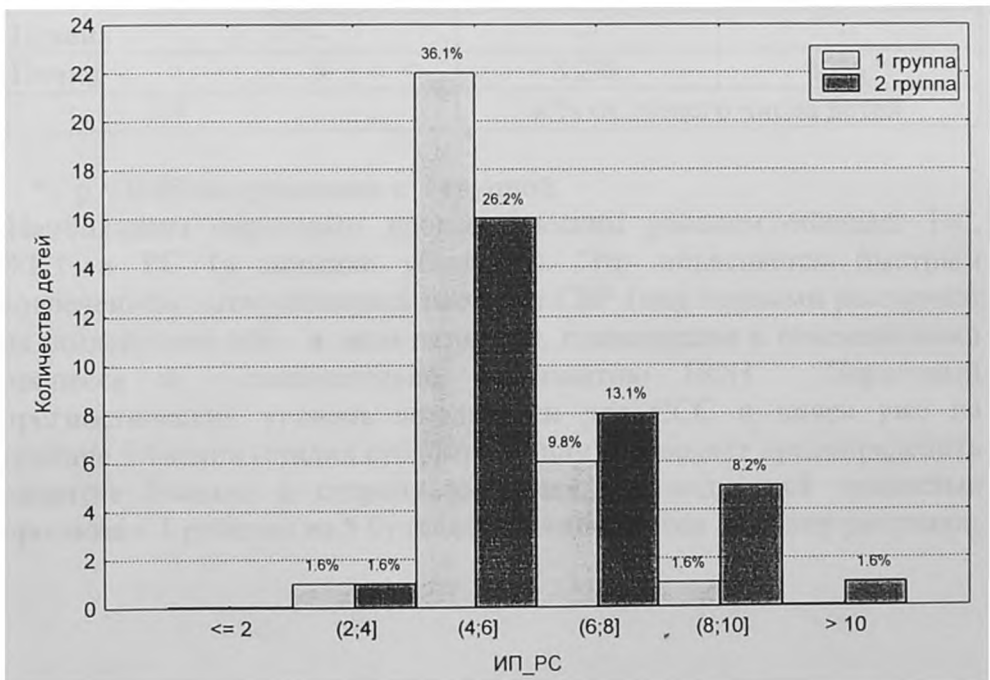


Рис.3.15. Зависимость исхода заболевания от ИП РС.

По ИП систем печени и почек пороговый прогностический уровень не был получен: это объясняется тем, что к концу 3 суток жизни обе этих системы у исследуемого контингента больных были еще на уровне субкомпенсации, и ИП ни у одного ребенка из обеих групп по этим системам не превышал 6 баллов.

Аналогично были найдены пороговые прогностические уровни по ИП всех 6 исследуемых систем за 7 дней. Количество новорожденных - 94, из них выжили – 52, умерли - 42 ребенка.

На основании анализа этих данных была составлена таблица пороговых прогностических значений ИП (таб.3.7.).

Таблица 3.7. Пороговые прогностические уровни ИП состояния систем на 7 сутки жизни.

Системы	Пороговый прогностический уровень, (баллы)	Кол-во детей, имеющих ИП > ППУ	
		I группа (n=52)	II группа (n=42)
НС	9	1,1%	6,5% *
ССС	5	4,3%	21,3% *
РС	7	5,4%	14,9% *
ЖКТ	9	2,1%	9,6% *
Печень	--	--	--
Почки	5	3,2%	13% *
		в % от общего числа детей	

* - $p < 0.05$ по сравнению с I группой.

Наибольшим пороговым прогностическим уровнем обладает НС, ЖКТ и РС (в порядке убывания). Это объясняется быстрым вовлечением вышеуказанных систем в СВР (они первыми реагируют на воздействие экзо- и эндо-патогена), приводящим к генерализации процесса и следовательно к развитию ПОН. Пороговый прогностический уровень летальности для ССС и почек уже на границе 5 баллов (стадия субкомпенсации) позволяет предопределить развитие болезни в сторону умирания со следующей точностью прогноза – 1 ребенок из 5 будет ошибочно отнесен в группу умерших.

3.5. Динамика лабораторных данных у новорожденных с полиорганной недостаточностью по неделям.

В дальнейшем была проанализирована динамика рутинных лабораторных данных в I и II группе детей по неделям болезни.

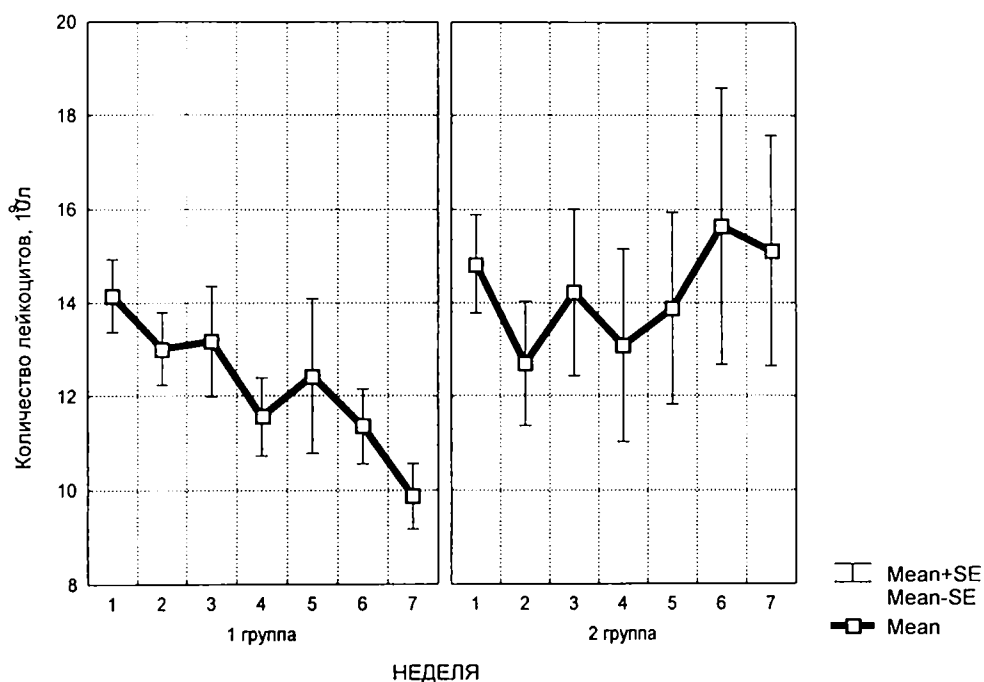


Рис.3.16. Динамика количеств лейкоцитов крови в сравниваемых группах.

1. Количество лейкоцитов в капиллярной крови (рис.3.16.).

Исходное количество лейкоцитов в I и II группе на 1 неделе было сравнимым - $14 \cdot 10^9/l$ и $15 \cdot 10^9/l$ соответственно. В последующие недели в I группе количество лейкоцитов прогрессивно снижается, достигая уровня $10 \cdot 10^9/l$ к концу 2 месяца. Во II группе минимальное количество лейкоцитов - $13 \cdot 10^9/l$. Имеется тенденция

к сохранению исходных величин, а у детей, переживших первый месяц жизни, отмечалась тенденция к росту этого показателя до $20 \cdot 10^9/\text{л}$.

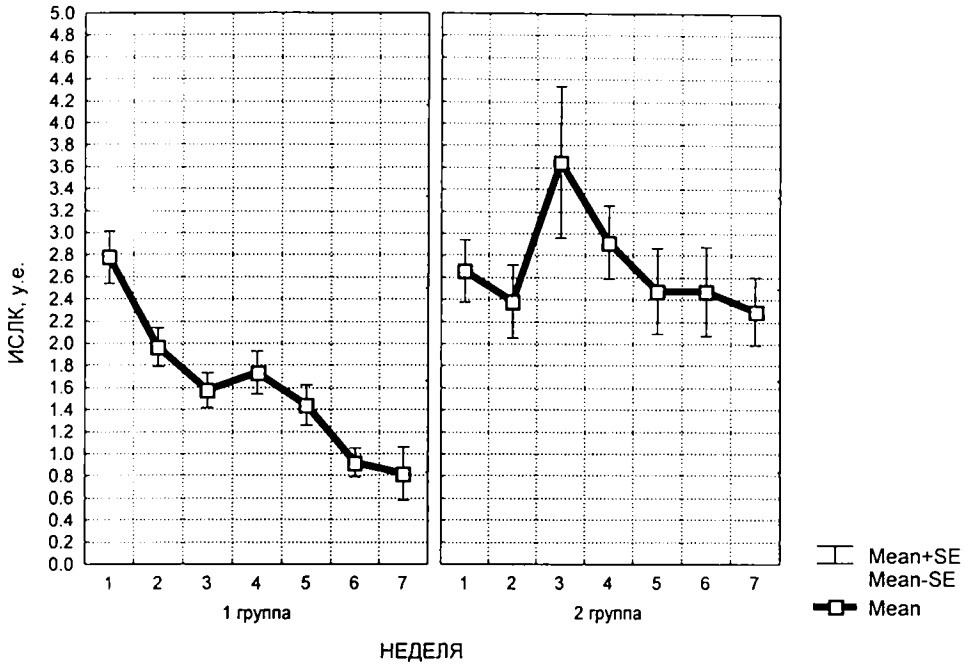


Рис.3.17. Динамика ИСЛК в сравниваемых группах.

Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) – упрощенная формула ЛИИ, которая характеризует реактивность организма при остром воспалении (рис.3.17.). Он изменяется при перераспределении содержания грануло- и агранулоцитов в крови, и поэтому хорошо отражает их реакции на развитие воспаления:

$$\text{ИСЛК} = \frac{\text{э} + \text{баз} + \text{нейтр}}{\text{мон} + \text{лимф}}$$

где: э – эозинофилы,
 баз – базофилы,
 нейтр – нейтрофилы,
 мон – моноциты,
 лимф – лимфоциты.

ИСЛК был практически идентичен на 1 неделе болезни – $2,8 \pm 0,21$ в I группе и $2,65 \pm 0,15$ во II группе. В I группе ИСЛК уже ко 2 неделе жизни снижается до $2,0 \pm 0,18$, а к 3 неделе доходит до $1,6 \pm 0,7$ и здесь проявляется значимость различий между I и II группами – $p < 0,05$. Во II группе ИСЛК составляет $3,6 \pm 0,6$, оставаясь на высоких цифрах и во все последующие недели заболевания ($\approx 2,8 \pm 0,2$). В это время в I группе наблюдается снижение ИСЛК до значения $0,8 \pm 0,3$.

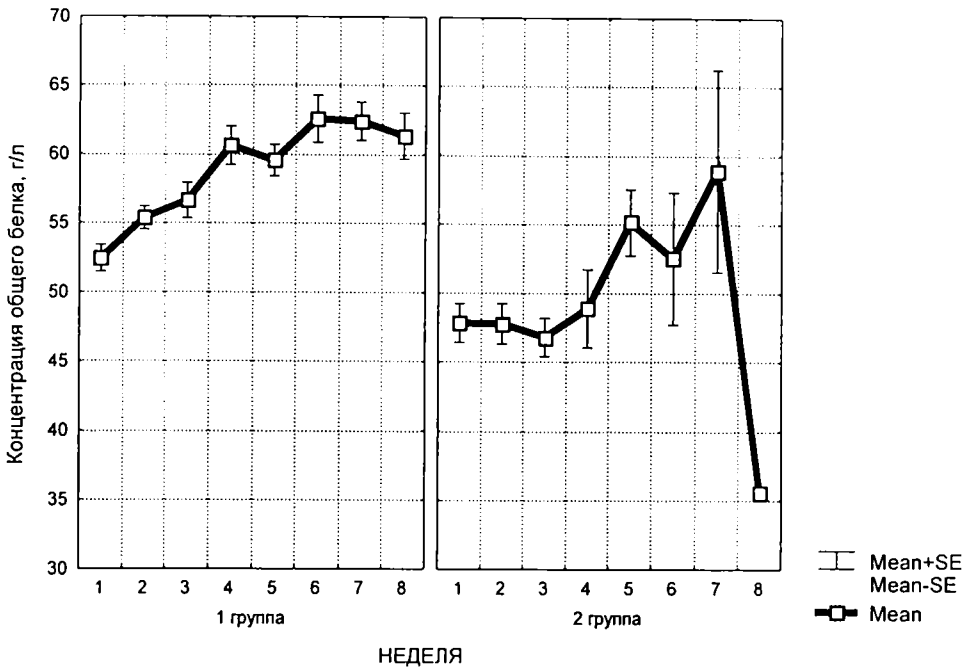


Рис.3.18. Динамика концентрации общего белка в сравниваемых группах.

Исходная концентрация общего белка (рис.3.18.) уже на 1 неделе жизни у детей I и II группы была различной: соответственно 53 г/л и 47 г/л. В последующие недели жизни отмечалось стойкое и постепенное повышение этого показателя у детей I группы до 63 г/л.

Во II группе никакой динамики в изменении этого показателя не обнаруживалось в течение 4 недель, но у детей, переживших 1 месяц жизни (9 человек) отмечалось повышение белка до 58 г/л на 5-7 неделе жизни, что было связано с парентеральным введением белка (вамин, инфузамин и другие белковые препараты); вводимый извне

белок хорошо усваивался пациентами, влияя на уровень общего белка плазмы крови. У детей, умиравших на 8 и более неделях жизни процессы катаболизма начинают резко доминировать, организм больного истощается, и несмотря на адекватное парентеральное питание, ослабленный долгой болезнью организм не может утилизировать привносимый извне белок, и уровень общего белка крови прогрессивно падает, достигая 35 г/л.

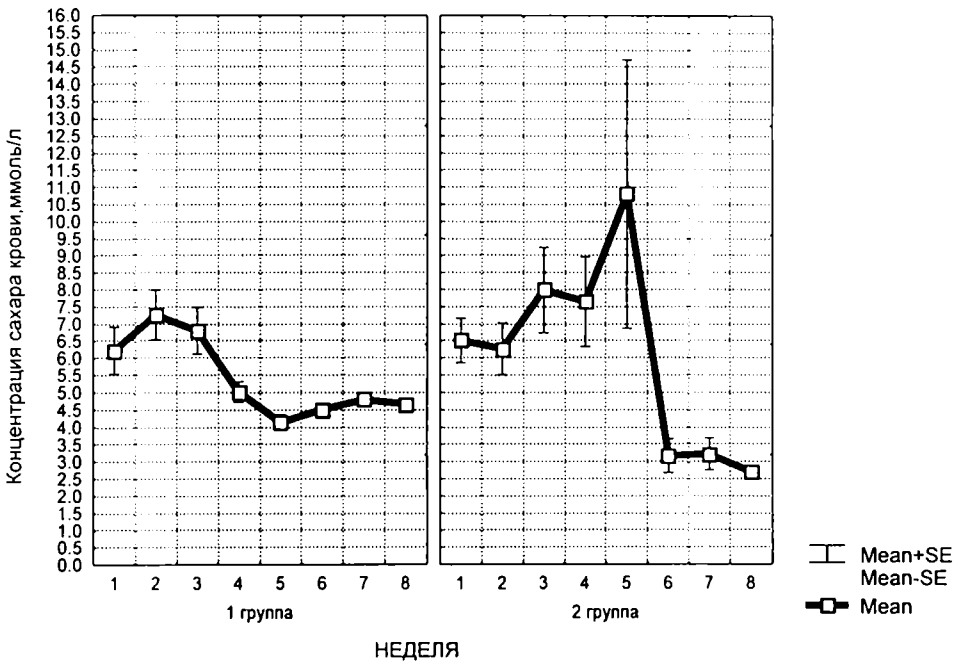


Рис.3.19. Динамика концентрации сахара крови в сравниваемых группах.

На 1 неделе жизни концентрация сахара крови (рис. 3.19.) у больных I и II группы в пределах нормы. На 2 и 3 неделе жизни регистрируется гипергликемия (до 7,5 ммоль/л) у детей I группы. У детей II группы отмечается более выраженная гипергликемия (до 11,5 мкмоль/л) и держится она длительнее (до 6 недели жизни). Это связано с нарушением процессов глюконеогенеза (недостаточный синтез собственной глюкозы → низкий уровень сахара в крови →

внутривенное введение синтетической глюкозы → трудности с ее усвоением → гипергликемия).

В течение 6, 7, 8 недели жизни отмечается у выживших детей нормализация данного показателя. У пациентов II группы наблюдается стойкое снижение ниже нормы уровня сахара крови (до 3-2,5 ммоль/л) в рассматриваемый отрезок времени (6, 7, 8 недель жизни). И процесс танатогенеза детей в конце 2 месяца жизни, происходит при низком уровне сахара, на фоне организма, резистентного к введению глюкозы.

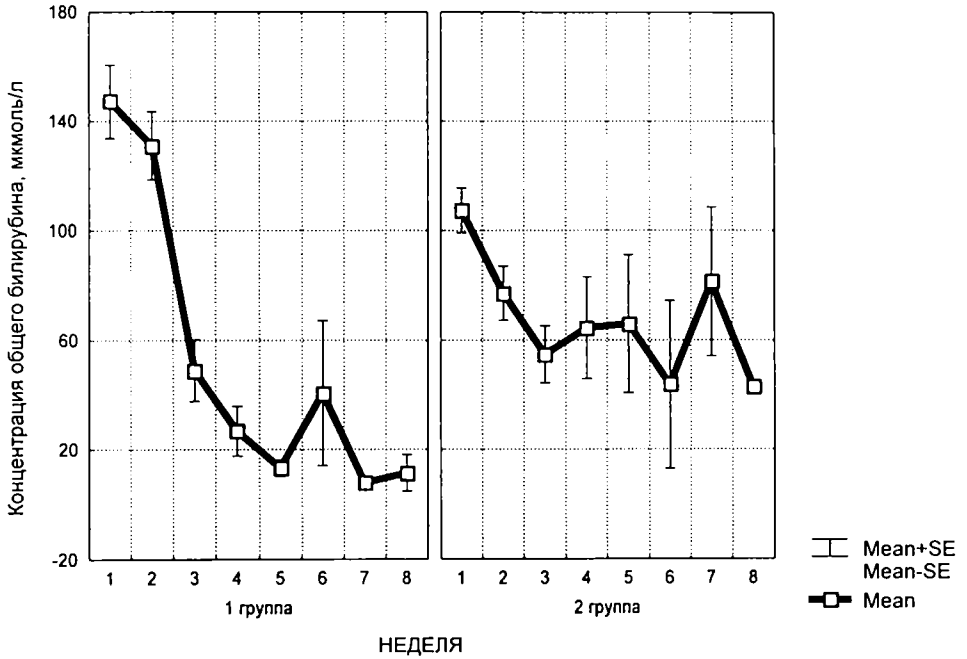


Рисунок 3.20. Динамика концентрации общего билирубина в сравниваемых группах.

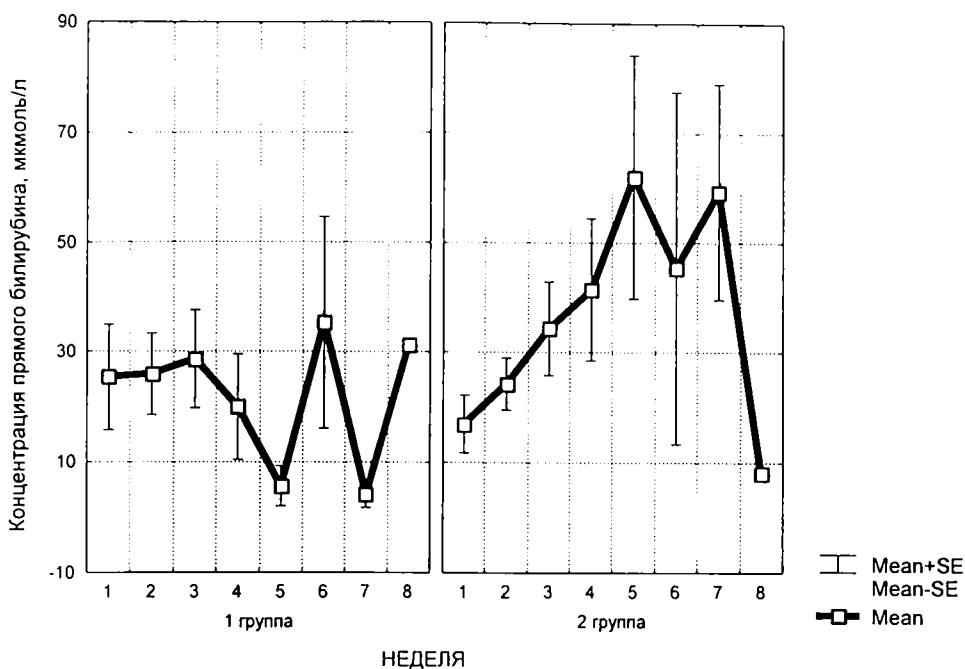


Рисунок 3.21. Динамика концентрации прямого билирубина в сравниваемых группах.

Концентрация общего билирубина (рис. 3.20.) была повышена в 1 и 2 неделю болезни в обеих группах (у выживших более значительно – 150 мкмоль/л по сравнению со 110 мкмоль/л во II группе). Повышение происходило за счет непрямого билирубина и было связано с большей частотой физиологических желтух и непрямым гипербилирубинемией в I группе, чем во II. Второе повышение концентрации билирубина в I группе отмечается на 6 неделю болезни (все – за счет прямого билирубина) и связано с течением гепатита у ряда больных I группы.

Во II группе отмечается постоянная и выраженная тенденция к повышению прямого билирубина (рис.3.21.). Начинается данный процесс непосредственно после рождения – с 1 недели болезни, достигая 60 мкмоль/л к 5 неделе болезни (m – до 90 мкмоль/л). Это объясняется прогрессированием печеночной недостаточности у данного контингента больных.

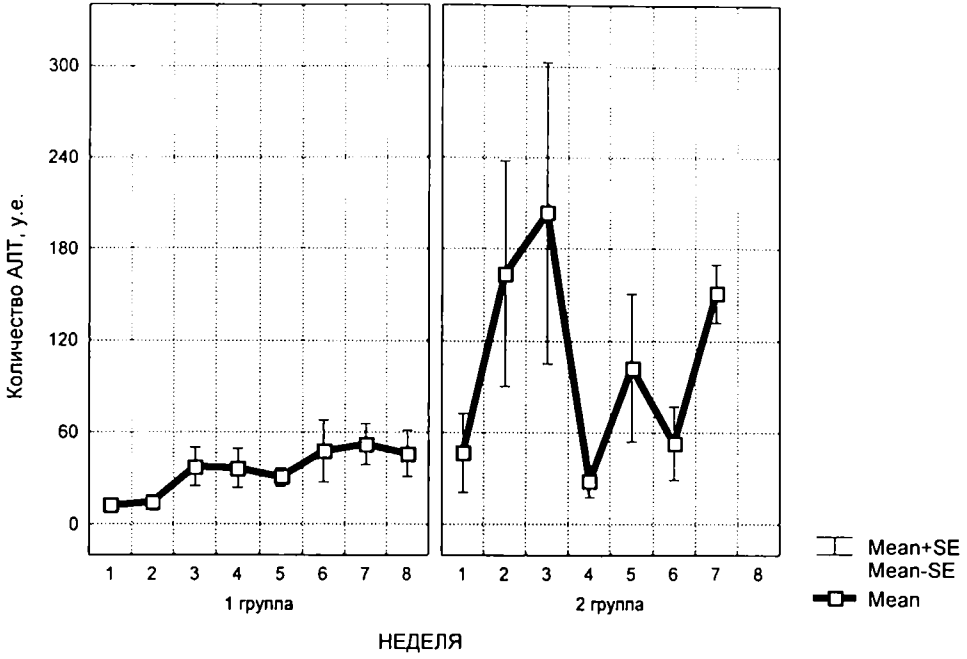


Рис. 3.22. Динамика показателей АЛТ в сравниваемых группах.

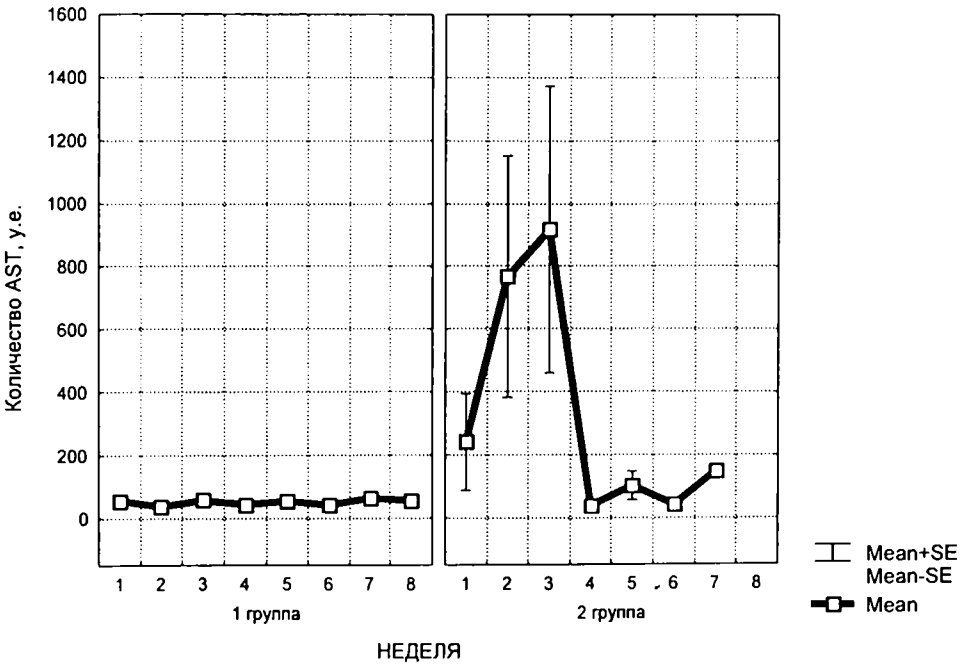


Рис. 3.23. Динамика показателей АСТ в сравниваемых группах.

В I группе детей цифры индикаторных ферментов – аспартат- и аламин-аминотрансфераз (рис. 3.22. и 3.23.), которые являются маркерами повреждения гепатоцитов и холестаза, оставались на постоянном уровне в пределах нормы, за исключением 6, 7 недели, где на фоне повышения прямого билирубина отмечалось и небольшое повышение АЛТ и АСТ до 80 ед.

Совсем другая картина во 2 группе – огромное, в несколько раз повышение АЛТ, свидетельствующее о полном распаде печени, и соответствующее повышение АСТ на 2 и 3 неделе жизни. В эти же сроки дети, имеющие такие показатели, умирают. Остальные развертывают клинику печеночной недостаточности с 5 недели болезни, но в цифровых выражениях АЛТ и АСТ увеличиваются в меньшей степени по сравнению со 2 и 3 неделями болезни, и соответственно печеночная недостаточность у данных больных протекает менее остро, чем у детей, умерших раньше, но от этого не менее злокачественно. Необходимо отметить, что “распад” печени, отмечающийся на 2-3 неделе жизни, начался еще внутриутробно: у всех этих детей присутствовали признаки ВУИ, после рождения прогрессирующей в сепсис.

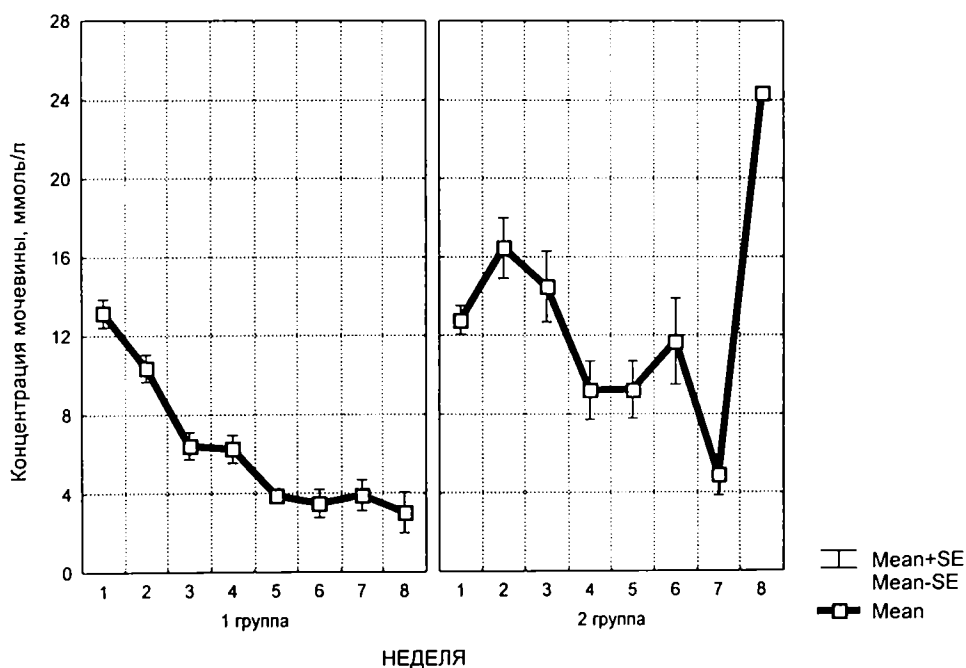


Рис.3.24. Динамика концентрации мочевины в сравниваемых группах.

Концентрация мочевины (рис. 3.24.) стабильно снижается у детей I группы, достигая нормы уже к 3 неделе жизни. Тогда как, начинаясь с тех же цифр (13 ммоль/л) во II группе концентрация мочевины растет до 17 ммоль/л, с последующим относительным снижением (до 9 ммоль/л) на 4, 5 неделе, и с дальнейшим повышением до 24 ммоль/л.

Изменения в ОАМ также были достаточно характерны для I и II группы: в I группе отмечалась явная тенденция к снижению лейкоцитурии, гематурии и протеинурии, тогда как во II группе протекание ОПН обусловило сохранение длительной лейкоцитурии на цифрах > 20 в п/зр., гематурии - > 10 в п/зр., и протеинурии $> 0,06$ г/л, и нормализация этих показателей так и не произошла.

Проследив динамику изменения лабораторных показателей, была определена их достоверность (таб.3.8.): достоверно значимые различия на 1 неделе имели такие лабораторные показатели, как концентрация общего белка и общего билирубина. Уровень общего билирубина в группе выживших детей был достоверно больше, чем в группе умерших детей (147,1 ммоль/л против 107,3 ммоль/л). Это объясняется тем, что на первых 2 неделях жизни такой относительно невысокий уровень общего билирубина для новорожденного, оказывает протективное действие и способствует развитию антимицитарной типовой реакции защиты (как известно, билирубин в небольших количествах обладает антиоксидантным, антиперекисным действием).

На 2 неделе жизни становятся достоверно различимыми количество аминотрансфераз, концентрация сахара крови, мочевины и характеристика ОАМ. На 3 неделе жизни к этим показателям присоединяется ИСЛК. Не достигают уровня достоверности различий только 2 показателя: количество лейкоцитов и концентрация прямого билирубина.

Таблица 3.8 . Достоверность показателей лабораторных данных по неделям

1 неделя

	I группа			2 группа			P
	M	S	N	M	S	N	
лейкоциты	14.1	7.4	90	14.8	9.4	81	.595
ИСЛК	2.8	2.1	82	2.7	2.4	73	.747
общий белок	52.4	9.2	90	47.8	12.4	78	.007
сахар крови	6.2	6.5	90	6.5	5.8	78	.764
общий билирубин	147.1	124.9	86	107.3	68.4	70	.018

прямой билирубин	25.4	88.8	86	16.9	43.9	70	.469
АЛТ	12.1	8.6	31	46.7	134.2	27	.157
AST	56.6	32.9	31	240.8	780.9	26	.194
мочевина	13.2	6.8	90	12.8	6.2	73	.728
ОАМ	2.3	3.1	90	2.8	3.3	81	.284

2 неделя

	M	S	N	M	S	N	
лейкоциты	13.0	7.2	86	12.7	9.	50	.828
ИСЛК	2.0	1.6	82	2.4	2.	46	.219
общий белок	55.4	7.9	86	47.8	10.	49	.000
сахар крови	7.3	6.8	86	6.3	5.	50	.373
общий билирубин	131.0	112.3	80	77.2	67.	46	.004
прямой билирубин	25.9	65.5	78	24.2	32.	45	.870
АЛТ	14.5	18.7	38	163.9	286.	15	.002
AST	37.6	25.7	38	766.9	1492.	15	.004
мочевина	10.4	6.4	84	16.4	10.	46	.000
ОАМ	1.5	2.6	86	3.4	4.	50	.003

3 неделя

	M	S	N	M	S	N	
лейкоциты	13.2	8.7	54	14.2	39	11.	.612
ИСЛК	1.6	1.2	54	3.6	38	4.	.001
общий белок	56.6	9.3	53	46.8	38	9.	.000
сахар крови	6.8	5.0	53	8.0	38	8.	.371
Общий билирубин	49.0	75.9	45	54.8	33	60.	.719
прямой билирубин	28.7	53.7	36	34.4	28	45.	.654
АЛТ	37.4	69.9	31	203.8	12	342.	.012
AST	57.5	71.7	31	916.0	12	1581.	.004
мочевина	6.4	4.8	50	14.5	37	11.	.000
ОАМ	.6	1.8	54	2.2	39	4.	.010

4 неделя

	M	S	N	M	S	N	
лейкоциты	11.6	5.3	41	13.1	10.1	24	.428
ИСЛК	1.7	1.2	40	2.9	1.6	24	.002
общий белок	60.6	8.9	40	48.9	13.3	22	.000
сахар крови	5.0	1.8	40	7.6	6.2	22	.015
общий билирубин	26.8	41.7	21	64.5	81.4	19	.069
прямой билирубин	20.0	38.1	16	41.5	50.3	15	.189
АЛТ	36.6	54.5	18	28.0	23.1	5	.739
AST	44.0	44.2	18	38.5	40.8	4	.822
мочевина	6.3	3.8	29	9.2	6.7	20	.055
ОАМ	.6	1.5	41	1.8	4.0	24	.096

5 неделя

	M	S	N	M	S	N	
лейкоциты	12.4	10.1	37	15.3	8.0	15	.331
ИСЛК	1.4	1.1	37	2.8	1.5	15	.001
общий белок	59.5	7.0	37	53.7	9.6	15	.018
сахар крови	4.1	1.4	37	11.5	17.2	15	.011

общий билирубин	13.2	13.6	20	51.7	97.4	13	.089
прямой билирубин	5.7	13.1	13	48.9	75.5	9	.054
АЛТ	30.6	21.4	13	28.0	33.3	4	.855
AST	54.2	38.3	13	30.8	20.3	4	.266
мочевина	3.9	1.7	22	10.0	5.8	13	.000
ОАМ	.7	1.9	38	3.3	3.9	15	.002

6 неделя

	M	S	N	M	S	N	
лейкоциты	11.4	4.0	25	15.6	8.9	9	.059
ИСЛК	.9	.6	24	2.5	1.2	9	.000
общий белок	62.6	8.2	23	52.5	14.4	9	.018
сахар крови	4.5	.9	23	3.2	1.5	9	.003
общий билирубин	40.6	75.1	8	43.7	87.0	8	.941
прямой билирубин	35.4	47.2	6	45.4	71.8	5	.786
АЛТ	47.6	45.3	5	53.0	41.6	3	.872
AST	42.4	21.2	5	41.7	23.1	3	.965
мочевина	3.5	2.0	8	11.7	6.2	8	.003
ОАМ	.4	1.4	25	4.2	5.5	9	.002

M - среднее значение, S-стандартное отклонение, N-количество детей, p-значение – уровень значимости по критерию Стьюдента для независимых выборок.

Помимо вышеизложенного, эффективность наших диагностических технологий была оценена и по следующим показателям:

IV. По количеству детей, имеющих анемию тяжелой степени ($Hb < 80$ г/л): 11,2% и 12,1% в I и II группе соответственно. Лейкопению ($< 4 \cdot 10^9$ г/л) - 5% и 10,3% в I и II группе соответственно. Тромбоцитопению ($< 150 \cdot 10^9$ г/л) – 25% и 31,7% в I и II группе соответственно.

V. По степени выраженности мембранных деструкций: в I группе уровень AST и ALT повышался в среднем до 80 ед., тогда как во II группе отмечалось повышение уровня индикаторных ферментов в десять, а у некоторых пациентов (5 детей) – в двадцать раз.

VI. Наличие ДВС синдрома достоверно чаще регистрировалось во II группе по сравнению с I группой (соответственно 25,9% и 13%).

VII. Показатели эндотоксикограммы также имели достоверные отличия в сравниваемых группах:

на 1-ой неделе: этаноловый тест ($p < 0.05$);

на 2-ой неделе: тромбоциты, показатель преломления плазмы, показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза, антипротеазная активность плазмы, НиСМВ при 2-х длинах волн $p < 0.05$);

на 3-й неделе: показатель преломления плазмы, показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза, антипротеазная

активность плазмы, НиСМВ при 2-х длинах волн, общая концентрация альбумина ($p < 0.05$);

на 4-й неделе: показатель преломления плазмы, показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза, НиСМВ при 2-х длинах волн, общая концентрация альбумина, эффективная концентрация альбумина ($p < 0.05$);

на 5-й неделе: НиСМВ при 2 длинах волн, общая концентрация альбумина, этаноловый тест, протаминсульфатный тест ($p < 0.05$).

Таблица 3.9. Достоверность данных эндотоксикограммы.

Неделя 1

	1 группа			2 группа			
	М	S	N	М	S	N	
тромбоциты	138.0	74.9	41	132.5	67.2	34	1740
фибриноген	2.2	1.1	34	2.5	1.4	31	1308
ЭТ	.2	.9	90	.0	.2	81	1044
ПМТ	.0	.1	90	0.0	0.0	81	1344
Белок(гемостаз)	52.1	6.8	16	51.1	4.7	17	1621
ОФТ	4.4	5.5	22	6.1	6.5	19	1383
ППП	.0	.0	30	.0	.0	32	1272
ППП с инг.протеолиза	.0	.0	17	.0	.0	5	1090
АПА	-2.3	4.5	21	.3	7.1	21	1170
Н и С МВ 254	.8	.5	40	1.0	.5	29	1130
Н и С МВ 280	.8	.5	40	.9	.4	29	1379
ССА	52.8	20.4	38	63.3	24.3	16	1108
ЭКА	17.0	10.1	16	19.7	10.0	15	1456
ОК альбумина	30.1	5.2	38	30.1	7.5	16	1981

Неделя 2

	1 группа			2 группа			
	М	S	N	М	S	N	
тромбоциты	192.1	117.5	70	110.4	126.	29	1003
фибриноген	2.8	1.8	57	3.4	2.	27	1176
ЭТ	.3	.9	86	.2	0	50	1536
ПМТ	.0	.2	86	.0	0	50	1690
Белок(гемостаз)	53.2	8.4	22	51.6	5.	16	1479
ОФТ	4.4	6.1	36	7.2	8.	17	1165
ППП	.0	.0	56	.0	0	28	1023
ППП с инг.протеолиза	.0	.0	34	.0	0	14	1034
АПА	-3.4	4.8	45	.0	4.	21	1008
Н и С МВ 254	.6	.4	66	.9	0	27	1007
Н и С МВ 280	.5	.4	63	.7	0	27	1065
ССА	54.1	14.2	57	59.9	18.	18	1158
ЭКА	18.2	6.4	27	20.2	5.	13	1354
ОК альбумина	31.8	6.3	55	31.7	5.	18	1953

Неделя 3

	1 группа			2 группа			
	М	S	N	М	S	N	
тромбоциты	201.6	148.5	45	137.7	26	126.	1070
фибриноген	3.2	1.6	38	2.7	24	2.	1206
ЭТ	.4	1.0	54	.3	39	0	1700

ПМТ	0.0	0.0	54	.1	39	0	:241
Белок(гемостаз)	54.6	8.2	14	51.3	14	5.	:200
ОФТ	4.4	4.6	23	4.0	16	6.	:809
ППП	.0	.0	34	.0	25	0	:000
ППП с инг. протеолиза	.0	.0	24	.0	12	0	:000
АПА	-4.6	5.4	28	-1.6	18	4.	:048
Н и С МВ 254	.4	.2	43	.8	25	0	:002
Н и С МВ 280	.4	.2	42	.6	25	0	:006
ССА	57.3	14.1	42	58.9	17	18.	:719
ЭКА	20.1	7.1	17	19.5	14	7.	:810
ОК альбумина	34.1	6.8	39	27.8	17	5.	:001

Неделя 4

	1 группа			2 группа			
	М	S	N	М	S	N	
тромбоциты	209.1	133.4	30	137.2	162.2	13	:136
фибриноген	3.1	1.6	24	2.4	1.5	11	:196
ОТ	.6	1.3	41	.5	1.0	24	:631
ПМТ	.0	.2	41	0.0	0.0	24	:449
Белок(гемостаз)	60.3	8.2	8	51.6	5.3	7	:032
ОФТ	6.2	8.4	18	2.1	3.0	8	:193
ППП	.0	.0	22	.0	.0	12	:035
ППП с инг. протеолиза	.0	.0	12	.0	.0	7	:039
АПА	-3.2	4.4	15	-1.4	3.5	11	:263
Н и С МВ 254	.4	.2	29	.6	.6	12	:065
Н и С МВ 280	.4	.3	29	.6	.5	12	:046
ССА	58.0	19.4	29	54.9	18.4	10	:659
ЭКА	28.1	6.3	11	18.6	7.7	7	:011
ОК альбумина	39.1	7.2	27	29.3	7.7	10	:001

Неделя 5

	1 группа			2 группа			
	М	S	N	М	S	N	
тромбоциты	278.9	182.5	24	152.9	140.3	11	:051
фибриноген	3.0	2.0	18	4.1	1.8	10	:177
ОТ	.1	.2	38	.6	1.2	15	:011
ПМТ	0.0	0.0	38	.5	1.1	15	:008
Белок(гемостаз)	54.0	10.2	8	49.3	.6	3	:465
ОФТ	2.3	3.6	11	3.4	4.9	8	:586
ППП	.0	.0	20	.0	.0	10	:314
ППП с инг. протеолиза	.0	.0	11	.0	.0	4	:525
АПА	-2.2	5.3	11	-4.2	2.9	9	:319
Н и С МВ 254	.3	.1	25	.6	.5	11	:012
Н и С МВ 280	.3	.1	24	.6	.2	10	:000
ССА	57.3	19.5	24	53.0	22.1	9	:588
ЭКА	24.3	6.6	8	22.3	12.1	4	:714
ОК альбумина	35.8	5.3	24	29.6	5.7	10	:005

Неделя 6

	1 группа			2 группа			
	М	S	N	М	S	N	
тромбоциты	407.0	374.8	18	251.0	278.3	4	:445
фибриноген	3.7	1.1	16	4.1	1.9	4	:576
ОТ	.2	.7	25	0.0	0.0	9	:291
ПМТ	0.0	0.0	25	0.0	0.0	9	

Белок(гемостаз)	57.4	6.5	11	49.0	0.0	1	.248
ОФТ	4.5	6.2	17	4.0	3.7	3	.885
ППП	.0	.0	15	.0	.0	3	.300
ППП с инг.протеолиза	.0	.0	8	.0	0.0	1	.276
АПА	-2.3	4.4	12	-2.7	5.5	3	.890
Н и С МВ 254	.3	.1	18	.6	.5	3	.032
Н и С МВ 280	.3	.1	18	.4	.2	3	.023
ССА	59.9	13.1	16	52.7	17.8	4	.369
ЭКА	26.5	6.6	11	21.0	8.5	2	.316
ОК альбумина	40.8	4.0	15	34.5	4.4	4	.001

М - среднее значение, S-стандартное отклонение, N-количество детей, р-значение – уровень значимости по критерию Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗЮМЕ

Анализ анамнеза женщин I и II группы новорожденных показал отсутствие среди исследуемого контингента здоровых женщин и физиологического течения беременности и родов. Необходимо отметить большой процент наличия гестозов средней и тяжелой степени, сочетающийся, как правило, с экстрагенитальной патологией, анемией, СЗРП, ФПН, рождением недоношенных детей. Данный факт подчеркивает особый исходный фон в изучаемых группах новорожденных детей, в дальнейшем склонных к развитию ПОН.

Выявлены наиболее часто вовлекаемые в развитие ПОН системы жизнеобеспечения новорожденного: ЦНС, РС и ЖКТ. Развитие на этом фоне тяжелой сердечно-сосудистой и острой почечной недостаточности достоверно влияет на прогноз летальности новорожденного.

При увеличении количества участвующих в ПОН систем и нарастании тяжести поражения систем регистрируется увеличение летальности: 3 системы – летальность 21,7%, 4 системы – 52,9%, 5 систем – 84,3%, 6 систем – 100%.

Клинический анализ течения СПОН на основе созданного нейро-сомато-вегетативного портрета новорожденного показал его высокую достоверность в оценке тяжести новорожденных и прогноза течения заболевания, уже на 1 неделе жизни новорожденного.

Полученные пороговые прогностические значения тяжести органной дисфункции позволяют определять исходную тяжесть каждого конкретного синдрома и своевременно вносить коррективы в интенсивную терапию.

ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОН.

4.1. Определение информативности признаков методом пошагового дискриминантного анализа.

Определение прогностического значения комплекса анамнестических, клинико-лабораторных, терапевтических критериев у новорожденных с ПОН, в данной работе нами выполнено на основе оценки данного комплекса в исследуемой группе больных (116 человек).

Задача выбора оптимального набора параметров решалась методом пошагового дискриминантного анализа. Информативность признаков определялась по значению F-статистики. Значимость каждого признака для разделения определяется по значению Λ -статистики Уилкса и p-значению.

Процент правильной классификации рассчитан для определенных отрезков времени (это – конец I недели-6 сутки, и конец II недели-13 сутки).

Для решения задачи пошагового дискриминантного анализа использовались как постоянные, так и динамические критерии.

К постоянным, т.е. неизменяемым по времени, критериям относились:

- экстрагенитальный синдром матери,
- наличие 2 и более выкидышей,
- наличие 3 и более мед абортов,
- сроки возникновения гестоза у матерей,
- наличие хронической ФПН у матери,
- угроза невынашивания беременности по триместрам беременности,
- длительный безводный период (>48ч),
- гестационный возраст новорожденного,
- состояние ребенка к концу первого часа жизни.

К динамическим (которые изменились за время течения болезни) критериям относились:

- интегральные показатели сердечно-сосудистой, респираторной, желудочно-кишечной, печеночной, почечной и нервной системы;
- суммарный интегральный показатель;
- лабораторные показатели: количество лейкоцитов, концентрация белка, глюкозы, билирубина, мочевины, значения ALT и AST, характеристика общего анализа мочи;
- данные эндотоксикограммы – количество тромбоцитов, фибриногена, этаноловый, ортофенантролиновый и протаминсульфатный тест, показатель преломления плазмы, показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза, антипротеазная активность плазмы, концентрация НиСМВ при $\alpha = 254$ и $\alpha = 280$, общая концентрация альбумина и его эффективная концентрация, связывающая способность альбумина.

Методом пошагового дискриминантного анализа были отобраны наиболее информативные признаки для разделения клинических исходов у исследуемых групп на 6 и 13 сутки жизни.

Таблица 4.1. Таблица информативности признаков, отобранных для решения задачи классификации в результате процедуры пошагового дискриминантного анализа (6 сутки).

	Λ-статистика	F-статистика	P-значение
ИП_ССС	.560	14.80	.000
АПФ	.545	12.36	.001
Фибриноген	.509	6.55	.013
ИВЛ	.507	6.22	.015
ИП_РС	.506	6.13	.016
ИСЛК	.500	5.18	.026
Тромбомасса	.500	5.06	.027
Мочевина	.497	4.58	.036
ИП_НС	.487	3.04	.085
Глюкокортикоиды	.485	2.67	.107
ПФ	.484	2.58	.112
Гепарин	.477	1.43	.235

Данный набор признаков позволил определить классификационную матрицу, которая отражает результаты разделения выборки на заданные классы по исходу заболевания.

Таблица 4.2. Классификационная матрица (6 сутки).

Группы	Всего	Процент правильной	I группа	II группа
--------	-------	--------------------	----------	-----------

	(n)	классификации	(n)	(n)
I	49	91,8%	45	4
II	39	89,7%	5	34

Следовательно, 4 ребенка из 49 новорожденных из группы выживших детей были отнесены ошибочно к умершим детям, а 5 умерших новорожденных из 39 человек были ошибочно классифицированы, как выжившие (таб.4.2.). Остальные дети (45 человек из I группы и 34 человека из II группы) были классифицированы правильно.

Аналогичным математическим методом решалась задача разделения клинических исходов у исследуемых групп на 13 сутки жизни.

Таблица 4.3 Таблица информативности признаков, отобранных для решения задачи классификации в результате процедуры пошагового дискриминантного анализа (13 сутки).

	Λ-статистика	F-статистика	P-значение
ИП_РС	.478	15.89	.000
ОСН к 1 часу жизни	.449	9.32	.003
ЭС	.441	7.40	.008
Белок	.438	6.67	.011
ИП_ССС	.432	5.27	.024
Тромбомасса	.422	3.19	.077
ПМТ	.422	3.08	.083
ЭКА	.420	2.68	.105
СЗП	.419	2.43	.123
АПА	.419	2.39	.126
АЛТ	.419	2.39	.126
ИП_НС	.417	2.02	.159
Тромбоциты	.415	1.50	.223
О.Билирубин	.412	.89	.349

Необходимо отметить, что на 1 неделе жизни наиболее информативными признаками для решения задачи исхода заболевания новорожденных является степень поражения сердечно-сосудистой, респираторной и нервной системы. Из лабораторных данных в этот период времени наиболее информативны такие показатели, как концентрация фибриногена, мочевины, уровень Индекса Сдвига Лейкоцитов (ИСЛК) (таб.4.1.).

Из показателей, характеризующих интенсивность терапии максимально информативны следующие ее составляющие: применение антипротеазных препаратов (контрикал, гордокс),

респираторная терапия – ИВЛ, трансфузии эритроцитарной массы, внутривенные постоянные инфузии гепарина, введение глюкокортикоидов, проведение плазмафереза.

Рассматривая информативность признаков на 13 сутки жизни, отметим, что те же физиологические системы (ССС, РС, и НС) остаются максимально информативными в разделении новорожденных по исходу заболевания (таб 4.3.). Информативность лабораторных данных за 2-ю неделю заболевания следующая: критериями клинического исхода являются концентрация общего белка, показатели протаминсульфатного и этанолового тестов, эффективная концентрация альбумина, антипротеазная активность плазмы, экспертная оценка эндотоксикограммы, а также концентрация билирубина и уровень аланинаминотрансфераз. На 13 сутки жизни большое значение приобретает заместительная терапия: трансфузия свежезамороженной плазмы и тромбомассы существенно влияет на прогноз.

Таблица 4.4. Классификационная матрица (13 сутки).

Группы	Всего	Процент правильной классификации	I группа	II группа
I	61	96,7%	59	2
II	47	87,2%	6	41

Процент правильной классификации в I группе стал существенно выше: 96,7%. Только 2 ребенка из 59 были ошибочно отнесены к умершим (таб. 4.4.).

Во II группе детей процент правильной классификации остался практически тем же, что и на 6 сутки жизни (87,2%), только 6 детей из 41 были ошибочно отнесены к выжившим.

4.2. Анализ информативности признаков с использованием пакета "Квазар".

Описанный выше этап анализа клинико-лабораторных данных был проделан для предварительной оценки информативной системы признаков. Для более точного решения задачи классификации и отбора информативных признаков использовался пакет «Квазар» [29].

Общее число анализируемых признаков было равно 50: из них постоянных - 9, динамических (исследуемых по неделям болезни) – 41.

Список признаков приведен ниже.

1. Данные анамнеза:

- наличие мед абортот у матери,

- наличие выкидышей у матери,
 - сроки развития гестоза у матери по триместрам беременности,
 - экстрагенитальный синдром матери,
 - домашние роды,
 - длительность безводного периода,
 - степень недоношенности ребенка,
 - оценка состояния ребенка к концу 1 часа жизни.
2. ИП по всем 6 системам: НС, РС, ЖКТ, печень, почки, ССС, и суммарный ИП.
3. Данные рутинных методов лабораторного обследования:
- количество лейкоцитов,
 - ИСЛК,
 - общий белок,
 - глюкоза,
 - общий билирубин,
 - прямой билирубин,
 - АЛТ,
 - АСТ,
 - Мочевина,
 - ОАМ.
4. Данные эндотоксикограммы и острофазовых показателей, включающие:
- количество тромбоцитов,
 - концентрация фибриногена,
 - ортофенантролиновый тест,
 - экспертная оценка эндотоксикограммы,
 - показатель преломления плазмы,
 - показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза,
 - антипротеазная активность плазмы,
 - Ни СМВ при $\alpha = 254$,
 - Ни СМВ при $\alpha = 280$,
 - ССА,
 - ЭКА,
 - общая концентрация альбумина.
5. Проведение антимадиаторной терапии:
- трансфузия СЗП,
 - трансфузия эритроцитарной массы,
 - трансфузия тромбомассы,
 - проведение плазмафереза,
 - применение антипротеазных препаратов,
 - проведение ИВЛ,

- введение глюкокортикоидов,
(см. Приложение № 2).

Анализ информативности признаков в задаче распознавания образов методом потенциальных функций был проведен на 6 (конец раннего неонатального периода) и 13 сутки жизни для 88 и 108 детей соответственно.

Информативность признаков определялась 2 методами:

1. на основе разностей средних значений признаков;
2. на основе разностей частот встречаемости значений признаков.

Вначале был проведен анализ информативности значений признаков на 13 сутки жизни. Данные об информативности и результаты распознавания исходов заболеваний приведены ниже.

Таблица 4. 5. Анализ информативности признаков на 13 сутки жизни (I метод).

Признак :	45	50	43	49	47	11	23	10	12	4
Отн. инф:	1.000	0.981	0.898	0.889	0.880	0.868	0.658	0.646	0.579	0.473
Признак :	19	44	25	35	38	31	36	18	17	46
Отн. инф:	0.449	0.429	0.419	0.394	0.380	0.375	0.372	0.353	0.349	0.346
Признак :	13	30	1	14	37	40	29	16	9	28
Отн. инф:	0.343	0.336	0.334	0.333	0.293	0.248	0.244	0.240	0.221	0.208
Признак :	39	33	5	27	22	34	48	15	32	3
Отн. инф:	0.207	0.198	0.185	0.185	0.173	0.171	0.161	0.153	0.146	0.132
Признак :	7	41	21	6	8	24	42	26	20	2
Отн. инф:	0.128	0.112	0.111	0.107	0.035	0.035	0.017	0.016	0.001	0.000

Номера признаков соответствуют списку, приведенному в Приложение № 2.

Было отобрано 10 наиболее информативных признаков в порядке убывания их информативности:

- ИП ССС,
- суммарный ИП,
- степень недоношенности ребенка,

- ИП почек,
- ИП РС,
- оценка состояния ребенка к концу 1 часа жизни,
- общий белок,
- экспертная оценка эндотоксикограммы,
- экстрагенитальный синдром матери,
- ИВЛ.

Используя вышеперечисленные 10 признаков, проведено обучение распознаванию методом потенциальных функций. Процент правильного распознавания клинических исходов у новорожденных детей равен 100%. При минимизации системы информативных признаков до 5 (1-5 ранговые места) процент распознавания остался прежним и равным 100%.

Таблица 4.6. Анализ информативности признаков на 13 сутки жизни (II метод).

Признак :	47	45	49	50	23	43	12	19	10	11
Отн. инф:	1.000	0.885	0.777	0.730	0.723	0.708	0.694	0.675	0.673	0.559
Абс. инф:	0.481	0.428	0.379	0.358	0.355	0.348	0.341	0.333	0.332	0.280
Признак :	17	46	36	31	4	39	38	29	48	40
Отн. инф:	0.536	0.515	0.466	0.450	0.442	0.439	0.430	0.419	0.394	0.369
Абс. инф:	0.270	0.260	0.238	0.231	0.227	0.226	0.221	0.217	0.205	0.194
Признак :	35	13	42	25	44	30	18	22	21	14
Отн. инф:	0.348	0.348	0.348	0.336	0.320	0.312	0.307	0.305	0.283	0.283
Абс. инф:	0.185	0.184	0.184	0.179	0.172	0.168	0.166	0.165	0.155	0.155
Признак :	41	32	37	16	34	24	33	20	1	15
Отн. инф:	0.262	0.244	0.235	0.232	0.219	0.203	0.163	0.136	0.129	0.115
Абс. инф:	0.145	0.137	0.133	0.131	0.126	0.119	0.100	0.088	0.085	0.078
Признак :	3	8	2	5	9	27	28	6	7	26
Отн. инф:	0.098	0.087	0.059	0.058	0.058	0.036	0.036	0.011	0.011	0.000
Абс. инф:	0.071	0.066	0.053	0.052	0.052	0.043	0.043	0.031	0.031	0.026

Примечательно, что вторым методом были отобраны абсолютно те же самые 10 наиболее информативных признаков, но распределились они несколько в другом ранговом порядке.

При обучении методом потенциальных функций, процент распознавания клинических исходов на 13 сутки болезни также был равен 100%. Аналогично были взяты первые 5 признаков и получено распознавание векторов обучающей выборки равное 100% (т.е. все 108 детей, участвовавших в обучении, были распознаны правильно).

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод об очень высокой информативности интегральных показателей, особенно ИП ССС, ИП РС, ИП почек, суммарного ИП, которые занимали ведущие ранговые места в таблице анализа информативности признаков.

В дальнейшем была поставлена задача определения клинических исходов уже к концу 1 недели жизни, учитывая важность правильной классификации клинических исходов ПОН в ранний неонатальный период, когда развивающаяся «медиаторно-цитокиновая буря» находится на докритическом уровне, не приводя к медиаторному хаосу.

Таблица 4.7. Анализ информативности признаков на 6-е сутки жизни (I метод).

Признак:	43	45	11	47	50	12	19	4	18	1
Отн. инф:	1.000	0.913	0.826	0.746	0.727	0.696	0.618	0.565	0.541	0.451
Признак:	17	13	49	46	16	29	44	20	25	10
Отн. инф:	0.437	0.415	0.403	0.353	0.348	0.322	0.310	0.292	0.286	0.261
Признак:	9	23	30	5	40	14	36	27	7	3
Отн. инф:	0.256	0.254	0.249	0.233	0.209	0.194	0.170	0.165	0.161	0.156
Признак:	33	37	6	24	22	15	41	21	32	31
Отн. инф:	0.153	0.139	0.136	0.114	0.104	0.097	0.092	0.091	0.086	0.066
Признак:	35	26	28	38	39	2	8	48	42	34
Отн. инф:	0.058	0.049	0.031	0.027	0.024	0.016	0.016	0.013	0.008	0.000

Было получено 10 наиболее информативных признаков, которыми оказались те же самые показатели, что и за 13 дней, за исключением 2 признаков: за первые 6 суток жизни наибольшую информативность доказали – применение антипротеазных препаратов, таких как

контрикал, гордокс; и наличие хронической ФПН у матери. Эти признаки заменили собой ИП почек и экспертную оценку гемостаза. Мы объясняем это тем, что на 1 неделе жизни ни один ребенок из исследуемого контингента не развил клинику ОПН, и все баллы ИП почек находились на уровне субкомпенсации (не > 5 баллов). Экспертная оценка эндотоксикограммы у сравнимых по тяжести состояния детей не позволяет разделить их по исходу заболевания к концу 6-х суток только по комплексу показателей эндотоксикограммы.

Процент распознавания векторов (детей) обучающей выборки был также равен 100%. При минимизации параметров до 5 признаков мы получили тот же самый процент распознавания = 100%.

Таблица 4.8. Анализ информативности признаков на 6-е сутки жизни (II метод).

Признак :	47	45	12	43	50	46	19	35	13	18
Отн. инф:	1.000	0.888	0.816	0.729	0.653	0.593	0.586	0.531	0.511	0.501
Абс. инф:	0.448	0.401	0.371	0.335	0.303	0.278	0.275	0.252	0.244	0.240
Признак :	29	4	11	49	16	31	37	22	44	20
Отн. инф:	0.472	0.471	0.427	0.407	0.402	0.395	0.395	0.386	0.362	0.348
Абс. инф:	0.228	0.227	0.209	0.200	0.198	0.195	0.195	0.192	0.182	0.176
Признак :	32	23	28	10	30	38	14	25	17	2
Отн. инф:	0.333	0.321	0.318	0.312	0.311	0.311	0.297	0.281	0.273	0.266
Абс. инф:	0.170	0.164	0.163	0.161	0.160	0.160	0.154	0.148	0.144	0.141
Признак :	40	36	21	1	27	48	41	42	3	24
Отн. инф:	0.256	0.221	0.167	0.163	0.163	0.153	0.149	0.145	0.120	0.104
Абс. инф:	0.137	0.122	0.100	0.098	0.098	0.094	0.093	0.091	0.081	0.074
Признак :	39	5	8	9	34	15	33	6	7	26
Отн. инф:	0.085	0.075	0.074	0.063	0.061	0.050	0.025	0.014	0.014	0.000
Абс. инф:	0.066	0.062	0.061	0.057	0.056	0.051	0.041	0.036	0.036	0.030

На основании таблицы 4.8. отобрали 10 наиболее информативных признаков, причем первые 7 признаков были аналогичны отображенным

первым методом, а в последующих трех признаках были изменения: наиболее информативными оказались ИП ЖКТ, показатель преломления плазмы, трансфузия СЗП.

Процент распознавания векторов обучающей выборки был также равен 100%, как при использовании 10 наиболее информативных признаков. так и при использовании первых 5 наиболее информативных признаков.

Делая вывод, можно отметить следующее: ИП, используемые для характеристики нейро-сомато-вегетативного “портрета” новорожденного, обладают 100% информативностью для распознавания исхода заболевания новорожденных, как на 6-е, так и на 13 сутки жизни. Достаточно 4 ИП – таких как ИП РС, ИП ССС, ИП почек и суммарный ИП, в совокупности с характеристикой степенью недоношенности ребенка, чтобы получить 100% распознавания риска летальности.

Возможность определения состояния и клинических исходов только по лабораторным данным (включая степень недоношенности), проводилась также на 13 и 6 сутки заболевания. Задача решена на лабораторных данных 108 новорожденных детей в динамике патологических процессов с известными исходами (выжил-умер).

Количество признаков – 22 (с 21 по 43 признак - см. Приложение № 2).

На 13 сутки жизни выделены следующие 5 наиболее информативных признака, распределенных по ранговым местам:

1. степень недоношенности,
2. общий белок,
3. общий билирубин,
4. показатель преломления плазмы,
5. Ни СМВ при $\alpha = 254$.

Процент распознавания по этим 5 признакам был равен 100%.

Таблица 4.9. Анализ информативности признаков на 13 сутки жизни (I метод).

Признак	43	23	25	35	38	31	36	30	37	40
Отн.инф	1.000	0.729	0.458	0.429	0.413	0.408	0.404	0.364	0.314	0.263
Признак	29	28	39	33	27	22	34	32	41	21
Отн.инф	0.259	0.218	0.217	0.207	0.192	0.179	0.176	0.148	0.110	0.108
Признак	24	42	26							
Отн.инф	0.022	0.001	0.000							

Таблица 4.10. Анализ информативности признаков на 13 сутки жизни (II метод).

Признак	23	43	36	31	39	38	29	40	35	42
Отн.Инф	1.000	0.980	0.644	0.622	0.607	0.594	0.580	0.511	0.482	0.481
Абс.Инф	0.355	0.348	0.238	0.231	0.226	0.221	0.217	0.194	0.185	0.184
Признак	25	30	22	21	41	32	37	34	24	33
Отн.Инф	0.465	0.432	0.421	0.392	0.363	0.338	0.325	0.304	0.281	0.225
Абс.Инф	0.179	0.168	0.165	0.155	0.145	0.137	0.133	0.126	0.119	0.100
Признак	27	28	26							
Отн.Инф	0.050	0.050	0.000							
Абс.инф	0.043	0.043	0.026							

Из этой таблицы (таб.4.10.) были выбраны 5 наиболее информативных признаков, занимающих первые 5 ранговых мест в вышеизложенной таблице:

1. общий белок,
2. степень недоношенности,
3. антипротеазная активность плазмы,
4. количество тромбоцитов,
5. Ни СМВ при $\alpha = 280$.

И также процент распознавания векторов обучающей выборки был равен 100%.

В дальнейшем была решена задача для 3-х наиболее информативных признаков на 13 сутки жизни. Для этого проведен анализ информативности признаков на основе разностей средних значений признаков и получена следующая таблица.

Наиболее информативными признаками являются:

1. степень недоношенности,
2. общий белок,
3. общий билирубин.

Процент распознавания исходов заболевания был равен 93% с использованием вышеперечисленных 3 признаков. Три человека были ошибочно отнесены из группы выживших к умершим и 5 человек из группы умерших были ошибочно отнесены к группе выживших (из общего числа – 108 детей).

Последовательно решая задачу распознавания, определили информативность лабораторных данных за 6 дней. Анализируя информативность признаков на основе разностей средних значений признаков, получили следующую таблицу (таб. 4.11.).

Таблица 4. 11. Анализ информативности признаков на 6 сутки жизни (I метод).

Признак	43	29	25	23	30	40	36	27	33	37
Отн.инф:	1.000	0.322	0.286	0.254	0.249	0.209	0.170	0.165	0.153	0.139
Признак	24	22	41	21	32	31	35	26	28	38
Отн.инф:	0.114	0.104	0.092	0.091	0.086	0.066	0.058	0.049	0.031	0.027
Признак	39	42	34							
Отн.инф:	0.024	0.008	0.000							

Первые пять наиболее информативных признака:

1. степень недоношенности,
2. мочевины,
3. общий билирубин,
4. общий белок,
5. данные ОАМ.

При этом процент распознавания векторов обучающей выборки был равен 100%.

Таблица 4.12. Анализ информативности признаков на 6-е сутки жизни (II метод).

Признак	43	35	29	31	37	22	32	23	28	30
Отн.инф:	1.000	0.729	0.648	0.541	0.541	0.529	0.457	0.440	0.436	0.426
Абс.инф:	0.335	0.252	0.228	0.195	0.195	0.192	0.170	0.164	0.163	0.160
Признак	38	25	40	36	21	27	41	42	24	39
Отн.инф:	0.426	0.385	0.351	0.302	0.229	0.223	0.204	0.199	0.143	0.117
Абс.инф:	0.160	0.148	0.137	0.122	0.100	0.098	0.093	0.091	0.074	0.066
Признак	34	33	26							
Отн.инф:	0.084	0.034	0.000							
Абс.инф:	0.056	0.041	0.030							

Из этой таблицы (таб.4.12.) выделили 5 наиболее информативных признаков:

1. степень недоношенности,
2. показатель преломления плазмы,
3. концентрация мочевины,

4. количество тромбоцитов,
5. антипротеазная активность плазмы.

Эти 5 признаков позволили распознать умерших и выживших детей с точностью 97%. Ошибочно 3 ребенка из 88 были отнесены из группы выживших в группу умерших пациентов.

Следовательно, задача выделить наиболее информативные признаки, позволяющие определить исход заболевания на основе только рутинных методов обследования и эндотоксикограммы (включая степени недоношенности), выполнена с точностью 97%-100% на 5 признаках, как на 6, так и на 13 сутки жизни и с точностью 93% на 3 признаках на 13 сутки жизни.

4.3 Модель зависимости ИП от лабораторных параметров

Получив высокую достоверность ИП, поставили задачу определить зависимость ИП от лабораторных данных, через математическую функцию. Необходимость предложенной задачи определяется важностью диагностики клинического состояния ребенка, а, следовательно, определения прогноза его заболевания по минимальным лабораторным данным.

Первоначально была поставлена задача определить суммарный ИП по лабораторным данным за первые 2 недели жизни ребенка, т.е. необходимо найти функциональную зависимость:

$$\text{ИП} = f(x_1, x_2, \dots, x_k),$$

где x_1, x_2, \dots, x_k – значения лабораторных параметров (количество лейкоцитов и так далее). В качестве модели зависимости использовалась наиболее простая для анализа линейная модель.

В определении модели использовались данные на 110 детей и 22 лабораторных признака (с 21 по 43 – см. приложение №2).

Таблица 4.13. Коэффициенты модели В, стандартные ошибки коэффициентов σ и уровни значимости коэффициентов для параметров за 1-2 недели

параметры	В	σ	p-значение
Свободный член	46.3105	7.3166	.000000
Количество лейкоцитов	.1168	.0805	.150508
ИСЛК	.4703	.3084	.130927
Концентрация белка	-.1765	.0661	.009091
Концентрация сахара крови	.0500	.1327	.707560
Концентрация общего билирубина	-.0006	.0078	.938158
Концентрация прямого	.0195	.0115	.093573

билирубина			
АЛТ	-.0320	.0235	.176678
АСТ	.0077	.0048	.113913
Концентрация мочевины	.1149	.0755	.131645
Характеристика ОАМ	.1497	.1836	.417277
Тромбоциты	-.0210	.0057	.000442

Были выделены значимые коэффициенты:

- концентрация общего белка,
- количество тромбоцитов.

Математическая модель зависимости ИП от лабораторных данных за 1-2 неделю жизни имеет вид:

$$\text{ИП} = 46,31 - 0,18 \cdot A - 0,02 \cdot B,$$

где A – концентрация общего белка, B – количество тромбоцитов.

Все коэффициенты модели статистически значимы ($p < 0.05$). Значимость модели в целом $p = 0,00$. Множественный коэффициент корреляции $R = 0,72$. Стандартная ошибка оценки ИП = 4,48 баллов (при диапазоне ИП = 18-60 баллов).

Модель регрессионного анализа для суммарного интегрального показателя

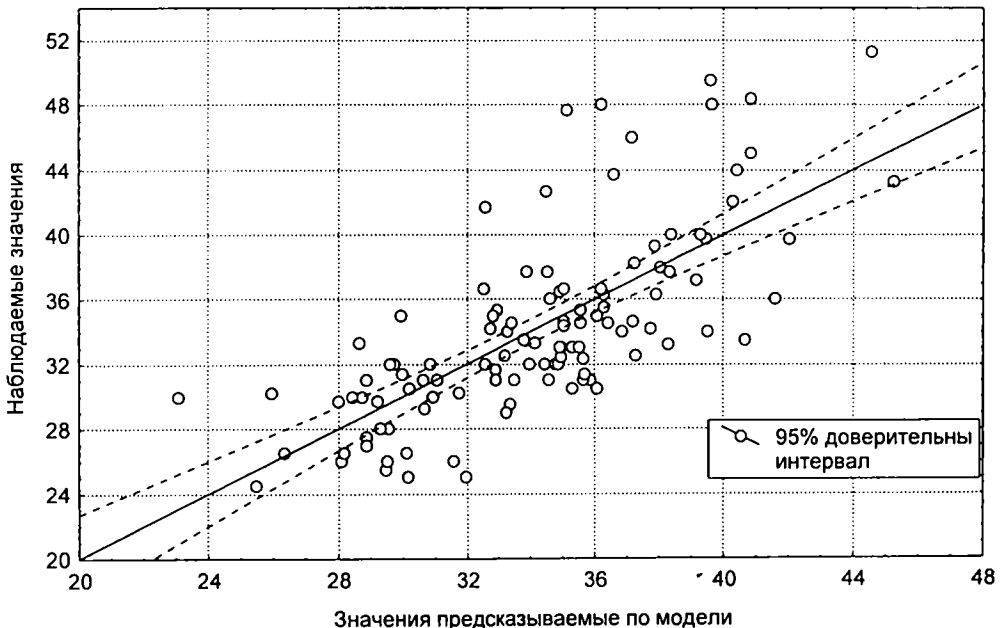


Рис.4.1. Диаграмма рассеяния наблюдаемых и предсказываемых значений суммарного интегрального показателя за две первые недели.

Аналогично была поставлена та же задача, но за меньшие временные границы: первая неделя жизни (учитывая важность прогноза для новорожденного именно в ранний неонатальный период, столь во многом предопределяющий состояние здоровья ребенка и исход заболевания).

Были взяты те же лабораторные показатели, но уже у 93 детей и выделены значимые коэффициенты:

Таблица 4.14. Коэффициенты модели В, стандартные ошибки коэффициентов σ и уровни значимости коэффициентов для параметров за 1 неделю

параметры	В	σ	p-значение
Intercept	48.846	10.9846	.000033
Количество лейкоцитов	.165	.0870	.062842
ИСЛК	.546	.3378	.110781
Количество белка	-.145	.0540	.008963
Концентрация сахара крови	.118	.1129	.301181
Концентрация общего билирубина	.001	.0091	.937983
Концентрация прямого билирубина	.018	.0119	.146652
АЛТ	-.082	.0968	.402203
АСТ	.017	.0172	.335717
Концентрация мочевины	-.084	.0948	.377015
Характеристика ОАМ	.183	.1910	.341180
Тромбоциты	-.024	.0102	.023888
Фибриноген	-1.438	.7899	.073064
Этаноловый тест (гемостаз)	-.836	1.3814	.547145
Протаминсульфатный тест (гемостаз)	2.590	11.0449	.815305
Концентрация белка (гемостаз)	-.287	.1931	.141184
Ортофенантролиновый тест	.326	.1621	.048270
Показатель преломления плазмы	-500.645	483.4384	.304061
Показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза	1748.791	778.5251	.027937
Антипротеазная активность плазмы	.171	.1411	.229687
СМП при $\alpha = 254$ нм	2.050	3.0719	.506855
СМП при $\alpha = 280$ нм	-4.211	3.6149	.248123
Связывающая способность альбумина	.142	.0762	.067338
ЭКА	.125	.2308	.589204
Общая концентрация альбумина	-.256	.1882	.177488

Математическая модель зависимости ИП от лабораторных данных за 1 неделю жизни:

$$\text{ИП} = 48,85 - 0,15 \cdot A - 0,02 \cdot B + 0,33 \cdot C + 1748,8 \cdot D,$$

где А-концентрация общего белка, В-количество тромбоцитов, С- ортофенантролиновый тест, D-показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза.

Все коэффициенты модели статистически значимы ($p < 0.05$). Значимость модели в целом: $p = 0,00$. Множественный коэффициент корреляции $R = 0,67$. Стандартная ошибка оценки – 4,43 баллов (диапазон ИП – 18-60 баллов).

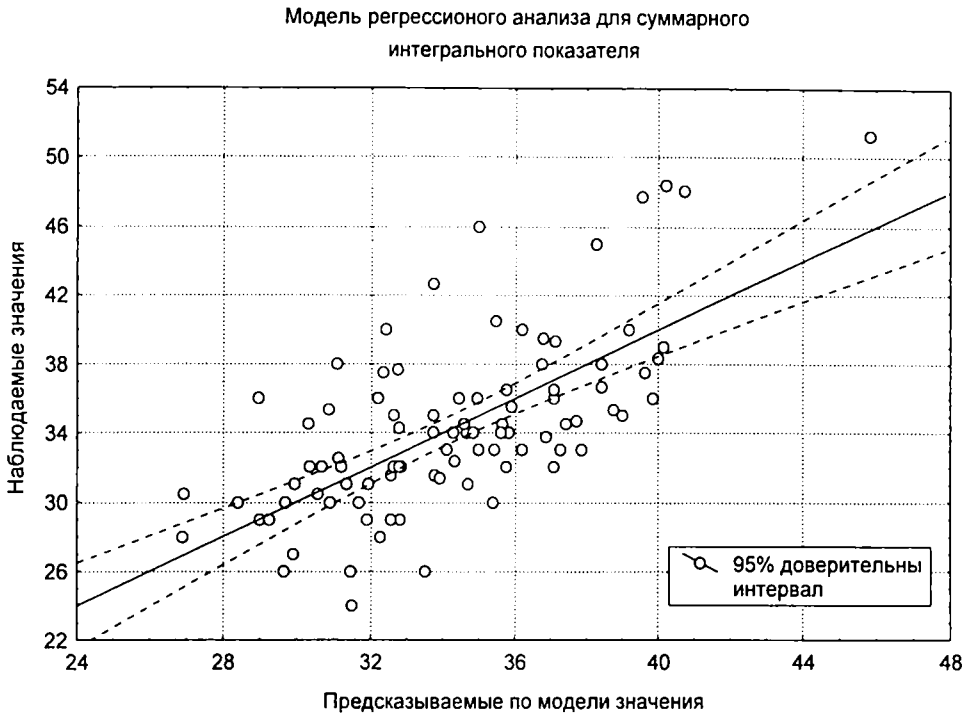


Рис. 4.2. Диаграмма рассеяния наблюдаемых и предсказываемых значений суммарного интегрального показателя за первую неделю.

Задача определения суммарного ИП на основе лабораторных данных решена с высокой значимостью модели $p = 0,00$ и с высокими коэффициентами корреляции и детерминации. Следовательно, используя только 4 показателя на 1 неделю жизни ребенка и 2 показателя на 1-2 неделе жизни ребенка можно для большинства пациентов с достаточной точностью предсказать суммарный ИП, а, следовательно, определить прогноз исхода заболевания для ребенка и провести коррекцию терапии.

4.4 Клинические примеры

Приведем клинические примеры, описывающие технологию математического определения тяжести клинического состояния пациентов с летальным исходом и выздоровлением.

Ф., мальчик, номер истории болезни - № 9522.

Ребенок от III беременности, II родов (мать имеет 1 ребенка, родившегося доношенным и 1 мед аборт). Мать в женской консультации не наблюдалась. Роды в сроке 30 недель гестации, в чисто ягодичном предлежании, быстрые. Родился недоношенный мальчик с массой тела – 1498, оценка по Апгар – 7/8 баллов. Ребенок родился с КРДС в тяжелом состоянии. В возрасте 2 часов жизни начинается проведение ИВЛ в связи с прогрессированием ОДН. Переведен из 23-го роддома в Реанимационно-Консультативный Центр Новорожденных (РКЦН) на 7 сутки жизни. Ребенок был транспортирован в условиях реамобилия, на ИВЛ, с использованием мониторинга жизненно важных органов.

DS при поступлении: КРДС 3 степени. Перинатальное поражение головного мозга тяжелой степени. Отек мозга, острый период. Внутриутробное инфицирование. Недоношенность III степени.

Были определены ИП по основным физиологическим системам:

ИП нервной системы	– 8 баллов,
ИП РС	– 7 баллов,
ИП ССС	– 3 балла,
ИП ЖКТ	– 6 баллов,
ИП печени	– 4 балла,
ИП почек	– 4 балла,
Суммарный ИП	– 32 балла.

Используя пороговые прогностические уровни ИП состояния систем (см. гл. III) можно отметить, что только 1 из 6 систем находилась на границе, разделяющей умерших и выживших детей – это ИП РС = 7 баллов. Все остальные ИП оставались до порогового прогностического уровня риска летальности. И действительно, состояние ребенка в последующие дни оставалось тяжелым, но стабильным.

На 14 сутки жизни отмечается ухудшение состояния, что связано с внутрибольничным инфицированием - ИП в день ухудшения были:

ИП нервной системы	– 8 баллов,
ИП РС	– 8 баллов,
ИП ССС	– 5 баллов,
ИП ЖКТ	– 11 баллов,

ИП печени – 7 баллов,
 ИП почек – 6 баллов,
 Суммарный ИП – 45 баллов.

Необходимо отметить, что все ИП находятся далеко за пороговым прогностическим уровнем риска летальности, что в соответствии с предлагаемой нами технологией предсказывает риск летального исхода на 80%.

Используя обучение методом потенциалов, опираясь на данные проведенного анализа информативности признаков на 13 сутки жизни, в нашем случае это:

- степень недоношенности - III,
- оценка состояния к концу 1 часа жизни – 3,
- общий белок - 29,6 г/л,
- экспертная оценка эндотоксикограммы – IV,
- экстрагенитальный синдром – не известен (мать в женской консультации не наблюдалась),
- наличие ИВЛ – да.

Получен 100% прогноз летальности данного ребенка.

Подставив данные этого ребенка в математическую модель зависимости ИП от лабораторных данных, получили следующее уравнение:

$ИП = 46,31 - 0,18 \cdot 29 - 0,02 \cdot 11 = 40,87 \approx 41$ балл,
 (где $11 \cdot 10^9/л$ – количество тромбоцитов, а 29г/л – концентрация общего белка на 14 сутки жизни ребенка), нами был получен суммарный ИП = 41 балл (при действительном – 45 баллов).

На протяжении последующих недель жизни суммарный ИП тяжести состояния находился в пределах 45-55 баллов и к 36 суткам наступил летальный исход.

Патологоанатомический диагноз: Сепсис. Энтероколит некротизирующий. Асцит. Фибринозный перитонит. Лейкоцитоз внутрисосудистый. Гепатит интерстициальный. Диapedезные кровоизлияния под эпикардом. Интраальвеолярные кровоизлияния в легких. Венозное полнокровие и дистрофия внутренних органов. Отечно-дистрофическая энцефалопатия. Недоношенность.

Патоморфология пораженных органов данного ребенка:

Головной мозг – дистрофия нейронов, перицеллюлярный и периваскулярный отек, полнокровие.

Миокард - белковая дистрофия кардиомиоцитов, интерстициальный отек, полнокровие, лейкоплазматические инфильтраты в интерстиции.

Легкие – дистелектаз, полнокровие, межальвеолярный отек, мелкоочаговые кровоизлияния в межальвеолярные перегородки.

Стенка тонкой кишки – отек, полнокровие, полиморфно-клеточная инфильтрация слизистой и подслизистого слоя, острые эрозии, гиперплазия лимфоидных фолликулов. Серозно-фибринозный перитонит.

Печень – белковая дистрофия гепатоцитов, полнокровие синусоидов., лимфоплазмноклеточная инфильтрация портальных трактов, дискомплексация печеночных балок.

Почки – белковая дистрофия и очаговые некрозы эпителия канальцев, полнокровие, лейкоцитарная инфильтрация в межуточной ткани

Другой пример:

Х., девочка, № истории болезни № 4337.

Ребенок от I беременности, I родов. У матери – в анамнезе ревматизм в неактивной фазе, оперированный митральный порок сердца, аортальный стеноз. Во время беременности активности ревматического процесса не наблюдалось, в 20 недель беременности зарегистрирован трихомониаз, атопический дерматит. Роды в сроке 29 недель, оперативные – кесарево сечение (по поводу центрального предлежания плаценты). Преждевременное, родовое излитие околоплодных вод. Родилась живая девочка с массой тела – 1200, с оценкой по Апгар – 1/3 балла. Состояние с рождения – тяжелое, ИВЛ проводится с первых минут жизни. Тяжесть состояния обусловлена КРДС III степени, поражением ЦНС, интоксикацией. Поступила в РКЦН на 6 сутки жизни из 27 роддома г.Екатеринбурга. Ребенок был транспортирован в условиях реамобилиа, на ИВЛ, с использованием мониторинга жизненно важных органов.

Диагноз при поступлении:

КРДС 3 степени. Перинатальное поражение головного мозга тяжелой степени. Отек головного мозга. Внутриутробное инфицирование. Недоношенность 3 степени.

Были определены следующие ИП:

ИП нервной системы	– 7 баллов,
ИП РС	– 6 баллов,
ИП ССС	– 5 баллов,
ИП ЖКТ	– 6 баллов,
ИП печени	– 4 балла,
ИП почек	– 5 баллов,
Суммарный ИП	– 32 балла.

(т.е. суммарный ИП был аналогичным суммарному ИП предыдущего ребенка).

Используя пороговые прогностические уровни ИП состояния систем можно отметить, что одна из систем – ССС, находилась на пограничном значении, равном 5 баллов. Остальные системы величины пороговых прогностических уровней не достигали.

В дальнейшем состояние ребенка остается тяжелым, но стабильным и к концу 2 недели жизни – с некоторым улучшением:

ИП нервной системы	– 7 баллов,
ИП РС	– 5 баллов,
ИП ССС	– 4 балла,
ИП ЖКТ	– 5 баллов,
ИП печени	– 5 баллов,
ИП почек	– 5 баллов,
Суммарный ИП	– 31 балл.

Только 1 показатель – ИП почек – находится на пороговом прогностическом уровне.

Используя обучение методом потенциалов, опираясь на данные проведенного анализа информативности признаков на 13 сутки жизни, в нашем случае это:

- степень недоношенности – III,
- оценка состояния ребенка к концу 1 часа жизни – 3,
- общий белок – 54 г/л,
- экспертная оценка эндотоксикограммы – 3,
- экстрагенитальный синдром – да,
- наличие ИВЛ – да,

в совокупности с 4 наиболее информативными интегральными показателями:

- ИП ССС,
- ИП РС,
- ИП почек,
- Суммарный ИП.

Была получена 100% вероятность выживания данного ребенка.

Определили суммарный ИП по формуле:

$$\text{ИП} = 46,31 - 0,18 \cdot 54 - 0,02 \cdot 383 = 28,9 \approx 29 \text{ баллов,}$$

(где 383 – количество тромбоцитов (в 10^9), а 54 – концентрация общего белка (в г/л) на 14 сутки жизни).

Получили суммарный ИП = 29 баллов (как функцию от лабораторных показателей) при реальном суммарном ИП = 31 балл.

Ошибка оценки составила 2 балла.

Девочка находилась на лечении вначале в РКЦН ОДКБ № 1 в течение 48 суток, затем ОПН ОДКБ № 1 и была выписана на 94 сутки жизни в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Сепсис пупочный. Септикопиемия. 2-х сторонняя бронхопневмония. ДН III степени. Энтероколит с явлениями динамической кишечной непроходимости. ППЦНС. ПВ-ИВЛ II степени острый период. Недоношенность III степени.

РЕЗЮМЕ

При проведении многофакторного анализа выделены и определены ранговые места наиболее информативных признаков, позволяющих со 100% точностью предсказать летальность новорожденных с ПОН на 6 и 13 сутки жизни. При минимизации информативных признаков до 10, и даже до 5, точность прогноза остается прежней.

При анализе информативности только лабораторных признаков (включая степень недоношенности) также на 6-е и 13-е сутки жизни было выделено 10 и даже 5 признаков, позволяющих с точностью 96,6%-100% предсказать исход заболевания. Сокращение признаков до 3 (степень недоношенности, общий белок и общий билирубин) уменьшает точность прогноза до 92,5%.

На основании рутинных лабораторных данных и оригинальных характеристик (эндотоксикограмма) получено математическое уравнение, позволяющее с высокой точностью определить ИП состояния систем жизнеобеспечения новорожденного, способное прогнозировать клинические исходы и, следовательно, являющееся объективным показателем для назначения патогенетически обоснованной терапии.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОН.

Одной из задач настоящего исследования являлось изучение влияния плазмафереза на течение СПОН с использованием интегральной клинико-лабораторной оценки состояния новорожденных. Плазмаферез является антимицитарным методом лечения и признается как метод коррекции наиболее тяжелых изменений гомеостаза вследствие прогрессирующего синдрома интоксикации [38, 40, 60, 71].

Большинство авторов, использовавших данный метод в хирургии, травматологии, при инфекционной и иммунокомплексной патологии, отмечают его положительное воздействие – деблокирование систем естественной детоксикации, удаление метаболитов, ЦИК, продуктов паракоагуляции, уменьшение токсемии, коррекция РАСК, улучшение микроциркуляции.

В неонатологии применение плазмафереза требует доказательности и принципов индивидуального подхода. Имеющиеся клинические наблюдения и научные работы по применению плазмафереза и его эффективности у новорожденных детей неоднозначны.

Актуальным является вопрос о разработке объективных критериев декомпенсации гомеостаза, при которых технология плазмафереза обеспечивает детоксикацию и оказывает эффективные воздействия на СВР, а в других случаях является дополнительным агрессивным фактором, усугубляющим порой течение основного заболевания и полиорганную недостаточность.

С этих позиций мы проанализировали проведение операции частичного обменного плазмафереза у исследуемых групп новорожденных детей с ПОН.

По анамнестическим данным, гестационному сроку, массоростовым показателям, базисной интенсивной терапии дети из I и II групп новорожденных, получившие плазмаферез, были сопоставимы.

Из I группы детей плазмаферез проводился 24 детям, 19 новорожденным – однократно, а 5 новорожденным – двукратно.

У детей II группы плазмаферез проводили 11 детям, однократно 8 детям, 3 новорожденным – потребовались повторные сеансы плазмафереза.

Определяли суммарный ИП:

1. в день проведения плазмафереза,
2. на следующие сутки после ПФ.

В I группе детей исходное значение суммарного ИП находилось в диапазоне 30-60 баллов. На следующий после плазмафереза день состояние у большинства больных улучшалось, ИП снижался в среднем на 1,85 балла после одного сеанса плазмафереза и на 2,5 балла (в среднем) после 2-х сеансов плазмафереза. В 1 случае не было достигнуто улучшения в клиническом статусе после проведенного сеанса плазмафереза.

Таблица № 5.1. Характеристика проведения плазмафереза в сравниваемых группах.

	1 группа			2 группа			P
	M	S	N	M	S	N	
ИП_ДО плазмафереза	33.86	4.22	29	44.21	7.70	14	.000
ИП_ПОСЛЕ плазмафереза	31.17	7.20	29	45.50	7.86	10	.000
НиСМВ_ДО плазмафереза	.50	.22	27	1.26	.70	11	.000
НиСМВ _ПОСЛЕ плазмафереза	.43	.18	25	1.08	.79	6	.000
НиСМВ_ДО плазмафереза	.50	.23	26	1.07	.60	11	.000
НиСМВ _ПОСЛЕ плазмафереза	.37	.12	25	1.07	.79	6	.000
ССА_ДО плазмафереза	49.76	12.80	27	66.65	18.52	8	.006
ССА_ПОСЛЕ плазмафереза	52.61	13.68	27	43.33	1.66	3	.258

M - среднее значение, S-стандартное отклонение, N-количество детей, p-значение – уровень значимости по критерию Стьюдента для независимых выборок.

Характеризуя ИП отдельных физиологических систем, отмечено, что на следующие сутки после проведения плазмафереза, наступило улучшение со стороны следующих систем: нервной, респираторной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, печеночной и почечной. Уровень ССА существенно повысился, а концентрация НиСМВ значительно снизилась. Данный вывод согласуется с рядом авторов, ратующих за снижение концентрации НиСМВ – продуктов аутокаталитического процесса – с помощью различных методов детоксикации.

У II группы детей исходное значение суммарного ИП было существенно выше, чем в I группе и находилось в диапазоне 40-60 баллов. На следующий после плазмафереза день состояние у большинства больных ухудшалось, ИП повышался в среднем на 1,5 балла (в отдельных случаях существенно, на 10,5 балла). При этом значение ССА (в среднем) оставалось прежним, а в ряде случаев прогрессивно снижалось – до 43,3% и ниже. Концентрация НиСМВ оставалась высокой – 1,08-1,91 у.е.

Характеризуя ИП отдельных физиологических систем, отмечено, что у 4 детей из 11 произошло улучшение со стороны нервной системы, у остальных 7 детей отмечается ухудшение неврологического статуса.

ИП РС регистрировался на постоянном уровне с тенденцией к незначительному ухудшению на следующий после плазмафереза день.

У 3 новорожденных из 11, проведение плазмафереза не изменило ИП ССС, остальные дети имели ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы. У 3 новорожденных проведение плазмафереза не изменило уровень ИП ЖКТ, у такого же числа новорожденных произошло улучшение со стороны пищеварительной системы, и 5 детей из 11 ухудшило свое состояние по данной системе.

У 5 новорожденных из 11 ИП системы печени остался на прежнем уровне, у остальных детей отмечалось увеличение данного ИП.

У 3 детей из 11 проведение плазмафереза уменьшило балл ИП системы экскреции, у остальных 8 детей отмечалось ухудшение состояния клинического статуса по выделительной системе. Следовательно, проведение плазмафереза ухудшило у большинства детей состояние всех исследуемых физиологических систем.

Рассматривая длительность декомпенсации состояния основных 6 физиологических систем, отмечено, что очень тяжелое состояние больного (оцененное по шкале НейСВ в 40 и более баллов) наблюдалось у пациентов II группы, которым проводили плазмаферез - в течение 4,3 дней (в среднем).

У остальных пациентов этой группы, которые не получали плазмаферез, длительность декомпенсации состояния основных 6 физиологических систем составила 7,9 дней. Сравнивая цифры длительности синдромов органной дисфункции, необходимо отметить, что без плазмафереза новорожденные дети с нестабильным гомеостазом жили почти в 2 раза дольше, чем при проведении плазмафереза.

Три ребенка из 11 новорожденных, получивших плазмаферез, умерли в день проведения плазмафереза:

ФИО, №	Суммарный ИП
Ш., д, № истории болезни 5411.	40
С., м, № истории болезни 3066 .	50
С., д, № истории болезни 1999.	58

Вероятно, отсутствие эффекта объясняется тем, что сеанс плазмафереза применяется детям в критическом состоянии, у которых развивается последняя стадия ПОН – фаза вторичной агрессии, предельно выраженной органной дисфункции и стабильного гиперметаболизма [37,107,132]. В эту фазу происходят существенные изменения в общем пуле свободных аминокислот плазмы; резко возрастают явления катаболизма, наблюдаются функциональные нарушения в жизненно важных органах, расстройства кислородного транспорта. И операция плазмафереза в этих условиях не только не способствует улучшению состояния, но и вызывает углубление катаболизма, потенцирует переход функциональных нарушений в морфологические.

Приведем 2 клинических случая, иллюстрирующих выводы:

1. А. (мальчик), доношенный, № истории болезни 4819.

Поступил в РКЦН ОДКБ № 1 на 5 сутки жизни с диагнозом - Кровоизлияние в мозг. Вторичная асфиксия тяжелой степени. ВУИ. Врожденный везикулостуллез. СЗРП II степени по гипотрофическому типу. На 4 сутки пребывания в стационаре поставлен диагноз – Пупочный сепсис. Септикопиемия. Правосторонняя нижнедолевая пневмония. Энтероколит. Гепатит реактивный. Острый пиелонефрит. ППЦНС тяжелое течение. Отек мозга.

На 13 сутки жизни была сделана операция частичного обменного плазмафереза. В день проведения плазмафереза суммарный ИП - 33 балла, концентрация НиСМВ составляла 1,9-1,6 у.е. На следующий после проведения плазмафереза день, суммарный ИП снизился на 4 единицы и составил 29 баллов. Концентрация НиСМВ стала равна 0,738/0,815 (по сравнению с исходной снизилась в 2 раза).

После операции частичного обменного плазмафереза состояние ребенка постепенно улучшалось и на 28 сутки жизни он был переведен в грудное отделение для дальнейшего лечения при суммарном ИП – 27 баллов и концентрации НиСМВ – 0,320-0,260у.е.

2. М. (мальчик), доношенный, № истории болезни 3691.

Поступил в РАО ОДКБ № 1 на 3 сутки жизни с диагнозом – Аспирационный синдром. ВУИ.

На 7 сутки жизни был проведен сеанс частичного обменного плазмафереза из расчета $\frac{1}{2}$ ОЦК. Плазмозамещение проходило СЗП, альбумином и кристаллоидами в объеме нормоволемии. Суммарный ИП на день плазмафереза был равен 39 баллам. Концентрация НиСМВ = 1,483/1,171. На следующий после проведения плазмафереза день, суммарный ИП резко повысился на 6 баллов и составил 45 баллов. Концентрация НиСМВ практически не изменилась и была равна 1,312-1,170 у.е. К вечеру следующего после плазмафереза дня (т.е. на 8 сутки жизни), ребенок умирает.

Патологоанатомический диагноз:

Сепсис. 2-х сторонняя фибринозно-некротическая пневмония. Эмпиема плевры справа. Пиемические очаги на серозных оболочках печени, селезенки, кишечника. Интерстициальный гепатит. Панкреатит. Пиелонефрит. Энтероколит продуктивный. Геморрагический синдром. Диапедезные кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, паренхиму сердца.

РЕЗЮМЕ

Анализ проведения плазмафереза новорожденным детям на основе предложенной оценочной шкалы (НейСВ) показал эффективность применения плазмафереза новорожденным, у которых ИП не превышал 36 баллов. Напротив, использование плазмафереза детям, имеющим ИП > 40 баллов, не приводит к улучшению состояния, и более того, усугубляет дестабилизацию гомеостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Основной причиной тяжелого течения и гибели новорожденных с сепсисом, тяжелой родовой травмой, в послеоперационном периоде и др., является развитие синдрома полиорганной недостаточности. СПОН является наиболее тяжелой степенью реакции генерализованного воспалительного ответа на повреждающий (этиологический) фактор.

Основной целью работы явилось изучение анамнеза, клинико-лабораторного течения, структуры и этапов формирования органной дисфункции, усовершенствование диагностики факторов риска, критериев оценки тяжести состояния, прогноза и терапии полиорганной недостаточности у новорожденных детей.

Для решения поставленных в работе задач были проведены исследования клинико-лабораторных параметров 116 новорожденных детей, у которых течение основного заболевания (инфекционного и неинфекционного) осложнилось развитием ПОН.

Все дети находились на лечении в отделениях для новорожденных детей ОДКБ №1 г.Екатеринбурга: Реанимационно-консультативный центр новорожденных, Реанимационно-анестезиологическое отделение, Отделение патологии новорожденных, Отделение хирургии новорожденных - с 1994г. по 1998г. Новорожденные дети поступали в вышеуказанные отделения на 1-10 сутки жизни из родильных домов Свердловской области и г. Екатеринбург.

В зависимости от исхода ПОН больные были разделены на 2 клинические группы:

I - группа - выздоровевшие больные, перенесшие ПОН (n = 63),

II - группа - больные, погибшие вследствие прогрессирования поздних стадий ПОН (n = 53).

Особенностью рассматриваемых групп является сочетание инфекционных и неинфекционных заболеваний, конкурирующих за тяжесть патологического процесса.

Неинфекционные заболевания (ППЦНС) в I группе детей в 29,6% случаев сочетались с генерализованным течением инфекционных заболеваний и выступали как конкурирующие диагнозы за тяжесть состояния. Локальные инфекционные заболевания, как сопутствующие диагнозы, отмечались в 70,4% случаев.

Во II группе детей неинфекционные заболевания (кровоизлияние в мозг, пороки развития, болезнь гиалиновых мембран) сочетались с генерализованными инфекционными заболеваниями в 74,5% случаев. Инфекционные заболевания (сепсис, ВУИ) у новорожденных как I, так и II группы в 100% случаев сочетались с неинфекционными заболеваниями, конкурируя за тяжесть состояния. Сопутствующие диагнозы и их сочетания были однотипными как для новорожденных I, так и II группы.

Эпидемиологическое исследование этиологии сепсиса показало, что в большем проценте случаев он был внутрибольничным. Доминирующей флорой, обнаруженной при посеве крови, является стафилококк (виды *aureus*, *epidermidis*), грам " - " палочки (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus*) и грибы (рода *Candida*) (соответственно 46,8% и 24,6% в I и II группе).

Анализируя экстрагенитальную патологию, акушерско-гинекологический и интранатальный анамнез (всего 39 характеристик), необходимо подчеркнуть отсутствие здоровых женщин и физиологического течения беременности и родов в исследуемых группах.

Новорожденные имеют особый исходный фон: у матерей этих детей отмечается большой процент наличия гестозов средней и тяжелой степени, сочетающихся, как правило, с экстрагенитальной патологией, СЗРП, ФПН, рождением недоношенных детей.

Проведенное статистическое исследование не выявило значимых различий при анализе большинства анамнестических факторов. Такие показатели, как наличие 2-х и более выкидышей, угроза прерывания настоящей беременности, оперативный способ ведения родов, развитие во время родов частичной отслойки нормально расположенной плаценты, характер околоплодных вод - были сопоставимы в сравниваемых группах. Однако три и более медицинских абортов в течение предыдущих беременностей, сочетания экстрагенитальной патологии, многократное обвитие пуповины, длительность безводного периода >48 часов и общее состояние ребенка к концу 1 часа жизни - значимо отличались в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Вовлечение в СПОН физиологических систем протекает однотипно при различных основных нозологических диагнозах. Этот вывод подтверждает данные Гологорского В.А. о полиэтиологичности СПОН и однотипности ответа на разные виды экзо- и эндопатогена.

У новорожденных наиболее часто вовлекаемыми в процесс системами были физиологические системы, первыми реагирующие на

любое экстремальное воздействие (гипоксия, родовая травма, инфекция): ЦНС, РС и ЖКТ, что является подтверждением тезиса Рябова Г.А., о том, что эндотоксинемия, экстремальная гипоксия, гиперметаболизм лежат в основе патогенеза ПОН.

Выявлено, что присоединение ССН и ОПН достоверно влияет на тяжесть состояния больного и прогноз заболевания.

Созданная оригинальная шкала для оценки тяжести состояния новорожденного - нейросомато-вегетативный "портрет" (НейСВ) включает анализ клинических, лабораторных данных и терапии для 6 основных физиологических систем жизнеобеспечения. Используя рекомендации Чаленко В.В. (1996г) и Сизова Д.Н. (1996г), нами проведена адаптация их выводов в оценке выраженности органной дисфункции, применительно к новорожденным детям. Степень поражения систем оценивалась от компенсированного состояния до полной несостоятельности. На основе комплексного подхода к каждой системе, определён ИП по основным физиологическим системам и рассмотрено течение СПОН в группе выживших и умерших детей.

Анализ течения СПОН у детей I группы показал, что ИП основных физиологических систем на первой неделе болезни свидетельствовали о состоянии декомпенсации этих систем, за исключением системы детоксикации, которая находилась в рамках субкомпенсации в течение всего исследуемого времени (8 недель). Дальнейшее течение заболевания благоприятно, характеризуется неуклонным снижением ИП. Компенсированное состояние всех основных систем жизнеобеспечения наступает к 6-8 неделе болезни.

Отмечено, что ИП для всех систем в группе умерших младенцев был достоверно выше, чем в группе выживших.

В динамике течения основного заболевания ИП физиологических систем у детей II группы ундулировал, не достигая границы компенсированного состояния систем. Особенно большая разница ИП между I и II группой регистрировалась при оценке ССС и системы экскреции. Последние две системы показали свою достоверность для разделения больных по исходу заболевания уже на I неделе болезни.

Процесс танатогенеза детей II группы происходил на фоне полной несостоятельности НС, РС, и ЖКТ. Необходимо отметить, что у детей I группы вышеуказанные системы, имели обратную направленность в течение патологического процесса - к моменту выписки из стационара они были полностью компенсированы.

Эффективность диагностических технологий объективизирована на основании:

- ИП физиологических систем в отдельности и в сумме в I и II группе детей по неделям болезни. На первой неделе болезни все ИП, за исключением ИП печени, были достоверно различимы, с высокой степенью достоверности: $p < 0,001$ для ИП РС, ИП ССС, почек и суммарного ИП; и с $p < 0,05$ для ИП НС и ИП ЖКТ. ИП печени становится достоверным для двух сравниваемых групп только к 4-й неделе болезни ребенка ($p < 0,05$).

Динамический анализ суммарного ИП в сравниваемых группах показал, что уровень ИП 35-40 баллов является прогностическим для разделения новорожденных по исходу заболевания на 3 сутки жизни. Аналогично были определены пороговые прогностические уровни летальности для всех 6 основных физиологических систем на 3 и 7 сутки жизни.

Проведенные исследования позволили проанализировать динамику рутинных лабораторных данных в I и II группе детей по неделям болезни и определить их статистическую достоверность. Достоверно значимые различия на 1-ой неделе заболевания имели такие лабораторные показатели, как концентрация общего белка и общего билирубина ($p < 0,05$). На 2-ой неделе болезни, сравниваемые группы становятся достоверно различимыми по уровню аминотрансфераз, концентрации сахара крови, мочевины и характеристикам ОАМ ($p < 0,05$). На 3-й неделе болезни к этим показателям присоединяется Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) ($p < 0,05$). Не достигают уровня достоверности различий только 2 показателя: количество лейкоцитов и концентрация прямого билирубина.

Показатели эндотоксикограммы также имели достоверные отличия в сравниваемых группах:

на 1-ой неделе: этаноловый тест ($p < 0,05$);

на 2-ой неделе: тромбоциты, показатель преломления плазмы, показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза, антипротеазная активность плазмы, НиСМВ при 2-х длинах волн ($p < 0,05$);

на 3-й неделе: показатель преломления плазмы, показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза, антипротеазная активность плазмы, НиСМВ при 2-х длинах волн, общая концентрация альбумина ($p < 0,05$);

на 4-й неделе: показатель преломления плазмы, показатель преломления плазмы с ингибитором протеолиза, НиСМВ при 2-х длинах волн, общая концентрация альбумина, эффективная концентрация альбумина ($p < 0,05$);

на 5-й неделе: НиСМВ при 2 длинах волн, общая концентрация альбумина, этаноловый тест, протаминсульфатный тест ($p < 0.05$).

Проведенное нами описание течения СПОН в I и II группе детей было статистически достоверным и позволило разделить новорожденных по исходу заболевания: по ИП физиологических систем, лабораторным показателям, данным эндотоксикограммы уже к концу 1 недели заболевания.

На основании исследования достоверности анамнестических, клинико-лабораторных и терапевтических признаков, используя пакет «Квазар», был сделан анализ информативности признаков 2-мя методами на 6-е и 13-е сутки заболевания для 88 и 108 детей соответственно. Оба математические метода выделили наиболее информативные 10, 5 и даже 3 признака из общего массива признаков (50 характеристик).

Следует подчеркнуть высокую информативность интегральных показателей, особенно ИП ССС, ИП РС, ИП почек, суммарный ИП, которые занимали ведущие ранговые места в таблице информативности признаков.

Определение тяжести состояния больных и клинических исходов только по лабораторным данным (с учетом степени недоношенности) проводилась также на 6-е и 13-е сутки заболевания. Процент правильного распознавания исходов заболевания по 10-и, и даже по 5-и признакам, был равен 100%. Сокращение признаков до 3-х (степень недоношенности, общий белок и общий билирубин) уменьшает точность прогноза до 93% (на 13-е сутки жизни).

На основании рутинных лабораторных данных и оригинальных характеристик (эндотоксикограмма) методом пошагового регрессионного анализа была получена математическая модель, позволяющая с высокой точностью определить ИП состояния систем жизнеобеспечения новорожденного, прогнозировать клинические исходы, что послужило объективным критерием для назначения патогенетически обоснованной терапии.

Клинические наблюдения новорожденных показали высокую информативность математической модели для определения тяжести синдромов органной дисфункции и прогноза исхода заболевания.

Предложенная технология оценки тяжести состояния позволила провести анализ плазмафереза, как одного из методов антимедиаторной терапии.

По анамнестическим данным, гестационному сроку, массоростовым показателям, базисной интенсивной терапии дети из I (выжившие) и II (умершие) групп новорожденных, получившие

плазмаферез, были сопоставимы. Из I группы детей плазмаферез проводился 24-м детям: 19-и новорожденным – однократно, а 5-и новорожденным – двукратно. У детей II группы плазмаферез проводили 11-и детям: однократно 8-и детям, 3-м новорожденным – потребовались повторные сеансы плазмафереза.

Определяли суммарный ИП:

1. утром, в день проведения плазмафереза,
2. на следующие сутки после плазмафереза.

В I группе детей исходное значение суммарного ИП находилось в диапазоне 30-36 баллов. На следующий после плазмафереза день состояние у большинства больных улучшалось, ИП снижался в среднем на 1,85 балла после одного сеанса плазмафереза и на 2,5 балла (в среднем) после 2-х сеансов плазмафереза. При этом среднее значение ССА повысилось - с 49,7% до 52,6% а средняя концентрация НиСМВ значительно снизилась - с 0,54 у.е. до 0,37 у.е. В одном случае не было достигнуто улучшения в клиническом статусе больного после проведенного сеанса плазмафереза.

У II группы детей исходное значение суммарного ИП было существенно выше, чем в I группе и находилось в диапазоне 40-60 баллов. На следующий после плазмафереза день состояние у большинства больных ухудшалось, ИП повышался в среднем на 1,5 балла (в отдельных случаях существенно, на 10,5 баллов). При этом значение ССА (в среднем) оставалось прежним, а в ряде случаев прогрессивно снижалось - до 43,3% и ниже. Концентрация НиСМВ оставалась высокой: 1,08-1,91 у.е. Три из 11 новорожденных, получивших плазмаферез, умерли в день проведения плазмафереза.

135. Pine R., Wertz M. et al. Determinants of organ malfunction of death in patients with intraabdominal sepsis. // Arch. Surg., 1983, v. 118, Feb., # 2, p. 242-249.
136. Parker M.M. Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock. // New Horis. Sci. and Prac. Acute Med.-1998- Vol.6.- P.130-138.
137. Souba W.W. Cytokine control of nutrition and metabolism in critical illness. // Curr. – Probl. – Surg., 1994; 31: 577-643.
138. Sweet S., Glenney C., Fitzgibbons J. et al. Synergistic effect of acute renal failure and respiratory failure in the surgical. // Am. Surg., 1981, v. 141, Apr., p. 492-496.
139. Tobias P.S., McAdam K.P., Solday K. Control of Linopolysaccharide – High Density – Lipoprotein Interaction by Acute – Phase Reactant in Human Serum. // Infect. Immunol., 1985, v. 50, p. 73-76.
140. Tracey K., Ceranu A. Cytokines and Metabolism. New York, 1990.
141. Van Way C., Monaghan T., Jones T. Elevated pulmonary vascular resistance in patients dying from multiple organ failure. // Am. Surg., 1985, v. 51, Aug., # 8, p. 477-479.
142. Vlessis A., Bartos D., Muller P. Role of reactive O₂ in phagocyteinduced hypermetabolism and pulmonary injure. // J – Appl – Physiol, 1995, v. 78, # 1, p. 112-116.
143. Vincent J.L. Immunonutrition. // Sepsis News – letter, 1995, v. 1, Num. 2: 4-5.
144. Vito L., Dennis R., Weisel R. et al. Sepsis presenting as acute respiratory insufficiency. // Surg. Gynec. Obst., 1974, v. 138, # 6, p. 896-900.
145. Woutors D., Krom R., Stoff M. et al. The use of marlex mesh in patient with generalized peritonitis and multiple organ system failure. // Surg. Gynec. Obst. 1983, v. 156, May, # 5, p. 609-614.
146. Zähringer J., Greif L., Klepzig M. et al. Peripartale Hochdrückkrise und MO-Versagen bei einer 24 jährigen Patientin. // Internist, 1985, v. 26, Mar., # 3, p. 177-180.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1.

Нейросомато-вегетативный портрет новорожденного (Ней С.В.)

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
--	-----------	-----------	-----------	-----------

ЦЕНТРАЛЬНАЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

неврологический статус	периодическое беспокойство, умеренные гипертонусы и гиперрефлексия, оживление рефлексов нов-го, повышение сухожильных рефлексов.	вялость, гипотония, гипорефлексия, смена периодов вялости и беспокойства гиперестезия, судорожная готовность, негрубая очаговая симптоматика.	апатия, адинамия, атония, арефлексия, судороги клонические, клонико-тонические, грубая очаговая симптоматика, псевдобульбарный синдром, патологические знаки, неравномерная реакция зрачков на свет.	атония, адинамия, арефлексия, тонические судороги, судорожный статус, грубая очаговая, симптоматика, бульбарные расстройства, фиксированные расширенные зрачки.
сознание	сохранено	снижено до сопора	кома 1	кома 2,3
НСГ	ПВК 1 ст, гипертензионный с-м, умеренный ПВО (сохраняется 1-2 недели).	негрубая ПВИ, ПВО (сохраняется 3 недели), ПВ-ИВК 2 ст, субкомпенсированный ГГС.	грубая ишемия, ПВЛ, декомпенсированная гидроцефалия неокклюзионного характера, ПВ-ИВК 3ст, признаки вентрикулита, признаки энцефалита, негрубые пороки развития ЦНС.	отек мозга, ПВ-ИВК 4 ст, тампонада желудочков, тотальная лейкомаляция или имбиция мозгового вещества, окклюзия ликворопроводящих путей, грубые пороки развития ЦНС.
ЭЭГ	вариант нормы	признаки морфо-функциональной незрелости.	очаговые изменения судорожного характера или умеренное снижение вольтажа ЭЭГ.	выраженное снижение вольтажа ЭЭГ, генерализованные эпилептические разряды.
противо-судорожная терапия	седатация малыми дозами, через рот.	седатация среднетерапевтическими дозами, внутримышечно, через рот.	противосудорожная терапия, седатация (люминал, реланиум, ГОМК) эффективна.	ГОМК, реланиум, тиопентал натрия, миорелаксанты с противосудорожной целью, постоянно, неэффективны.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

сердечная деятельность	компенсирована ЧСС 115-180 в мин., нормальная частота сердечных сокращений или незначительная тахикардия, сердечные тоны отчетливые, ритмичные.	субкомпенсирована ЧСС 180-200 или 100-120 в мин., умеренная тенденция к брадикардии, тоны сердца приглушены, лабильность ритма умеренная, наличие любой аритмии без недостаточности кровообращения.	декомпенсирована ЧСС 200-225 или 50-100 в мин. серд. тоны глухие, шум, периодическая аритмия с недостаточностью кровообращения.	резкая декомпенсация ЧСС < 50 или > 225 в мин., остановка кровообращения, выраженная глухость сердечных тонов, аритмия, шум.
------------------------	---	---	---	--

проявления сердечной недостаточности	нет	развитие СН 1 ст.	развитие СН 2 ст.	развитие СН 3 ст.
центральная гемодинамика	пульс на лучевой артерии удовлетворительных характеристик, АД в пределах нормы, соотношение $Ps/AD=N$	пульс на лучевой артерии со сниженными характеристиками. сист. АД: донош < 80 мм рт. ст., недонош < 65 мм рт. ст., АД относительно стабильно	пульс на локтевой артерии сист. АД: донош < 50 мм рт. ст., недонош < 40 мм рт. ст., инотропная поддержка эффективна, АД нестабильно.	PS в подмышечной впадине сист. АД: донош < 40 мм рт. ст., недонош < 25 мм рт. ст., инотропная поддержка неэффективна даже на высоких дозах.
периферическая гемодинамика	гиперемия, с-м "белого пятна" 2-3 сек.	бледность, мраморность, с незначительным акроцианозом, с-м "белого пятна" 3-5 сек	сочетание мраморной бледности с выраженным акроцианозом, пастозность, отеки стоп, кистей, склерема, с-м "белого пятна" > 5 сек.	тотальный цианоз (центральный), гипостази, склерема.
ЭКГ	вариант нормы	диффузные изменения в миокарде, признаки перегрузки правых отделов сердца, негрубые нарушения проводящей системы сердца (блокада ножек пучка Гисса), сегмент ST на изолинии.	выраженные признаки перегрузки камер сердца, выраженная аритмия блокады, очаговые изменения миокарда, ST > 1мм смещен по изолинии.	толерантная к терапии остановка сердца.
мониторинг АД и Ps	нет показаний, АД-норма.	периодически по показаниям - сист АД: дон. < 80 мм рт ст недон. < 65 мм рт ст	показан мониторинг - сист АД: дон. < 50 мм рт ст. недон. < 40 мм рт ст.	показан мониторинг - сист АД: дон. < 40 мм рт ст. недон. < 25 мм рт ст.
ЭхоКГ	вариант нормы, аномальная хорда ЛЖ.	множественные хорды ЛЖ, точечн. ДМЖП, ДМПП, функционирующее овальное окно.	ВПС: гемодинамически значимые пороки: ДМЖП, ДМПП, тетрада Фалло, стеноз легочной артерии, аномалии отхождения сосудов, гемодинамически значимый ОАП.	грубые ВПС: транспозиция магистральных сосудов, 3-х камерное сердце, гипоплазия ЛЖ, пневмоперикард, гидроперикард.
инотропная поддержка	отсутствие потребности в инотропной поддержке.	непостоянная в/в инфузия инотропных препаратов (дофамин 2-3 мкг/кг/мин), применение сердечных метаболитов.	постоянная в/в инфузия инотропных препаратов - дофамин 4-5 мкг/кг/мин-средние дозы, эффективное применение антиаритмиков.	постоянная в/в инфузия высоких доз (> 5 мкг/кг/мин) инотропных препаратов (дофамин, добутрекс), необходимость применения атропина, адреналина (эффект непостоянный).

РЕСПИРАТОРНАЯ СИСТЕМА

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
дыхание (визуально)	40-60 в мин.	учащенное, Поверхностное, 60-70 в мин.	форсированное неритмичное 70-90 в мин.	повторяющиеся апноэ, патологические типы дыхания, > 90 в мин.
биомеханика дыхания	нет нарушений.	раздувание крыльев носа, умеренное западение межреберий.	выраженное западение межреберий, умеренное втяжение грудины и западение эпигастрия, дыхание типа "качелей".	выраженное втяжение грудины и западение эпигастрия.
дыхание (аускультивно)	пузрильное, проводится по всем полям.	ослабленное равномерно, умеренно.	ослаблено значительно, локально.	не проводится.
хрипы	нет	сухие, распространенные, проводные.	влажные, распространенные крепитация, распространенные.	обилие разноколиберн. хрипов.
шунто- диффузионные расстройства	цианоза нет.	периоральный цианоз или акроцианоз.	центральный цианоз, умеренно выраженный.	выраженный центральный цианоз.
мокрота	нет	слизистая, небольшое количество.	слизисто-гнойная, умеренное количество.	гнойная, вязкая, большое количество, легочное кровотечение, розовая жидкая мокрота.
PO ₂ / FiO ₂		дыхательный дискомфорт PO ₂ / FiO ₂ > 250 мм.рт.ст	дыхательная гипоксия PO ₂ / FiO ₂ 100-250 мм рт ст	PO ₂ / FiO ₂ < 100 мм.рт.ст
рентгенография грудной клетки	норма	поствентиляционный трахеобронхит, РДС 1 ст без ИВЛ.	дренированный или ненапряженный пневмоторакс, сегментарная пневмония, РДС 2-3 ст, начинающийся отек легких, бронхо- обструктивный с-м.	эмфизема, напряженный пневмоторакс, тотальная пневмония, с-м "белого легкого", отек легких, с-м "шокового легкого", пневмоперикард, пневмомедиастинум.

КЩС	респираторный субкомпенсированный алкалоз.	респираторный алкалоз, основные показатели КЩС в пределах нормы или не достигают границ, требующих проведения ИВЛ, в том числе при ингаляции O ₂ , независимо от механизмов компенсации.	метаболический субкомпенсированный ацидоз, Ph крови < 7,28, РаО ₂ - 42,0-49,9 мм рт. ст.	метаболический декомпенсированный ацидоз, Ра O ₂ <42мм. рт. ст., рН крови < 7,0 при нормальном РаСО ₂ , или РаСО ₂ >75.0 мм.рт.ст.
O ₂ терапия (маска, воронка, палатка), дополнительная респираторная поддержка	нет потребности в O ₂ , нет показаний.	положительная реакция на дачу O ₂ , вспомогательная ИВЛ, СРАР, СДППД.	ослабленная реакция на дачу O ₂ , ИВЛ.	нет реакции на дачу O ₂ , жесткие параметры ИВЛ, показания к применению ВЧИВЛ, внелегочной гемоксигенации.
мокрота (необходимость в санации)	нет	есть показания.	есть, часто (каждые 1,5-2 ч.), ингаляции, заливки.	часто (каждый час) или ограничение санации.
коррекция нарушений КЩС	нет	эпизодические введения соды, эффективно.	введение соды постоянно, эффективно.	сода постоянно, неэффективно.

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

аппетит (сосание)	сохранен, просыпается к кормлению.	умеренно снижен, устает во время кормления, усваивает кормление через зонд, подсасывает зонд.	выраженное снижение, не сосет, кормится частично от физ. потребности.	отсутствие, не кормится.
состояние ЖКТ моторно-звакуаторная функция	удовлетворительная функция ЖКТ отсутствие пареза кишечника, отсутствие патологического отделяемого по желудочному зонду, остаточный объем желудочного содержимого не более 30% от объема предыдущего кормления, пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, безболезненность, аускультативно	компенсированная недостаточность ЖКТ динамический функциональный дисбаланс моторики кишечника, парез кишечника 1 степени, остаточный объем по желудочному зонду 30-50% от объема предыдущего кормления, пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, безболезненность, аускультативно умеренное снижение	декомпенсированная недостаточность ЖКТ органические изменения, парез кишечника 2 ст. остаточный объем по желудочному зонду превышает объем предыдущего кормления, появление застойного содержимого, патологических примесей по желудочному зонду (геморраж, желчь, зелень, большое количество слизи), пальпация живота:	несостоятельность ЖКТ выраженные органические изменения, парез кишечника 3 степени, большое количество застойного содержимого, желудочно-кишечное кровотечение, признаки перитонита, (блестящая, отечная передняя брюшная стенка, отечность мошонки), пальпация живота: недоступность, напряжение.

	активная перистальтика кишечника.	перистальтики кишечника.	доступность пальпации, мягкий, урчание, умеренная болезненность, аускультативно вялая перистальтика кишечника.	болезненность, аускультативно отсутствие перистальтики кишечника.
диспептические проявления	отсутствие срыгиваний и диареи, характер стула соответствует возрасту ребенка, отсутствие выраженных патологических примесей в стуле.	периодические срыгивания, частота стула до 10 раз в сутки или склонность к запорам, появление патологических примесей в стуле (водянистый, слизь, зелень, непереваренный)	рвота, частота стула 10-15 раз в сутки или отсутствие стула более 2 суток, эффективность стимуляции, наличие патологических примесей в стуле (появление мелены, слизь, зелень в большом количестве).	многократная рвота, частота стула более 15 раз в сутки или отсутствие стула более 3 суток, неэффективность стимуляции, наличие патологических примесей в стуле (мелена, стул без примеси каловых масс)
окружность живота	живот не вздут.	живот поддут плюс 2 см от исходной окружности.	вздутие живота плюс 2-4 см от исходной окружности.	резкое вздутие живота - более 4см от исходной окружности.
показания к оперативным вмешательствам	отсутствие	отсутствие	пограничные показания к плановому операт. вмешательству.	экстренные показания.
копрограмма	стеаторрея 1 крахмал 0 н/жир 1 слизь 0 мышечные волокна 0	стеаторрея 2 крахмал 1-2 н/жир 2 слизь 1-2 мышечные волокна 1-2	стеаторрея 3 крахмал 3 н/жир 3 слизь 3 мышечные волокна 3	стеаторрея 4 крахмал 4 н/жир 4 слизь 4 мышечные волокна 4

УЗИ внутренних органов	норма	небольшое увеличение печени, размеры селезенки в норме, небольшая односторонняя пиелозктазия.	умеренная гепато-спленомегалия, умеренные диффузные изменения в паренхиме печени, почек, двухсторонняя пиелозктазия, негрубые ВПР внутренних органов.	выраженная, прогрессирующая гепатоспленомегалия, грубые диффузные изменения в паренхиме печени, асцит, отек и диффузные изменения паренхимы почек, двусторонний гидронефроз, кальцинаты в паренхиме почек, грубые ВПР внутренних органов.
рентгенография брюшной полости	норма	норма или небольшое вздутие петель кишечника.	перераздутые петли кишечника, чаши Клобера.	свободный воздух, жидкость в брюшной полости, высокая кишечная непроходимость, низкая кишечная непроходимость.
способ кормления	соска	соска, зонд, аппетит сохранен.	зондовое питание.	стационарный открытый зонд.
объем кормления	кормится по физиологической потребности.	кормится частично от физ. потребности.	попытки кормления в объеме < 30% физ. потребности.	отмена кормления.
стимуляция моторно-эвакуаторной функции кишечн.	нет	показания ограничены, периодически клизма, церукал, эффективны в течении 2-3 сут.	клизма, церукал, прозерин, эффективны.	клизма, церукал, прозерин, неэффективны.

СИСТЕМА ЭКСКРЕЦИИ

динамика веса	потеря веса 1,5-4,5% в сутки в течение 2-7 дней или патологическая прибавка массы тела за тот же период на 2-5%.	потеря веса на 4,5-8% в течение 2-7 дней или патологическая прибавка веса на 5-10%.	потеря веса на 8-12% в сутки в течение 2-3-5 дней или патологическая прибавка веса на 10-15%.	потеря веса >12% за сутки в течение 2-3-5 дней или патологическая прибавка веса более чем на 15%.
почасовой диурез	2-4 мл/кг/ч	1-2 мл/кг/ч	менее 1 мл/кг/ч 5-8 мл/кг/ч	0-0,5 мл/кг/ч
суточный диурез	диурез сохранен	олигурия	анурия, эффективность мочегонной терапии, полиурия	стойкая анурия, без эффекта на применение диуретиков > 1 суток
ОАМ	норма	микрогематурия, небольшая лейкоцитурия, цилиндрурия,	лейкоцитурия, протеинурия от 0,3 до 3,0 г/л, умер цилиндрурия, умеренное	макрогематурия, высокая протеинурия > 3,0 г/л, выраженная лейкоцитурия, цилиндрурия,

		микропротеинурия, (постгипоксическая нефропатия), небольшое количество солей.	количество солей.	значительное количество солей.
мочевина (ммоль/л)	норма	кратковременное 7,0-10,0	10,0-19,9	> 20
креатинин	норма	< 0,1 мг/л	< 0,2 мг/л	> 0,2 мг/л
калий	норма	до 6,6 эпизодически.	постоянное повышение 6,6-7,5 ммоль/л.	> 7,5 ммоль/л. или < 3 ммоль/л.
остаточный азот сыворотки				> 1000 мг/л.
стимуляция диуреза	нет	эффективны малые дозы мочегонных препаратов.	кратковременный эффект на высокие дозы моче- гонных препаратов.	нет эффекта на стимуляцию, показания к гемодиализу.

СИСТЕМА ПЕЧЕНИ

кожа	физиологическая окраска или гиперемия.	желтуха 1 степени.	желтуха 2 степени.	желтуха 3 степен.
печень	функциональные изменения, размеры +2см из под края реберной дуги, консистенция эластичная.	функционально- органические изменения, размеры +4см без увеличения селезенки, консистенция умеренно плотная.	печеночная недостаточность 1-2 ст. размеры: прогрессирующая гепатоспленомегалия консистенция плотная гепатоассоциированы геморрагический с-м.	печеночная недостаточность 3 ст. Печеночная кома, размеры: прогрессирующее увеличение печени, выраженная гепатоспленомегалия, кровотечения, вызванные гепатоассоциированной патологией гемостаза.
белок	норма	небольшая гипопротеинемия или небольшая гиперпротеинемия.	гипопротеинемия донош. <45 г/л. недонош. < 33 г/л.	выраженная гипопротеинемия донош. < 35 г/л. недонош. < 30 г/л.

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
--	-----------	-----------	-----------	-----------

сахар крови	норма	эпизодическая гипогликемия	гипогликемия, корректируется введением концентрированной глюкозы или гипергликемия, на фоне введения глюкозы.	выраженная гипергликемия(>11 ммоль/л) или выраженная гипогликемия, плохо поддающаяся коррекции.
билирубин (мкмоль/л)	60-105	доношенные - 105-205 недоношенные - 105-170	доношенные - 205-350 недоношенные - 171-260	доношенные - >351 недоношенные - >261
АЛТ, АСТ	норма	умеренные проявления цитолиза.	увеличение количества ферментов в 2-3-10 раз.	> чем в 10 раз увелич. индикат. ферментов.
ШФ	норма (до 360)	360-500	500-900	> 900
альбумин				< 15 г/л
кожа (показания к фототерапии)	нет	фототерапия, ограничено.	показана фототерапия, ограниченное для ОЗПК эффективно.	показана фототерапия, ОЗПК неэффективно.
печень 1)гелатопротекторы 2)желчегонные 3)мембраностабилизаторы, гормоны	нет показаний	показаны 1,2,3 через рот	показаны 1,2 в/в, 3 в/в, через рот, эффективно.	1 в/в, 3 в/в высокие дозы, неэффективно, использование ксеногепатоцитов.

СИСТЕМА КРОВИ

ОАК Ht, Hb	норма	анемия 1-2 ст.	анемия 3 ст. полицитемия	рецидивирующая анемия 3 ст., сложно поддающаяся коррекции Hb<50г/л.
ЛЛИ	0,5-2,0 y/e	2,1-7,0 y/e	7,1-12,0 y/e	>12,0 y/e
Лейкоциты	4-10x10 ⁹ /л	11-20x10 ⁹ /л	21-30x10 ⁹ /л 3-4x10 ⁹ /л	>30x10 ⁹ /л <3x10 ⁹ /л

СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ
(РАСК)

система РАСК	нет клиники РАСК. показатели плазменных факторов и tr не > 20% от нормы	гипер- или гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома, отклонение параметров на 20-50% от нормы, но без тромботических или гемморагических клинических проявлений.	декомпенсированная недостаточность: отклонения от нормы на > 50% или наличие тромботических или гемморагических проявлений.	Фибриноген < 0,5 г/л, tr < 60 x 10 ⁹ /л или любого показателя гемостазиограммы ниже 20% нормы, наличие коагулопатического кровотечения.
--------------	---	--	---	--

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

Список переменных для "Квазара"

1.	Хроническая ФПН матери
2.	Сроки начала гестоза матери
3.	Сроки развития угрозы невынашивания беременности
4.	Гестационный возраст плода
5.	Длительность безводного периода в родах у матери
6.	Наличие медицинских аборт в анамнезе матери
7.	Наличие выкидышей в анамнезе матери
8.	Обвитие пуповины в родах
9.	Домашние роды
10.	Экспертная оценка эндотоксикограммы
11.	Состояние ребенка к концу 1 часа жизни
12.	Экстрагенитальный синдром матери
13.	Трансфузия СЗП
14.	Трансфузия эритроцитной массы
15.	Трансфузия тромбомассы
16.	Плазмаферез
17.	Введение гепарина
18.	Введение контрикала
19.	Наличие ИВЛ
20.	Введение глюкокортикоидов
21.	Количество лейкоцитов
22.	ИСЛК
23.	Концентрация общего белка
24.	Концентрация сахара крови
25.	Концентрация общего билирубина
26.	Концентрация прямого билирубина
27.	АЛТ
28.	АСТ
29.	Концентрация мочевины
30.	Характеристика ОАМ
31.	Количество тромбоцитов
32.	Концентрация фибриногена
33.	Концентрация белка (гемостаз)
34.	Ортофенантролиновый тест
35.	Показатель преломления плазмы
36.	Показатель преломления плазмы с ингибиторами протеолиза
37.	Антипротеазная активность плазмы
38.	НиСМВ при 254 нм
39.	НиСМВ при 280 нм

40.	Связывающая способность альбумина
41.	Эффективная концентрация альбумина
42.	Общая концентрация альбумина
43.	Степень недоношенности
44.	ИП НС
45.	ИП ССС
46.	ИП ЖКТ
47.	ИП РС
48.	ИП печени
49.	ИП почек
50.	Суммарный ИП