



Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей

Е.Г. Фурман¹, А.В. Николенко¹, Г.В. Кулижников²

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пермь

² ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»; Россия, г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с неблагоприятным исходом у глубоко недоношенных новорожденных.

Дизайн: сравнительное проспективное поперечное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 38 глубоко недоношенных новорожденных детей. Первая группа — 16 детей с экстремально низкой (ЭНМТ), вторая группа — 15 детей с очень низкой массой тела. В третью группу вошли 7 младенцев с ЭНМТ, которые в последующем умерли. На 1-е, 3-и и 7-е сутки жизни у них изучались общеклинические данные, показатели общего и биохимического анализов крови.

Результаты. Обнаружены различия между группами детей по нескольким показателям. В 1-е сутки наблюдалась разница в уровнях гемоглобина ($H = 6,19$, $p = 0,0453$), общего белка ($H = 7,2198$, $p = 0,027$), альбумина ($H = 7,0028$, $p = 0,03$), палочкоядерных нейтрофилов ($H = 9,2091$; $p = 0,01$); на 3-и сутки — в содержании гемоглобина ($H = 6,864$, $p = 0,0323$), гематокрита ($H = 6,4395$, $p = 0,04$) и лактата ($H = 8,1527$, $p = 0,017$) и в количестве эритроцитов ($H = 6,7644$, $p = 0,034$), лейкоцитов ($H = 6,24$, $p = 0,0442$), сегментоядерных нейтрофилов ($H = 6,157$, $p = 0,046$). На 7-е сутки в группах значимо различались количество лейкоцитов ($H = 8,6595$, $p = 0,0132$) и сегментоядерных нейтрофилов ($H = 10,7165$, $p = 0,0047$), уровни общего белка ($H = 8,809$, $p = 0,0122$), креатинина ($H = 8,4861$, $p = 0,0144$) и лактата ($H = 7,6604$, $p = 0,0217$). У младенцев третьей группы с первых суток жизни чаще наблюдались более низкие концентрации гемоглобина, общего белка и альбумина в крови.

Заключение. На фоне тяжелого инфекционного процесса общеклинические и лабораторные показатели воспалительного процесса у глубоко недоношенных детей в критическом состоянии могут оставаться в пределах нормы. Врожденные гипопропротеинемия, гипоальбуминемия и анемия являются наиболее перспективными маркерами неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей с ЭНМТ при рождении.

Ключевые слова: глубоко недоношенные новорожденные, эритроциты, гемоглобин, анемия, гипопропротеинемия.

Вклад авторов: Фурман Е.Г. — разработка гипотезы, дизайна исследования, написание статьи, утверждение рукописи для публикации; Николенко А.В. — разработка схемы анализа летальных случаев, написание статьи; Кулижников Г.В. — отбор пациентов в исследование, интерпретация результатов обследования, создание электронной базы данных и статистическая обработка, написание статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90115.

Для цитирования: Фурман Е.Г., Николенко А.В., Кулижников Г.В. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 10–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-10-15



Clinical and Laboratory Predictors of Unfavourable Outcome in Extremely Premature Infants

E.G. Furman¹, A.V. Nikolenko¹, G.V. Kulizhnikov²

¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Vagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990

² Perm Regional Clinical Hospital; 85 Pushkin Str., Perm, Russian Federation 614990

ABSTRACT

Study Objective: to find out the relation between clinical and laboratory values and unfavourable outcomes in extremely premature infants.

Study Design: prospective comparative cross-sectional study.

Фурман Евгений Григорьевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, проректор по науке, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 7373-9210. <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>. E-mail: furman1@yandex.ru

Николенко Андрей Валентинович — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 5239-1390. <https://orcid.org/0000-0002-1100-1901>. E-mail: avn72@mail.ru

Кулижников Григорий Викторович (автор для переписки) — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей ГБЗ ПК ПМКБ. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85. eLIBRARY.RU SPIN: 8207-2596. <https://orcid.org/0000-0001-7556-6779>. E-mail: kulizhnikov_gr@mail.ru

Materials and Methods. We examined 38 extremely premature infants. First group is 16 infants with extremely low body weight (ELBW); second group is 15 infants with very low body weight. Third group is 7 infants with ELBW who died later on. All infants had their clinical tests, complete and biochemical blood assays on day 1, day 3, and day 7 after birth.

Study Results. Differences were found among infants in a number of parameters. On day 1, differences were recorded in Hb (H = 6.19, p = 0.0453), total protein (H = 7.2198, p = 0.027), albumin (H = 7.0028, p = 0.03), banded neutrophils (H = 9.2091; p = 0.01); on day 3 — in Hb (H = 6.864, p = 0.0323), hematocrit (H = 6.4395, p = 0.04), lactate (H = 8.1527, p = 0.017), RBC (H = 6.7644, p = 0.034), WBC (H = 6.24, p = 0.0442), segmented neutrophils (H = 6.157, p = 0.046). On day 7, there were significant differences in WBC (H = 8.6595, p = 0.0132) and segmented neutrophils (H = 10.7165, p = 0.0047), total protein (H = 8.009, p = 0.0122), creatinine (H = 8.4861, p = 0.0144), and lactate (H = 7.6604, p = 0.0217). Infants in the third group had lower Hb, total protein and albumin levels from the very first days of their life.

Conclusion. Associated with severe infection, clinical and laboratory parameters of an inflammation in extremely premature infants can remain normal. Congenital hypoproteinemia, hypoalbuminemia and anaemia are the most promising predictors of unfavourable outcome in extremely premature infants with ELBW at birth.

Keywords: extremely premature infants, RBC, Hb, anaemia, hypoproteinemia.

Contributions: Furman, E.G. — hypothesis development, study design, text of the article, approval of the manuscript for publication; Nikolenko, A.V. — development of an outline for deaths analysis, text of the article; Kulizhnikov, G.V. — patient selection, results interpretation, electronic database and statistical processing, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The study is sponsored by the Russian Foundation for Basic Research within the scope of scientific project No. 19-315-90115.

For citation: Furman E.G., Nikolenko A.V., Kulizhnikov G.V. Clinical and Laboratory Predictors of Unfavourable Outcome in Extremely Premature Infants. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 10–15. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-10-15

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на быстрый прогресс в данной области медицины, до сих пор сохраняется потребность в ранней верификации развития критического состояния у глубоко недоношенных детей. В научных работах продолжается поиск новых инфекционно-воспалительных маркеров, которые могли бы позволить своевременно определять тяжесть состояния и выявлять развитие полиорганной недостаточности у недоношенных новорожденных детей [1]. Однако исследований, изучающих инфекционно-воспалительные маркеры у глубоко недоношенных детей, крайне мало.

Принято считать, что глубоко недоношенные дети — те, у которых масса тела при рождении менее 1500 г [2]. Процесс лечения глубоко недоношенных детей значительно осложняется тем, что у них очень быстро развивается недостаточность систем организма в ответ на инфекционно-воспалительный процесс. Полиорганная недостаточность обусловлена значительной морфологической незрелостью органов. В частности, у глубоко недоношенных детей при рождении наблюдается выраженная незрелость легких, обусловленная дефицитом сурфактанта, в связи с чем возникает диффузное ателектазирование легких, нарушается кровоснабжение легочных структур, нарастает гипоксия тканей, происходит экссудация белка в интерстициальную легочную ткань, в результате чего развивается вентиляционно-перфузионная недостаточность, которая активирует другие патологические процессы [3].

Вследствие выраженной морфофункциональной незрелости всех органов глубоко недоношенные дети плохо адаптируются к внеутробному существованию, чем и обусловлено частое и быстрое развитие у них критических состояний. В научных работах описана прямая связь неблагоприятных исходов у глубоко недоношенных детей с критическими состояниями раннего неонатального периода [4].

Следует обратить внимание на то, что в настоящее время не предложен универсальный комплекс маркеров, позволяющих своевременно диагностировать развитие критических состояний, а следовательно, и предотвращать неблагоприятные исходы на ранних стадиях патологического процесса у глубоко недоношенных детей.

Цель исследования: выявить взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с неблагоприятным исходом у глубоко недоношенных новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С письменного согласия родителей (законных представителей) в исследовании участвовали 38 глубоко недоношенных новорожденных детей. Исследование проводилось на базе Пермской краевой клинической больницы в перинатальном центре, в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей. Все дети поступили с диагнозом респираторного дистресс-синдрома.

Критерии включения в исследование:

- 1) инфекционно-воспалительный процесс;
- 2) экстремально низкая (ЭНМТ) и очень низкая масса тела (ОНМТ) при рождении.

Критерии исключения:

- 1) задержка внутриутробного развития тяжелой степени;
- 2) внутрижелудочковые кровоизлияния III степени;
- 3) гемолитическая болезнь новорожденных;
- 4) критические врожденные пороки сердца: врожденные пороки сердца, сопровождающиеся развитием критического состояния, которое требует экстренной медицинской помощи (оперативного лечения или введения простагландинов), при отсутствии необходимой помощи ребенок гибнет в первые недели жизни [5];
- 5) очевидные хромосомные аномалии;
- 6) синдром аспирации мекония.

Пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 16 детей с ЭНМТ, во вторую — 15 детей с ОНМТ, а в третью группу — 7 новорожденных, которые в последующем умерли. Необходимо отметить, что все умершие дети были с ЭНМТ, а непосредственной причиной смерти стала врожденная пневмония.

Данные, полученные при сравнении срока гестации и массы тела детей при рождении, представлены в *таблице 1*.

В исследовании учитывались данные анамнеза: срок гестации, масса тела при рождении, данные шкалы Апгар, оценка по шкале Сильвермана, потребность в введении сурфактантов.

В 1-е, 3-и и 7-е сутки жизни у детей фиксировались потребность в инотропной поддержке, в инвазивной и неинвазивной вентиляции, тяжесть состояния по шкале Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD). Проводили общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, эозинофилы, миелоциты; юные, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, тромбоциты, индекс

Сроки гестации и масса при рождении исследуемых детей, Me (xJ–xK)
(95%-ный доверительный интервал)

Gestational age and birth weight of study infants, Me (xJ–xK) (95% confidence interval)

Показатели / Parameter	Первая группа / Group 1	Вторая группа / Group 2	Третья группа / Group 3	H	P
Срок гестации, недели / Gestational age, weeks	26 (26–27)	28 (27–30)*	25 (24–27)**	16,98	0,0002
Масса при рождении, г / Birth weight, g	920 (800–990)	1280 (1150–1400)	790 (650–990)**	27,66	0,000

Примечания.

- Здесь и далее отмеченные в таблицах значения P приведены для различий между всеми тремя группами.
- Здесь и далее в таблицах: (*) — отличия от первой группы статистически значимы по U-критерию Манна — Уитни ($p < 0,05$); (**) — отличия от второй группы статистически значимы по U-критерию Манна — Уитни ($p < 0,05$).

Notes.

- P values in tables are given for differences between all three groups.
- In tables: (*) — statistically significant difference vs. group I (Mann-Whitney U-test) ($p < 0.05$); (**) statistically significant difference vs. group II (Mann-Whitney U-test) ($p < 0.05$).

ядерного сдвига нейтрофилов). Измеряли также биохимические показатели крови (уровни общего белка и альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы, СРБ, калия, натрия, кальция, лактата; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной формуле Шварца: $СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = 0,33 \times \text{рост} (см)/\text{креатинин сыворотки} (мг\%) [6]$).

Амплитуду колебаний кожной температуры в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах регуляции микроциркуляции определяли методом вейвлет-анализа в условиях тепловой пробы.

В связи с высоким риском развития анемии биохимическое исследование крови проводилось только в 1-е и 7-е сутки жизни, однако содержание лактата измеряли на 1-е, 3-и и 7-е сутки при исследовании кислотно-щелочного равновесия организма.

Для изучения дисфункции микрососудов применялся метод, основанный на вейвлет-анализе низкоамплитудных изменений температуры кожи вследствие изменения тонуса микрососудов кожи. С этой целью использовался прибор «Микротест» (РУ № ФСР 2012/14175). С помощью указанной методики можно изучить интенсивность кровотока микрососудов кожи по амплитудам колебания кожной температуры ($\times 103$, °C).

Благодаря частотному анализу полученные результаты делятся на следующие диапазоны колебаний: эндотелиальный (0,0095–0,02 Гц), нейрогенный (0,021–0,05 Гц) и миогенный (0,051–0,14 Гц).

Данное сравнительное проспективное поперечное исследование согласовано с этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи встроенного пакета анализа программы Excel 2016 MSO, авторского пакета прикладных электронных таблиц Stat 2015 (Шелудько В.С., 2001–2016). Отдельные расчеты проводились в программе MedCalc 15.8 Portable [7].

Для анализа количественных признаков при отклонении от нормального распределения применялись медиана (Me) и квартили (Q1, Q3). При оценке статистической значимости различий (p) в условиях отсутствия нормального распределения для проверки равенства медиан нескольких выборок использовались H-критерий Краскела — Уоллиса (H), U-критерий Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении показателей красной крови в общем анализе крови (табл. 2) выявлено, что пациенты третьей группы значимо отличались от участников первой и второй групп по уровням гемоглобина на 1-е и 3-и сутки и по количеству эритроцитов на 3-и сутки, однако к 7-м суткам показатели красной крови статистических различий не имели.

У детей с последующим летальным исходом наблюдались более низкие показатели гемоглобина в 1-е (H = 6,1908; $p = 0,0453$) в 3-и (H = 6,864; $p = 0,0323$) сутки жизни (для отличия

Сравнительный анализ показателей красной крови в исследуемых группах, Me (xJ–xK)
(95%-ный доверительный интервал)

RBC comparison in test groups, Me (xJ–xK) (95% confidence interval)

Показатели / Parameter	Первая группа / Group 1	Вторая группа / Group 2	Третья группа / Group 3	H	P
Количество эритроцитов на 3-и сутки, $10^{12}/л$ / RBC on day 3, $10^{12}/L$	4,61 (4,00–4,87)	4,68 (4,01–5,11)	3,70 (1,62–5,06)*, **	6,7644	0,0340
Уровень гемоглобина в 1-е сутки, г/л / Hb on day 1, g/L	151,5 (144–160)	159 (142–173)	138 (93–152)*, **	6,1908	0,0453
Уровень гемоглобина на 3-и сутки, г/л / Hb on day 3, g/L	160 (154–179)	177 (147–194)	134 (59–174)*, **	6,8640	0,0323
Гематокрит на 3-и сутки / Hematocrit on day 3, %	49,45 (47,8–52,1)	52,3 (45,5–58,7)	41,2 (18,9–52,5)*, **	6,4395	0,04

от первой группы $U = 24,5$; $p = 0,0353$ и $U = 26,0$; $p = 0,04502$ соответственно; для отличия от второй группы $U = 20,5$; $p = 0,0241$ и $U = 16,0$; $p = 0,0101$). На 3-и сутки жизни в третьей группе отмечены наиболее низкие количество эритроцитов в крови ($N = 6,7644$; $p = 0,034$) (для отличия от первой группы $U = 22,0$; $p = 0,0231$; для отличия от второй $U = 18,5$; $p = 0,0165$), а также гематокрит ($N = 6,4395$; $p = 0,04$) (для отличия от первой группы $U = 25,5$; $p = 0,0416$; для отличия от второй $U = 19,5$; $p = 0,0200$).

По показателям красной крови первая и вторая группа значимо не различались.

При сравнении количества лейкоцитов обнаружены различия между группами на 3-и ($N = 6,24$; $p = 0,0442$) и 7-е ($N = 8,6595$; $p = 0,0132$) сутки жизни (табл. 3), а в 1-е сутки полученные значения значимо не различались. В первой группе на 3-и сутки жизни отмечался более выраженный лейкоцитоз, чем во второй ($U = 59,0$; $p = 0,0158$), у детей с летальным исходом значимого отличия от первой и второй групп не было.

На 7-е сутки наибольшее количество лейкоцитов было в третьей группе. При попарном сравнении различались показатели лейкоцитов в первой и второй ($U = 68,5$; $p = 0,0418$), во второй и третьей группах ($U = 6$; $p = 0,006$).

В 1-е сутки участники исследуемых групп различались по количеству палочкоядерных нейтрофилов ($N = 9,2091$;

$p = 0,01$), однако при парном сравнении существенные различия зафиксированы между первой и второй ($U = 57,5$; $p = 0,0135$), второй и третьей ($U = 2,65$; $p = 0,015$) группами, а сравнение первой и третьей групп значимой разницы не выявило ($U = 42$; $p = 0,35$).

На 3-и сутки группы отличались друг от друга и по количеству сегментоядерных нейтрофилов ($N = 6,157$, $p = 0,046$). При этом попарное сравнение с помощью U-критерия Манна — Уитни показало значимое отличие первой группы от третьей ($U = 19,5$; $p = 0,0147$) и второй от третьей ($U = 24,5$; $p = 0,0148$).

На 7-е сутки найдены значительные различия между группами по числу сегментоядерных нейтрофилов ($N = 10,7165$; $p = 0,0047$) и лимфоцитов ($N = 14,3816$; $p = 0,0008$). Первая и вторая группы, вторая и третья группы значимо отличались по количеству сегментоядерных нейтрофилов ($U = 60$; $p = 0,0177$ и $U = 5,5$; $p = 0,0052$) и лимфоцитов ($U = 46$; $p = 0,0034$ и $U = 4$; $p = 0,0035$), а между первой и третьей группами существенной была только разница в числе лимфоцитов ($U = 15,5$; $p = 0,0431$).

Среди биохимических показателей статистически значимые различия между группами обнаружены в содержании общего белка, креатинина, лактата (табл. 4). В 1-е сутки в сравниваемых группах наблюдалось отличие по уровням общего белка ($N = 7,2198$, $p = 0,0271$) и альбумина ($N = 7,0028$,

Таблица 3 / Table 3

Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула в исследуемых группах, Me (xJ-xK) (95%-ный доверительный интервал)
WBC count and differential panel in test groups, Me (xJ-xK) (95% confidence interval)

Показатели / Parameter	Первая группа / Group 1	Вторая группа / Group 2	Третья группа / Group 3	N	P
Количество лейкоцитов на 3-и сутки, $\times 10^9/\text{л}$ / WBC on day 3, $\times 10^9/\text{L}$	38,05 (15,9–45,0)	13,8 (11,6–26,3)*	19 (12,7–115,9)	6,2401	0,0442
Количество лейкоцитов на 7-е сутки, $\times 10^9/\text{л}$ / WBC on day 7, $\times 10^9/\text{L}$	21,5 (12,9–24,4)	12,5 (9,9–19,3)*	25,8 (18,7–67,4)**	8,6595	0,0132
Количество палочкоядерных нейтрофилов в 1-е сутки / Banded neutrophils on day 1, %	7,5 (2–12)	2 (1–6)*	6 (3–22)**	9,2091	0,01
Количество сегментоядерных нейтрофилов на 3-и сутки / Segmented neutrophils on day 3, %	57 (44–65)	52 (38–64)	35 (27–54)*, **	6,1571	0,0460
Количество сегментоядерных нейтрофилов на 7-е сутки / Segmented neutrophils on day 7, %	45,5 (38–56)	26 (21–41)*	60 (41–80)**	10,7165	0,0047
Количество лимфоцитов на 7-е сутки / Lymphocytes on day 7, %	32,5 (25–40)	50 (34–55)*	14 (9–40)*, **	14,3816	0,0008

Таблица 4 / Table 4

Биохимические показатели в исследуемых группах, Me (xJ-xK) (95%-ный доверительный интервал)
Biochemical values in test groups, Me (xJ-xK) (95% confidence interval)

Показатели / Parameter	Первая группа / Group 1	Вторая группа / Group 2	Третья группа / Group 3	N	P
Общий белок в 1-е сутки, г/л / Total protein on day 1, g/L	34,5 (34–38)	37 (36–38)	33 (22–36)*, **	7,2198	0,0271
Альбумин в 1-е сутки, г/л / Albumin on day 1, g/L	26 (24,5–28)	28 (26–30)	23,9 (15–26,5)**	7,0028	0,0302
Общий белок на 7-е сутки, г/л / Total protein on day 7, g/L	41 (39–43)	44 (40–48)*	33 (31–41)*, **	8,8089	0,0122
Креатинин на 7-е сутки, мкмоль/л / Creatinine on day 7, $\mu\text{mol/L}$	38 (32–57)	60 (36–67)	14 (6,1–19)**	8,4861	0,0144
Лактат на 3-и сутки, мкмоль/л / Lactate on day 3, $\mu\text{mol/L}$	0,55 (0,42–1,58)	0,98 (0,56–1,36)*	2,17 (1,25–5,08)**	8,1527	0,017
Лактат на 7-е сутки, мкмоль/л / Lactate on day 7, $\mu\text{mol/L}$	0,54 (0,20–2,24)	0,90 (0,64–1,24)	1,32 (1,02–3,97)*, **	7,6604	0,0217

$p = 0,0302$). У пациентов с летальным исходом эти показатели были самыми низкими. Найдены также значительные различия при попарном сравнении второй и третьей группы ($U = 15,5$; $p = 0,0124$), первой и третьей группы ($U = 23,5$; $p = 0,0299$) по количеству белка в крови.

На 7-е сутки группы различались по содержанию общего белка ($H = 8,809$, $p = 0,0122$) и креатинина ($H = 8,4861$, $p = 0,0144$). При попарном сравнении первая и вторая группы существенно не отличались друг от друга, вторая и третья группы различались по уровню общего белка ($U = 6,5$; $p = 0,0068$) и креатинина ($U = 7,5$; $p = 0,0109$), а первая и третья группы — только по уровню общего белка ($U = 12$; $p = 0,026$).

По количеству лактата значительные различия имели место на 3-и ($H = 8,1527$, $p = 0,017$) и 7-е ($H = 7,6604$, $p = 0,0217$) сутки. Наиболее высокие показатели наблюдались в группе пациентов с летальным исходом. При попарном сравнении статистически значимая разница обнаружена между первой и третьей группой (на 3-и сутки: $U = 2,0$; $p = 0,0118$; на 7-е сутки: $U = 3,0$; $p = 0,0376$) и между второй и третьей (на 3-и сутки: $U = 4$; $p = 0,0192$; на 7-е сутки: $U = 2,0$; $p = 0,0233$). Группы с ОНМТ и ЭНМТ по количеству лактата значимо не отличались.

В ходе анализа общеклинических данных существенные различия зафиксированы только в тяжести состояния по шкале NEOMOD в 1-е ($U = 8,769$; $p = 0,0125$), 3-и ($U = 13,348$; $p = 0,0013$) и 7-е ($U = 13,6425$; $p = 0,0011$) сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-е сутки новорожденные с ЭНМТ, ОНМТ и дети с ЭНМТ, которые впоследствии умерли, существенно не различались по сроку гестации, весу при рождении, данным шкалы Апгар, оценке по шкале Сильвермана, потребности во введении сурфактантов, в инотропной поддержке, в инвазивной и неинвазивной вентиляции. Однако при анализе показателей красной крови в 1-е сутки жизни нами обнаружены более низкие показатели гемоглобина в третьей группе.

У наших пациентов не было тяжелой анемии, требующей проведения гемотрансфузии в 1-е сутки жизни. Но выявлено, что склонность к анемии при рождении может быть рассмотрена как один из прогностических маркеров летальности.

Неонатальная анемия многократно становилась объектом исследования. Известно, что в связи со сниженной продукцией эритропоэтина и быстрым увеличением объема циркулирующей крови на фоне увеличения массы тела и активного роста у глубоко недоношенных детей происходит отставание продукции эритроцитов от нарастающей потребности в них [8]. Вследствие влияния неблагоприятных факторов антенатального периода на плод происходят повреждение эритроцитов с последующим гемолизом и истощение адаптационных резервов организма [9].

Короткое время жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин, повреждение эритроцитов неблагоприятными факторами приводят к развитию анемии [10].

Наблюдаемое нами низкое количество эритроцитов у пациентов с летальным исходом и отсутствие различия между детьми с ЭНМТ и ОНМТ может быть обусловлено истощением адаптационной системы плода под влиянием антенатальных факторов, в частности инфекции. Следовательно, у глубоко недоношенных детей анемия на момент рождения без явных признаков кровопотери может косвенно указывать на тяжесть течения инфекционного процесса.

Дети с летальным исходом статистически значимо отличались от выживших детей с ЭНМТ по количеству лейкоцитов только на 3-и и 7-е сутки. Это позволяет предположить,

что причина летального исхода у детей с ЭНМТ кроется в особенностях системы адаптации и иммунного ответа.

При сравнении числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в общем анализе крови в 1-е сутки жизни нами обнаружено различие только в количестве палочкоядерных нейтрофилов. Палочкоядерных нейтрофилов у детей с ЭНМТ значительно больше, чем у младенцев с ОНМТ при рождении. Вероятнее всего, это стрессовая реакция костного мозга детей с ЭНМТ на преждевременные роды.

На 3-и сутки количество лейкоцитов значимо увеличилось в первой группе (до $38,05 (15,9-45,0) \times 10^9/л$), а у детей третьей группы лейкоцитоз и лейкопения не наблюдались ($19 (12,7-115,9) \times 10^9/л$).

Известно, что иммунный ответ на врожденную инфекцию состоит из двух фаз: SIRS (systemic inflammatory response syndrome — синдром системного воспалительного ответа) и CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome — компенсаторный противовоспалительный ответ). Первая фаза (SIRS) ассоциируется с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов в кровотоке. Вторая фаза (CARS) характеризуется секрецией противовоспалительных цитокинов [11]. Отсутствие выраженных воспалительных изменений в общем анализе крови на 3-и сутки у детей с летальным исходом на фоне нарастающего уровня лактата в крови может быть обусловлено выраженным влиянием CARS.

Выраженность иммуносупрессии при врожденной инфекции в современных работах рассматривается как один из важнейших факторов летальности у новорожденных в ранний неонатальный период [12]. Чрезмерная активация противовоспалительного ответа у детей с врожденной инфекцией является одной из главных причин, приводящих к генерализации инфекции [13]. Нарастание лейкоцитоза и нейтрофилии на 7-е сутки у детей с летальным исходом, возможно, обусловлено прогрессированием инфекционных процессов.

Между исследуемыми группами обнаружена статистически значимая разница в содержании общего белка и альбумина в 1-е сутки жизни. Наиболее низкое количество общего белка ($U = 39$; $p = 0,01$) и альбумина ($U = 41,5$; $p = 0,04$) отмечалось у новорожденных с летальным исходом, что также может свидетельствовать о влиянии неблагоприятных антенатальных факторов на плод.

Прогностическое значение гипопроотеинемии и гипоальбуминемии в 1-е сутки жизни в отношении неблагоприятного исхода неоднократно подтверждалось в современных исследованиях [14–16]. Выявить причину снижения уровня белка в крови проблематично, однако известно, что тяжелая врожденная инфекция приводит к гипопроотеинемии и гипоальбуминемии [17].

Наше исследование подтверждает необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи и влияния концентраций белка и альбумина в плазме крови в 1-е сутки жизни на другие инфекционные показатели у глубоко недоношенных новорожденных.

Значимо более низкое содержание креатинина у детей с ЭНМТ, особенно в группе детей с ЭНМТ с летальным исходом, на 7-е сутки может быть объяснено высокой потребностью и недостаточной дотацией протеина. Необходимо отметить, что все дети получали энтеральное и парентеральное питание согласно принятым действующим протоколам энтерального и парентерального питания в РФ.

В своей работе В.А. Анзоров и С.В. Морякина (2017) обнаружили статистически значимую взаимосвязь низкого уровня креатинина с низкой концентрацией белка в крови [18]. Одной

из возможных причин развития гипопроотеинемии на фоне адекватной дотации белка может стать дисфункция ЖКТ, вследствие которой снижается поступление протеинов из ЖКТ.

Однако увеличение белковой нагрузки способно негативно повлиять на работу незрелых почек [19]. Повреждение и дисфункция почек, сопровождающиеся протеинурией, — частое проявление полиорганной недостаточности вследствие чрезмерной активации SIRS, однако показатели СКФ и электролитов в сравниваемых группах значительно не отличались.

В нашей работе не удалось выявить существенную разницу в регуляции микроциркуляции посредством изучения колебания кожной температуры в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах методом вейвлет-анализа. Возможно, диагностическую ценность данная методика имеет у здоровых и более зрелых детей [20], и это связано с незрелостью системы терморегуляции на всех регуляторных уровнях организма.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schwarz J., Scheckenbach V., Kugel H. et al. Granulocytic myeloid-derived suppressor cells (GR-MDSC) accumulate in cord blood of preterm infants and remain elevated during the neonatal period. *Clin. Experim. Immunol.* 2018; 191(3): 328–37. DOI: 10.1111/cei.13059
- Lakman I.A., Maksimenko Z.V., Shangareeva R.Kh. et al. Statistical models of economic burden: a case study in medicine. *Int. J. Economics, Business Administration.* 2019; 7(2): 63–73. DOI: 10.35808/ijeba/371
- Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Котик И.Е. и др. Клинико-рентгенологические особенности синдрома дыхательных расстройств и пневмоний у глубоко недоношенных детей. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2003; 2(5–6): 16–20. [Volodin N.N., Degtyarev D.N., Kotik I.E. et al. Clinical and x-ray features of respiratory distress syndrome and pneumonias in extremely premature infants. *Gynaecology, Obstetrics and Perinatal Medicine.* 2003; 2(5–6): 16–20. (in Russian)]
- Зайцева М.Л., Узунова А.Н. Особенности изменения основных антропометрических данных у детей, родившихся недоношенными. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2015; 1: 59–66. [Zaitseva M.L., Uzunova A.N. Features of major changes anthropometric data in children born preterm. *Paediatric Bulletin of South Urals.* 2015; 1: 59–66. (in Russian)]
- Миролюбов Л.М. Казанский вариант классификации врожденных пороков сердца Джона Кирклинда. *Медицинский альманах.* 2019; 5–6(61): 87–90. [Mirolyubov L.M. Kazan version of the classification of congenital heart defects of John Kirkland. *Medical Almanac.* 2019; 5–6(61): 87–90. (in Russian)]. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-87-90
- Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А. и др. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными. *Вестник современной клинической медицины.* 2013; 6(2): 79–86. [Daminova M.A., Safina A.I., Satrutdinov M.A. et al. Morphofunctional features urinary tract in children born premature and underweight. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2013; 6(2): 79–86. (in Russian)]
- Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ). *Методические рекомендации.* Пермь; 2016. 80 с. [Sheludko V.S., Devyatkova G.I. Theoretical bases of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of scientific and research materials). *Methodic recommendations.* Perm; 2016. 80 p. (in Russian)]
- Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Демиков В.Г. и др. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8: 2. [Pilipenko Yu.N., Dmitriev A.V., Demikhov V.G. et al. Use of recombinant human erythropoietin in prevention of severe anaemia in premature infants with low and extremely low birth weight. *Current Pediatrics.* 2009; 8: 2. (in Russian)]
- Матейкович П.А. Резистентность и повреждение эритроцитов. *Актуальные проблемы современной науки.* 2016; 9–13.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне тяжелого инфекционного процесса общеклинические и лабораторные маркеры системного воспалительного ответа у глубоко недоношенных детей в критическом состоянии могут оставаться в пределах нормы за счет чрезмерной активации противовоспалительных цитокинов. Врожденные гипопроотеинемия, гипоальбуминемия и анемия являются наиболее перспективными маркерами неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

Гипокреатининемия совместно с гипопроотеинемией может свидетельствовать о белковой недостаточности, вызванной дисфункцией ЖКТ.

Амплитуды изменения кожной температуры в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах регуляции микроциркуляции малоинформативны у глубоко недоношенных детей.

[Mateykovich P.A. Resistance and RBC damage. *Current Problems of Modern Science.* 2016; 9–13. (in Russian)]

- Потапова В.Е., Лысенко И.М. Современное представление об этиологии и патогенезе анемий у недоношенных детей. *Охрана материнства и детства.* 2018; 1(31): 23–30. [Potapova V.E., Lysenko I.M. Modern idea of the etiology and pathogenesis of anemia in preterm children. *Mother and Child Welfare.* 2018; 1(31): 23–30. (in Russian)]
- Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(2): 138–50. DOI: 10.1056/NEJMra021333
- Feng T., Liao X., Yang X. et al. A shift toward inhibitory receptors and impaired effector functions on NK cells contribute to immunosuppression during sepsis. *J. Leukoc. Biol.* 2020; 107(1): 57–67. DOI: 10.1002/JLB.4A0818-313RR
- Khaertynov K.S., Boichuk S.V., Khaiboullina S.F. et al. Comparative assessment of cytokine pattern in early and late onset of neonatal sepsis. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 8601063. DOI: 10.1155/2017/8601063
- Chen S., Wang X.Q., Hu X.Y. et al. Meconium-stained amniotic fluid as a risk factor for necrotizing enterocolitis in very low-birth weight preterm infants: a retrospective cohort study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 1–6. DOI: 10.1080/14767058.2019.1597045
- Bonsante F., Ramful D., Samperiz S. et al. Low plasma protein levels at birth are associated with poor cardiovascular adaptation and serious adverse outcome in infants with gestational age. *Neonatology.* 2017; 112(2): 114–21. DOI: 10.1159/000468916
- Abdelaal M.A., Donia A., Kamel Elsayeh A.A. Correlation between serum albumin levels and neonatal sepsis in preterm infants. *Al-Azhar J. Pediatrics.* 2019; 22(43): 1–20.
- Yang C., Liu Z., Tian M. et al. Relationship between serum albumin levels and infections in newborn late preterm infants. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 92–8. DOI: 10.12659/msm.895435
- Морякина С.В., Анзоров В.А. Уровень общего белка и продуктов его распада в процессе адаптации студенток к учебе. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017; 4–1(58): 6–8. [Morjakina S.V., Anzorov V.A. Total protein level and products of its decomposition in the process of adaptation of students to learning. *Int. Res. J.* 2017; 4–1(58): 6–8. (in Russian)]. DOI: 10.23670/IRJ.2017.58.066
- Чугунова О.Л., Думова С.В., Фоктова А.С. и др. Критерии ранней диагностики острого почечного повреждения у глубоко недоношенных новорожденных и возможности терапевтической коррекции. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015; 94(3): 8–12. [Chugunova O.L., Dumova S.V., Foktova A.S. et al. Criteria for the early diagnosis of acute kidney injury in very preterm infants and therapeutic correction possibilities. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2015; 94(3): 8–12. (in Russian)]
- Фурман Е.Г., Николенко А.В., Кулижников Г.В. Взаимосвязь тяжести состояния глубоко недоношенных новорожденных на третьи сутки жизни с клиническими и лабораторными показателями. *Пермский медицинский журнал.* 2019; 36(6): 12–18. [Furman E.G., Nikolenko A.V., Kulizhnikov G.V. Correlation between severity of health status in extremely premature newborns on third day of life and clinicolaboratory indices. *Perm Med. J.* 2019; 36(6): 12–18. (in Russian)]. DOI: 10.17816/pmj36612-18

Поступила / Received: 16.07.2020

Принята к публикации / Accepted: 02.09.2020