

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

На правах рукописи

ИДРИСОВА РОЗАЛИЯ ГИЛЬФАНОВНА

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ У КРИТИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ОСНОВЕ ШКАЛЫ nSOFA

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор,
Миронов Петр Иванович

Уфа – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Шкалы оценки тяжести состояния и органной дисфункции у новорождённых: современные возможности и клиническое применение .	11
1.1. Шкалы оценки тяжести состояния в неонатальной интенсивной терапии	11
1.2. Использование шкал оценки органной дисфункции в неонатологии ..	13
1.3. Шкала nSOFA и диагностика неонатального сепсиса	15
1.4. Перспективы использования шкалы nSOFA	18
1.5. Проблемы организации режима инфузионной терапии у недоношенных новорождённых	20
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	24
2.1. Пациенты и сбор данных	24
2.2. Лечебная тактика	27
2.3. Лабораторные методы исследования	29
2.3.1. Гематологические показатели	29
2.3.2. Биохимические показатели	30
2.3.3. Исследование гемостаза	30
2.3.4. Исследование кислотно-основного состояния и газового состава крови	31
2.4. Бактериологические исследования	33
2.5. Рентгенологические методы, аппаратура и мониторинг	34
2.6. Функциональные методы исследования	35
2.6.1. Фокусное эхокардиографическое исследование сердца	35
2.6.2. Аппараты искусственной вентиляции лёгких	38
2.6.3. Респираторный и гемодинамический мониторинг	38
2.7. Статистические методы исследования	39
ГЛАВА 3. Прогностическая эффективность шкалы nSOFA в неонатологии: клиническое применение и сравнительный анализ	42

3.1. Прогностическая значимость шкалы nsofa при неонатальном сепсисе у недоношенных новорождённых	42
3.2. Прогностическая ценность шкалы nSOFA в общей популяции недоношенных новорождённых	45
3.3. Сравнительный анализ шкал nSOFA и NEOMOD по дискриминационной способности в отношении летального исхода	49
ГЛАВА 4. Использование шкалы nSOFA для определения показаний к ограничительной инфузионной терапии у критически больных недоношенных новорождённых	55
4.1 Клинические примеры: Применение функциональной эхокардиографии для оценки и коррекции гемодинамики у недоношенного новорождённого	69
ГЛАВА 5. Обсуждение результатов	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	85
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Объективная оценка тяжести состояния недоношенных новорождённых остаётся одной из актуальных задач неонатологии в связи с высокой смертностью среди данной категории пациентов достигающей до 11% даже в развитых странах [166]. Прогнозирование исходов с целью оценки риска или стратификации пациентов особенно важно в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН), поскольку тяжёлое течение заболеваний у новорождённых сопровождается высокой вероятностью летального исхода или выраженными отдалёнными последствиями на здоровье новорожденных.

В настоящее время в неонатологической практике используется ряд инструментов для прогнозирования исходов. Большинство из них основаны на статических переменных, таких как данные, полученные при рождении или в течение первых 24 часов жизни [90, 164]. Наиболее надёжными предикторами до сих пор считаются гестационный возраст и масса тела при рождении [9], в связи с чем они широко применяются для стратификации риска в клинических исследованиях и при планировании лечебной тактики [17, 61].

Среди формализованных шкал для оценки тяжести состояния и прогнозирования летальных исходов у новорождённых наибольшее распространение получили шкала обновлённого индекса клинического риска для младенцев (CRIB II) и упрощённая шкала оценки физиологических параметров новорождённых (SNAPPE II) [80]. Однако обе шкалы основаны преимущественно на статических переменных и отдельных биохимических показателях, регистрируемых при поступлении новорождённого в ОИТН или в первые часы жизни [193]. Такие шкалы не позволяют проводить динамическую оценку состояния ребёнка в процессе госпитализации и не отражают изменения, происходящие в ходе течения заболевания.

По данным ряда исследований, прогностическая точность упомянутых шкал в отношении летальности оценивается как умеренная [3]. Более того, они не

учитывают постнатальные факторы риска и осложнения, которые могут проявляться в более поздние сроки пребывания в стационаре. В связи с этим были предложены новые модели прогнозирования, включающие показатели респираторной поддержки и определённые постнатальные заболевания, что позволяет повысить точность предсказания таких исходов, как смертность, развитие бронхолёгочной дисплазии и патологию ЦНС [37, 173].

При этом использование прогностических инструментов в клинической неонатологии до сих пор не стандартизировано, а их влияние на принятие врачебных решений и качество медицинской помощи остаётся недостаточно изученным. Основным ограничением большинства существующих моделей является их опора на данные, полученные исключительно при рождении, без включения последовательной клиничко-лабораторной информации в процессе динамического наблюдения [191].

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимость в согласованном определении неонатального сепсиса привела к разработке шкалы неонатальной последовательной оценки органной недостаточности (nSOFA). Показано, что шкала nSOFA эффективно предсказывает летальный исход у недоношенных новорождённых с поздним началом сепсиса, подтверждённым результатами посева крови. В крупной многоцентровой когортной выборке недоношенных пациентов с некротизирующим энтероколитом (НЭК) более высокие значения nSOFA также ассоциировались с повышенным риском смерти или необходимостью хирургического вмешательства.

Хотя оценка органной дисфункции при других состояниях, таких как сепсис с ранним началом, может быть более затруднительной, некоторые клиницисты считают, что шкала nSOFA может служить стандартизированным алгоритмом оценки состояния, связанным с летальностью и/или заболеваемостью у недоношенных новорождённых с различной патологией. Вместе с тем, регулярная оценка органной дисфункции, ассоциированной с исходами заболевания, пока не

получила широкого признания в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорождённых [33, 56, 60].

В отечественной и зарубежной литературе представлены единичные исследования, посвящённые применению неонатальных шкал оценки тяжести органной дисфункции. Однако на основании имеющихся данных затруднительно объективно оценить целесообразность их использования в повседневной клинической практике.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование направлено на обоснование и анализ применимости шкалы оценки неонатальной органной дисфункции nSOFA как инструмента прогнозирования неблагоприятных клинических исходов у группы недоношенных новорождённых.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Проанализировать прогностическую эффективность шкалы nSOFA в отношении риска развития летального исхода при подтвержденных инфекционных заболеваниях у недоношенных новорождённых.
2. Исследовать способность шкалы nSOFA к стратификации риска летальности у недоношенных пациентов, находящихся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых.
3. Сравнить дискриминационные характеристики шкал nSOFA и NEOMOD при прогнозировании вероятности летального исхода у недоношенных новорождённых.
4. Оценить целесообразность комплексного использования шкалы nSOFA и уровня среднего давления в правом желудочке для индивидуализации инфузионной терапии у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые продемонстрирована высокая прогностическая эффективность шкалы оценки органной дисфункции nSOFA при анализе клинических исходов у недоношенных новорождённых.

Установлена эквивалентность прогностической информативности шкал nSOFA и NEOMOD при стратификации риска у данной категории пациентов. Разработан и обоснован алгоритм выбора ограничительной тактики инфузионной терапии на основании оценки по шкале nSOFA, что способствует индивидуализации подходов к интенсивному лечению недоношенных новорождённых.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Определены клинически значимые пороговые значения шкалы nSOFA, ассоциированные с высоким риском летального исхода у недоношенных новорождённых с поздним неонатальным сепсисом.

Установлены критические балльные границы nSOFA, позволяющие прогнозировать риск смерти в общей популяции недоношенных новорождённых, находящихся в условиях ОРИТН.

Доказано отсутствие статистически значимых различий в дискриминационной способности шкал nSOFA и NEOMOD при прогнозировании летального исхода, что позволяет использовать их как взаимозаменяемые инструменты в клинической практике. Сформулированы показания к применению ограничительной инфузионной терапии у недоношенных новорождённых на основании количественной оценки состояния по шкале nSOFA.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологическая основа работы включает применение как общенаучных (абстрагирование, анализ, синтез, обобщение, индукция, дедукция), так и эмпирических методов познания (наблюдение, сравнительный анализ, количественные измерения, статистическая обработка данных). Для комплексной

оценки применимости шкалы nSOFA как прогностического инструмента использовался системный подход с последующим анализом прогностической ценности и пороговых показателей.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Шкала nSOFA обладает высокой прогностической значимостью при оценке риска летального исхода у недоношенных новорождённых, в том числе при подтвержденных инфекционных заболеваниях.

2. Применение шкалы nSOFA в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых обеспечивает надёжную стратификацию риска летальности у недоношенных пациентов в раннем неонатальном периоде и позволяет выделять группу высокого риска неблагоприятного исхода.

3. Шкалы nSOFA и NEOMOD демонстрируют сопоставимые дискриминационные характеристики при прогнозировании вероятности летального исхода, что подтверждается близкими значениями AUC; при этом nSOFA характеризуется большей практической применимостью за счёт простоты расчёта и возможности динамического использования.

4. Комбинированная оценка клинических и инструментальных параметров – включая объём инфузионной терапии, уровень среднего давления в правом желудочке и баллы по шкале nSOFA — позволяет выявлять факторы, ассоциированные с увеличением длительности респираторной поддержки и снижением выживаемости у недоношенных новорождённых, что обосновывает необходимость индивидуализированного выбора инфузионной тактики в раннем неонатальном периоде.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в рамках настоящего исследования, в полной мере соответствуют поставленным целям и задачам, а их обоснованность

подтверждается высокой степенью достоверности. Последняя обеспечивается за счёт репрезентативного состава исследуемой выборки, строгого соблюдения принципов доказательной медицины, применения современных методологических стратегий и использования валидных методов статистической обработки, соответствующих международным научным стандартам. Интерпретация полученных данных проводилась с учётом сопоставления с актуальными литературными источниками, что повышает надёжность и воспроизводимость результатов.

Апробация основных положений диссертационного исследования осуществлялась путём их представления и обсуждения на профильных всероссийских и международных научно-практических мероприятиях, включая:

- Конгресс детских анестезиологов-реаниматологов (Москва, 2023);
- XII Общероссийскую конференцию «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 2023);
- Форум анестезиологов и реаниматологов России, Съезд Федерации анестезиологов-реаниматологов (Санкт-Петербург, 2024);
- I Международный конгресс по акушерству и гинекологии «Трудный пациент в акушерстве и гинекологии» (Уфа, 2024).

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Полученные в ходе диссертационного исследования данные внедрены в образовательный процесс на кафедре анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и используются при подготовке студентов и врачей в рамках постдипломного обучения.

Практическая значимость работы подтверждается её внедрением в клиническую деятельность отделения интенсивной терапии новорождённых Перинатального центра ГБУЗ Республики Башкортостан, где разработанные

подходы к прогнозированию и мониторингу тяжести состояния глубоко недоношенных новорождённых применяются в принятии терапевтических решений и выборе тактики инфузионной терапии.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автором самостоятельно осуществлены формулировка цели и задач исследования, разработка его концепции, выбор методологических подходов и проектирование дизайна. Проведён полный цикл сбора клинического материала, его систематизация и статистическая обработка. Все этапы анализа полученных данных, их интерпретация и формулирование научных выводов выполнены лично автором. Степень индивидуального участия в реализации исследования составляет 100 %.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

По теме исследования опубликованы три научные статьи, отражающие ключевые результаты исследования, все три – в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе две публикации в журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 111 страницах печатного текста и включает все основные структурные компоненты, принятые в научных исследованиях: введение, обзор современной отечественной и зарубежной литературы, описание материалов и методов исследования, изложение собственных результатов с их аналитическим обсуждением, выводы, практические рекомендации, а также список использованных источников. Библиография содержит 199 наименований, в том числе 56 отечественных и 143 зарубежных публикаций. Иллюстративный материал представлен в виде 25 таблиц и 11 графических рисунков, способствующих наглядной демонстрации полученных данных.

ГЛАВА 1

ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У
НОВОРОЖДЁННЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ1.1. ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ В НЕОНАТАЛЬНОЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Объективная оценка тяжести состояния новорождённых является ключевым элементом современной неонатальной интенсивной терапии, поскольку позволяет своевременно выявлять развитие органной дисфункции, прогнозировать риск неблагоприятных исходов и оптимизировать лечебную тактику. На фоне глобального снижения неонатальной смертности её вклад в структуру детской летальности остаётся значительным – около 40% [149].

Ежегодно в мире регистрируется до 2,6 миллионов случаев смерти новорождённых, причём более 75% из них происходят в течение первой недели жизни, а 99% — в странах с низким и средним уровнем дохода [184]. Среди ведущих причин остаются преждевременные роды, тяжёлые осложнения интранатального периода и неонатальные инфекционные заболевания [42].

Современные подходы к снижению неонатальной летальности включают расширение специализированного ухода за недоношенными детьми, поддержку грудного вскармливания, повышение эффективности неонатальной реанимации и внедрение мер по профилактике инфекционных осложнений [52]. В этой связи актуализируется развитие направлений, связанных с ранней идентификацией критических состояний и прогнозированием их исходов, особенно в условиях ограниченных ресурсов [10, 48].

Одной из наиболее сложных задач в неонатологии остается объективная оценка тяжести состояния новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Даже в странах с высоким уровнем медицинской

помощи уровень летальности среди данной группы пациентов может достигать 11% [69,150]. В условиях роста выживаемости глубоко недоношенных детей возрастает значимость инструментов, позволяющих количественно оценивать тяжесть их состояния и динамику органной дисфункции. В мировой практике применяются несколько валидированных шкал, предназначенных для стратификации риска и объективизации клинической картины у критически больных новорождённых.

Для стратификации риска и прогноза у данной категории новорожденных были разработаны различные балльные шкалы, наибольшее распространение среди которых получили индекс клинического риска у младенцев (CRIB II), модифицированная шкала SNAPPE II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II), а также система NEOMOD, основанная на оценке тяжести органной дисфункции [199].

Эти шкалы опираются преимущественно на статические физиологические и лабораторные параметры, определяемые в ранний постнатальный период [96, 113]. Несмотря на широкое распространение, в последние годы появились данные, ставящие под сомнение их универсальность и достаточную прогностическую точность, особенно при динамически изменяющемся клиническом состоянии глубоко недоношенных детей [125,156]. В связи с этим в международной практике возрастает интерес к шкалам, основанным на последовательной оценке органной дисфункции, позволяющим отслеживать изменения состояния пациента в режиме реального времени. Одним из таких инструментов является nSOFA – неонатальная модификация шкалы Sequential Organ Failure Assessment, адаптированная для использования у новорождённых и включающая показатели дыхательной, гемодинамической и тромбоцитарной систем. В ряде исследований nSOFA была признана клинически значимой для оценки тяжести сепсиса и полиорганной дисфункции у недоношенных, а также для прогнозирования вероятности летальных исходов [10, 48].

Таким образом, развитие и внедрение стандартизированных шкал, отражающих динамику органной недостаточности, является важным

направлением совершенствования неонатальной интенсивной терапии, особенно в условиях ограниченных ресурсов и высокой вариабельности клинических проявлений критических состояний.

1.2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШКАЛ ОЦЕНКИ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ В НЕОНАТОЛОГИИ

Органная дисфункция, представляющая непосредственную угрозу жизни, признана ключевым прогностическим маркером госпитальной летальности и неблагоприятного клинического исхода у доношенных новорожденных и детей старшего возраста [52,59]. Однако особенности патофизиологии у глубоко недоношенных детей, обусловленные функциональной незрелостью их жизненно важных систем, требуют специфического подхода к прогнозированию течения заболеваний и оценки риска полиорганной недостаточности. На основании масштабных клинических наблюдений для этой уязвимой группы пациентов были разработаны специализированные шкалы прогнозирования, учитывающие особенности неонатального периода [166].

Одной из первых шкал, предложенных для оценки степени выраженности органной дисфункции у новорожденных, стала система NEOMOD. В исследовании Е. Н. Серебряковой и соавт. (2016) было установлено максимальные значения по шкале NEOMOD в первые сутки госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных превосходят по прогностической значимости показатели, полученные с применением шкал SNAPPE II и CRIB II [48]. Авторы показали, что NEOMOD применима для оценки состояния новорожденных независимо от гестационного возраста и массы тела при рождении.

В последующем исследовании тех же авторов (2017), где использовался ROC-анализ для сравнения эффективности трёх шкал, было подтверждено преимущество NEOMOD в прогнозировании риска летального исхода у новорожденных с признаками системной полиорганной недостаточности (СПОН) в раннем неонатальном периоде [47]. Важным аспектом данной шкалы является

её валидность в популяции детей с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ), что делает её единственным подобным инструментом, построенным на значимой выборке таких пациентов [144].

Дальнейшая клиническая валидация NEOMOD была проведена в исследовании под руководством I. Verka (2022), подтвердившем высокую прогностическую ценность шкалы для оценки тяжести СПОН и вероятности летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных в течение первых 28 суток жизни [145]. Структура NEOMOD включает оценку состояния семи физиологических систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, центральной нервной, мочевыделительной, желудочно-кишечной, системы гемостаза и кислотно-щелочного баланса (КЩС). Каждая из систем оценивается по трехбалльной шкале: 0 баллов — отсутствие дисфункции, 1 балл — умеренная дисфункция, 2 балла — выраженные нарушения [2, 43].

Существуют также модификации NEOMOD. Так, M. Cetinkaya и соавт. (2012) предложили дополнить шкалу оценкой микроциркуляторных нарушений, включая отечный синдром и концентрацию сывороточного альбумина [81]. Однако данная модификация предполагает проведение инвазивных процедур, что затрудняет её широкое применение в повседневной клинической практике.

В контексте необходимости стандартизации диагностики неонатального сепсиса была разработана шкала nSOFA (neonatal Sequential Organ Failure Assessment), адаптированная для новорожденных [144]. Исследования показали, что nSOFA может эффективно прогнозировать выживаемость у недоношенных детей при позднем сепсисе [121], а также служить индикатором необходимости хирургического вмешательства или высокого риска смерти у пациентов с некротизирующим энтероколитом [158]. Однако её применение в отношении раннего сепсиса или других неинфекционных состояний, таких как респираторный дистресс-синдром, требует дополнительной валидации [160, 190].

Следует отметить, что, несмотря на перспективность оценки органной дисфункции у недоношенных новорожденных с помощью шкал NEOMOD и nSOFA, последние недостаточно изучены в отношении применения в первые 72

часа жизни, что особенно важно при прогнозировании ранних осложнений. Такие осложнения, как тяжелые кардиореспираторные расстройства (включая РДС, персистирующий артериальный проток, легочную гипертензию и кровотечение), перинатальная асфиксия и внутрижелудочковые кровоизлияния, часто встречаются у данной категории пациентов, но не всегда связаны с системной воспалительной реакцией [36, 59, 136, 193].

При этом, несмотря на потенциальную значимость регулярной оценки органной дисфункции как инструмента прогнозирования смертности и заболеваемости, этот подход всё ещё не нашел широкого признания в практике неонатальных реанимационных отделений [158, 193]. Тем не менее, всё большее число экспертов склоняется к мнению о необходимости дальнейших проспективных исследований, способных подтвердить клиническую эффективность nSOFA как стандартизированного метода оценки риска в популяции недоношенных новорожденных [2, 48, 185].

1.3. ШКАЛА nSOFA И ДИАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

Сепсис остается одной из ведущих причин младенческой смертности во всём мире и признан Всемирной организацией здравоохранения глобальным приоритетом в сфере здравоохранения [166]. Наиболее уязвимой категорией пациентов по частоте и тяжести течения сепсиса являются новорожденные: ежегодно сепсис поражает около 3 миллионов младенцев (примерно 22 случая на 1000 живорождений), приводя к летальным исходам в 11–19% случаев и сопровождаясь высоким риском стойких неврологических осложнений, которые до сих пор недостаточно количественно оценены.

Однако стандартизация диагностики неонатального сепсиса на международном уровне затруднена из-за отсутствия универсально признанных диагностических критериев. В 2016 году был принят Третий Международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (Sepsis-3), в рамках которого сепсис определяется как жизнеугрожающее состояние, связанное с органной дисфункцией, возникающей вследствие нарушенной системной реакции

на инфекцию [171]. При этом в определении Sepsis-3 был исключён ранее используемый компонент синдрома системной воспалительной реакции, который на протяжении двух десятилетий входил в клинические критерии сепсиса. Модель SEPSIS-3 была разработана на основе анализа больших массивов данных, полученных из электронных медицинских карт взрослых пациентов, и валидация проводилась преимущественно в когортах взрослых больных [190].

Хотя предложенный подход является значимым шагом вперёд в стандартизации диагностики сепсиса, его применение к новорождённым пациентам сопряжено с рядом методологических ограничений. В частности, в популяции новорожденных требуется более точное определение признаков органной дисфункции с учётом гестационного и постнатального возраста. Кроме того, в этой группе пациентов особое значение приобретают не только краткосрочные исходы (летальность), но и долгосрочные последствия, включая развитие инвалидизирующих неврологических нарушений, что не учитывается в модели SEPSIS-3. Для обоснования критериев сепсиса у новорожденных необходимы как систематические обзоры, так и перспективные клинические исследования.

Классическая шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) применяется для оценки динамики органной недостаточности по сравнению с исходным состоянием и доказала свою эффективность в прогнозировании госпитальной летальности. Для педиатрической практики была разработана модифицированная версия — pSOFA, которая также показала надёжность в предсказании неблагоприятных исходов. На основе этих принципов была создана специализированная версия для новорожденных — nSOFA, предназначенная для оценки риска летальности у недоношенных детей с поздним сепсисом, особенно у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) [187].

Шкала nSOFA разрабатывалась с целью восполнения пробела в существующих диагностических критериях сепсиса для неонатальной популяции [2, 178]. Подобно взрослым и педиатрическим шкалам, nSOFA направлена на количественную оценку органной дисфункции как индикатора высокого риска

смертности среди новорожденных с инфекцией. Разработка этой системы была основана на ретроспективном анализе случаев летальной поздней бактериемии у недоношенных детей, с последующей валидацией в когорте пациентов <33 недель гестации с поздним сепсисом, включая случаи фунгемии и перфорации кишечника как достоверные источники инфекции [10, 27].

В исследовании N. Fleiss и соавт. (2021) была выявлена статистически значимая ассоциация между высокими значениями nSOFA и смертностью, обусловленной инфекцией [104]. С целью расширения применения данной шкалы как диагностического критерия неонатального сепсиса исследователи подтвердили её прогностическую значимость в многоцентровом ретроспективном исследовании среди недоношенных (<33 недель) и ОНМТ-младенцев с поздним началом инфекции [64, 67, 80]. Аналогичные данные были получены и в российских клинических условиях, что подтверждает универсальность шкалы nSOFA в разных популяциях [88].

Кроме того, недавние многоцентровые исследования, проведённые на когортах пациентов с некротизирующим энтероколитом (НЭК), показали, что повышенные показатели nSOFA могут предсказывать как летальный исход, так и необходимость в хирургическом вмешательстве [106, 145, 160]. Однако применение шкалы nSOFA в отношении других патологий, в частности сепсиса раннего начала, остаётся ограниченным: органная дисфункция при этих состояниях может не соответствовать паттернам, учтённым в алгоритме nSOFA [78, 102].

Важно отметить, что, несмотря на подтверждённую прогностическую ценность, регулярное использование nSOFA в практике отделений интенсивной терапии новорождённых пока не стало повсеместным стандартом [102]. Существуют обоснованные ожидания, что шкала nSOFA способна стать частью универсального диагностического алгоритма, связанного с прогнозированием как летальности, так и заболеваемости у новорожденных, однако для её окончательной интеграции в клинические протоколы необходимы дополнительные проспективные исследования [106, 178, 198].

1.4. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ШКАЛЫ NSOFA

Одной из ключевых задач современной неонатальной интенсивной терапии является своевременная идентификация критических изменений состояния недоношенных новорождённых, у которых процессы постнатальной адаптации сопровождаются высокой частотой системных нарушений. В условиях, когда клиническая картина может меняться в течение часов, особенно важным становится использование валидированных инструментов, позволяющих объективно оценивать степень органной дисфункции и прогнозировать риск неблагоприятного исхода.

В этом контексте шкала nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure Assessment) рассматривается как один из наиболее перспективных инструментов, предназначенных для динамической оценки степени поражения жизненно важных систем. Изначально разработанная для предикции исходов при неонатальном сепсисе, шкала за последние годы продемонстрировала высокую прогностическую ценность и в отношении других критических состояний недоношенности — респираторного дистресс-синдрома, гемодинамической нестабильности, волемической дисфункции, нарушений перфузии и тромбоцитопении [144].

Перспективы использования:

1. Универсальность применения в условиях многокомпонентной патологии

Недоношенные новорождённые представляют собой группу пациентов, для которых характерна комплексная и вариабельная клиническая симптоматика. В отличие от статических шкал (CRIB II, SNAPPE II), отражающих состояние только в момент рождения, nSOFA ориентирована на практическую реальность ОРПН — оценку, повторяемую многократно в течение суток. Это делает её применимой для мониторинга как инфекционных, так и неинфекционных состояний, позволяя выявлять ухудшение в условиях:

- формирующейся дыхательной недостаточности,
- нарастающей сердечно-сосудистой дисфункции,
- тромбоцитопении и системного воспалительного ответа,

- прогрессирующей волевической нестабильности.

2. Перспективы интеграции nSOFA в тактику интенсивного лечения

Одним из наиболее значимых направлений применения шкалы является её использование для поддержки клинических решений при выборе объёма инфузионной терапии, вазопрессорной поддержки, тактики респираторной коррекции и времени эскалации лечения.

3. Преимущества как инструмента раннего предупреждения (early warning score)

Шкала nSOFA демонстрирует высокую отрицательную прогностическую ценность: низкие баллы в первые сутки жизни ассоциируются с минимальным риском летального исхода и тяжёлых осложнений.

4. Перспективы использования в многоцентровых регистрах и системах клинической аналитики

Простота структуры nSOFA делает её удобной для интеграции:

- электронные истории болезни,
- системы автоматического риска-скоринга,
- аналитические панели мониторинга пациентов.

5. Значение в создании национальных стандартов и протоколов оказания помощи

Использование единой валидированной шкалы способствует унификации подходов и повышает сопоставимость клинических данных между центрами.

6. Обоснование перспектив дальнейших исследований

Несмотря на доказанную прогностическую значимость nSOFA, остаются актуальными задачи:

- уточнение пороговых значений шкалы для различных клинических ситуаций,
- разработка многофакторных моделей риска,
- оценка влияния динамики nSOFA на долгосрочные исходы,
- интеграция с искусственным интеллектом для прогнозирования исходов.

1.5 ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ РЕЖИМА ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ

У новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), несмотря на достижения в области респираторной поддержки и использование сурфактантной терапии, сохраняется высокий риск летальных исходов, нередко ассоциированных с развитием легочной гипертензии. Своевременная эхокардиографическая диагностика и адекватная интенсивная терапия являются ключевыми для предотвращения этого осложнения. В данной связи оптимизация стратегии инфузионной терапии и поддержание стабильной гемодинамики становятся критически важными элементами выживания этой уязвимой группы пациентов.

На сегодняшний день отсутствуют унифицированные рекомендации, определяющие оптимальный режим инфузионной терапии у глубоко недоношенных новорождённых. Хотя установлено, что избыточная инфузионная нагрузка может быть ассоциирована с повышенным риском почечной дисфункции, апноэ и даже летального исхода, недостаточно ясно, является ли ограничительный подход более эффективным [1, 2, 107]. Кроме того, состояние центральной гемодинамики у новорождённых может напрямую отражать выраженность системной патологии, включая полиорганную недостаточность.

Актуальные балльные системы, такие как nSOFA и NEOMOD, позволяют объективизировать выраженность органной дисфункции и тем самым опосредованно оценивать эффективность выбранной тактики интенсивной терапии [1,2,102]. На этом основании выдвигается гипотеза, что рестриктивная инфузионная стратегия может способствовать более быстрому восстановлению респираторной функции и разрешению полиорганной дисфункции, особенно у пациентов с РДС и ЭНМТ. Однако в современной литературе практически отсутствуют данные о взаимосвязи оценки по шкалам органной дисфункции и объема инфузионной терапии.

За последние десятилетия внутривенная терапия стала неотъемлемой частью неонатальной помощи, включая респираторную поддержку, парентеральное питание, медикаментозное лечение и трансфузионную терапию.

Основной задачей инфузионной терапии у недоношенных новорождённых является поддержание водно-электролитного баланса с целью профилактики дегидратации, обеспечения адекватной перфузии и предотвращения перегрузки жидкостью [68, 141, 148]. Управление водным балансом особенно затруднено у данной популяции ввиду физиологических изменений в объеме внеклеточной жидкости и ограниченной способности незрелых почек регулировать осмолярность [59]. Такие состояния, как ОПН, сепсис, НЭК и сердечная недостаточность, значительно осложняют выбор стратегии инфузионной терапии.

В клинической практике применяются два основных подхода к оценке водного баланса: метод кумулятивного жидкостного баланса и метод изменения массы тела. Первый из них (ввод – вывод / вес) часто бывает затруднён в неонатальной практике ввиду сложности точного измерения диуреза, наличия неощутимых потерь и технических ограничений при катетеризации [190]. Неощутимые потери у новорождённых варьируют в зависимости от площади поверхности тела, температуры инкубатора, уровня увлажнения и характера респираторной поддержки [141]. Метод взвешивания более практичен, однако и он подвержен погрешностям, связанным с нестабильным состоянием пациента и техническими ограничениями [135].

Для более точной оценки водного статуса рекомендуется комплексный подход с использованием клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов. В частности, ультразвуковая визуализация доказала свою эффективность в диагностике перегрузки жидкостью у педиатрических пациентов [111, 144].

Установлено, что перегрузка жидкостью у детей в критическом состоянии ассоциируется с повышенной смертностью, необходимостью в длительной ИВЛ, отёком лёгких, сердечной недостаточностью, ОПН и увеличением продолжительности госпитализации [71, 74, 112, 113, 115, 116]. У недоношенных новорождённых она также связана с повышенным риском развития БЛД [75,81], ВЖК [137], НЭК [114, 127], гемодинамически значимого ОАП [118,152] и почечной дисфункции [57, 58, 72].

Значительный вклад в систематизацию знаний по этой теме внесло исследование AWAKEN, включающее более 2000 новорождённых из 24 центров. В нём было показано, что положительный жидкостный баланс ассоциирован с необходимостью ИВЛ на 7-е сутки жизни как у доношенных, так и у недоношенных детей [76, 155, 192]. Кроме того, данные D.T. Selewski и соавт. (2020) свидетельствуют о дозозависимом эффекте перегрузки жидкости: чем выше её степень, тем выше вероятность респираторной поддержки [189].

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают влияние объема инфузионной терапии на кардиореспираторную адаптацию. В работе D. Warburton и соавт. (1983) показано, что у младенцев, получавших большие объемы жидкости, отмечались увеличенные размеры левого желудочка и аорты [97]. Ограничение инфузий также демонстрировало потенциальную эффективность: так, в исследовании при участии 64 новорождённых с ТТН, ограничение жидкости на 20 мл/кг/сут позволило сократить продолжительность ИВЛ на 38 часов в подгруппе с тяжёлым течением [167].

Метаанализ, проведённый E.F. Bell и соавт. (2014), показал, что рестриктивная инфузионная стратегия снижает риск развития ОАП (ОР 0,52), способствует более выраженной постнатальной потере массы тела и демонстрирует тенденцию к снижению БЛД, ВЖК и летальности [58, 79].

Раннее ограничение инфузионной нагрузки может способствовать облегчению внеутробного перехода и снижению частоты таких осложнений, как БЛД и ОАП [61, 92, 109]. Однако длительное ограничение объема жидкости после достижения полного энтерального питания не улучшает дыхательные исходы, как показано в исследованиях у младенцев с хроническими заболеваниями лёгких [80, 181].

Таким образом, раннее вмешательство, направленное на предотвращение перегрузки жидкостью, представляется перспективным направлением в неонатологии. Для выработки клинических рекомендаций необходимы дополнительные рандомизированные исследования, учитывающие влияние инфузионной стратегии на органную дисфункцию, оцененную с помощью

validated шкал, таких как nSOFA и NEOMOD. Совершенствование методов оценки водного баланса, в том числе путём интеграции инструментов искусственного интеллекта, позволит повысить точность стратификации риска и улучшить исходы у самых уязвимых новорождённых

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ПАЦИЕНТЫ И СБОР ДАННЫХ

Исследование было выполнено в формате одноцентрового, ретроспективно-проспективного, наблюдательного когортного исследования, направленного на оценку прогностической значимости шкалы nSOFA у недоношенных новорождённых, находившихся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных на базе Республиканского клинического перинатального центра Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (г. Уфа). Временной диапазон включал данные, собранные с января 2021 года по март 2022 года. Работа проведена в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от «16» апреля 2022 г.).

В исследование включались недоношенные новорождённые, соответствующие критериям отбора, обеспечивающим однородность выборки и корректность дальнейшего анализа.

Критерии включения:

1. Недоношенные новорожденные, гестационный возраст которых, подтверждён данными акушерского анамнеза и ультразвукового исследования.
2. Наличие полной медицинской документации, достаточной для расчёта баллов по шкале nSOFA и анализа клинических, лабораторных и инструментальных показателей.
3. Госпитализация недоношенных детей в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых.

Критерии исключения:

1. Врождённые пороки развития, включая пороки сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и

дыхательных путей, которые требуют экстренного хирургического вмешательства в раннем неонатальном периоде.

2. Выявленные наследственные, метаболические или генетические заболевания, способные оказывать существенное влияние на выраженность органной дисфункции и клиническое течение.

3. Неполная или фрагментарная медицинская документация, не позволяющая провести достоверную оценку динамики состояния, расчёт шкалы nSOFA и сопутствующих параметров.

4. Неопределённый клинический исход, включая:

- выписку ребёнка после достижения 36 недель постконцептуального возраста без окончательной информации о состоянии;
- перевод пациента в другое учреждение без доступных данных о дальнейшем течении заболевания и исходе госпитализации.

Исход госпитализации оценивали дихотомически: выживание или летальный исход. Оценку по шкале nSOFA проводили на основе ретроспективного анализа медицинской документации, отражающей состояние пациентов в течение первых 72 часов после поступления в отделение интенсивной терапии новорождённых. Для последующего анализа использовали максимальную оценку по шкале nSOFA, зафиксированную в указанный период.

Общая численность когорты составила 230 пациентов. На основании клинического диагноза и особенностей течения заболевания была сформирована структура выборки, включающая три аналитические когорты.

Когорта 1 включала 121 новорождённого с подтверждённым инфекционными заболеваниями. Данная группа использовалась для оценки прогностической значимости шкалы nSOFA в условиях инфекционно-воспалительной полиорганной дисфункции.

Когорта 2 была представлена 109 недоношенными новорождёнными, поступившими в отделение реанимации и интенсивной терапии без признаков инфекционного процесса и соответствующими критериям включения.

Данная когорта рассматривалась как отражение общей клинической популяции глубоко недоношенных детей, находящихся в критическом состоянии в раннем неонатальном периоде.

Когорта 3 включала 110 недоношенных новорождённых, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, у которых проведено углублённое исследование гемодинамических показателей и анализ объёмов инфузионной терапии.

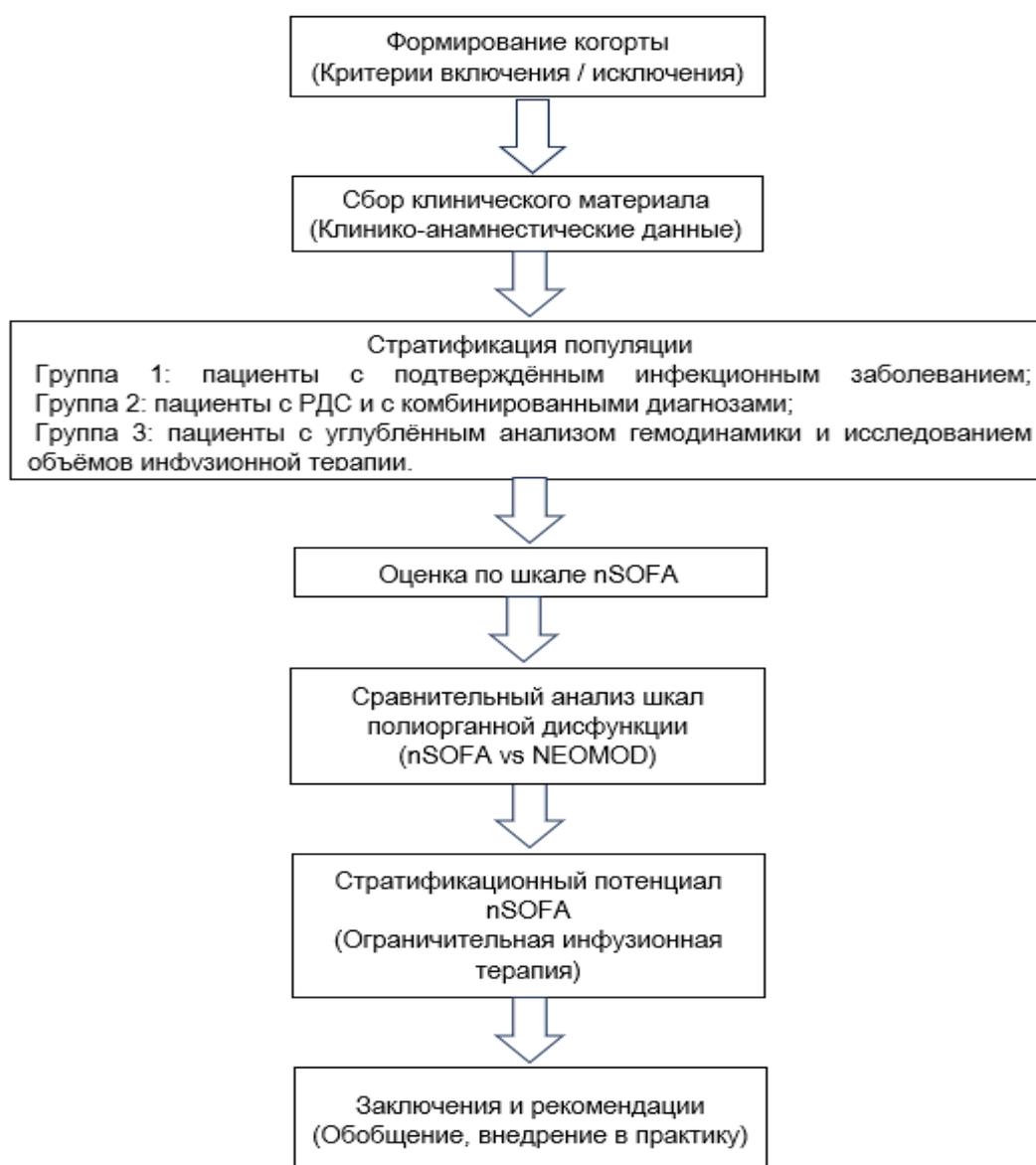


Рисунок 1 – Этапы исследования

Анализ проводили как в пределах каждой когорты отдельно, что позволило определить специфическую прогностическую ценность шкалы nSOFA, так и в объединённой выборке, что обеспечило оценку универсальности применения

шкалы в различных клинических ситуациях. Схематическое представление этапов отбора и распределения пациентов представлено на рисунке 1.

2.2 ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Профилактику и терапию респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) осуществляли в соответствии с действующими отечественными клиническими рекомендациями, положениями Европейского консенсуса по лечению новорождённых с РДСН [166, 181].

У недоношенных новорождённых со спонтанным дыханием стабилизацию в родильном зале проводили с применением неинвазивной респираторной поддержки – постоянное положительное давление в дыхательных путях (nCPAP). Заместительную терапию экзогенным сурфактантом проводили согласно клиническим рекомендациям по ведению детей с РДСН. Критерии недостаточной эффективности nCPAP включали потребность во вдыхаемом кислороде (FiO_2) свыше 0,3 у детей гестационного возраста ≤ 26 недель и выше 0,4 – у новорождённых старше 26 недель [6].

У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции лёгких или получающих кислородотерапию, целевой диапазон сатурации гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке составлял 87–95%. Критериями для попытки экстубации служили среднее давление в дыхательных путях менее 8 мбар и уровень $FiO_2 < 0,4$.

Артериальную гипотензию диагностировали при уровне среднего артериального давления (в мм рт. ст.), не превышающем гестационный возраст в неделях. Диагноз «недостаточность кровообращения» устанавливали при наличии совокупности артериальной гипотензии и признаков системной гипоперфузии: время капиллярного наполнения ≥ 3 с, уровень лактата в сыворотке крови > 5 ммоль/л, а также данных функциональной эхокардиографии – снижения фракции укорочения и/или сердечного выброса левого желудочка.

При наличии признаков нарушения гемодинамики применяли вазоактивные препараты или системные глюкокортикостероиды. Препаратом выбора был

дофамин в монотерапии либо в комбинации с добутамином. Гидрокортизон назначали при потребности в дофамине в дозе, превышающей 15 мкг/кг/мин [4].

Для объективной оценки тяжести состояния новорождённых использовали валидированные шкалы: неонатальную шкалу оценки полиорганной дисфункции nSOFA (Таблица 1) и шкалу NEOMOD (Таблица 2), позволяющие оценить риск неблагоприятного исхода.

Таблица 1 – Шкала nSOFA [29,56]

Оценка респираторной функции	0 баллов	2 балла	4 балла	6 баллов	8 баллов
Критерии (респираторная функция)	Не интубирован или $SpO_2/FiO_2 \geq 300$	Интубирован $SpO_2/FiO_2 < 300$	Интубирован $SpO_2/FiO_2 < 200$	Интубирован $SpO_2/FiO_2 < 150$	Интубирован $SpO_2/FiO_2 < 100$
Оценка гемодинамики	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Критерии кардиоваскулярной дисфункции	Нет вазопрессоров или системных глюкокортикоидов	Нет вазопрессоров, есть системное стероидное лечение	Один вазопрессор или системное стероидное лечение	Два (или более) вазопрессора или один вазопрессор + системное стероидное лечение	Два (или более) вазопрессора и системное стероидное лечение
Оценка системы крови	0 баллов		1 балл	2 балла	3 балла
Критерии (гематологическая функция)	Тромбоциты $\geq 150 \cdot 10^3$		Тромбоциты $100-149 \cdot 10^3$	Тромбоциты $< 100 \cdot 10^3$	Тромбоциты $< 50 \cdot 10^3$

Интерпретация результатов по шкале NEOMOD осуществляется следующим образом: суммарный балл в диапазоне от 0 до 2 баллов свидетельствует о благоприятном течении синдрома полиорганной недостаточности (СПОН); значение от 3 баллов и выше указывает на наличие тяжёлой формы СПОН, в то время как достижение порогового значения ≥ 6 баллов ассоциировано с высоким риском летального исхода [68].

Следует учитывать, что определение пороговых критических значений для оценки синдромов органной дисфункции у новорождённых представляет значительную методологическую трудность. Это обусловлено, с одной стороны, низкой сопоставимостью факторов риска летального исхода между доношенными и недоношенными детьми, а с другой — тем, что полиорганная дисфункция

значительно чаще наблюдается у новорождённых с низкой или экстремально низкой массой тела при рождении [1].

Таблица 2 – Элементы оценки по шкале NEOMOD [43]

Оцениваемые Признаки	Баллы		
	0	1	2
Дыхание	Спонтанное дыхание без респираторной поддержки	Потребность в респираторной поддержке; фракции кислорода во вдыхаемом воздухе >0,21	ИВЛ через интубационную трубку
Сердечно-сосудистая система	Среднее (по данным суточного мониторинга) АД в пределах нормы	Необходима лекарственная терапия для поддержания адекватного среднего АД	Адекватное среднее АД не обеспечивается лекарственной терапией
Центральная нервная система	Отсутствие ВЖК или ВЖК 1-й степени	ВЖК 2-3-й степени	Кровоизлияние в паренхиму мозга, тяжелая гидроцефалия, ПВЛ, атрофия
Желудочно-кишечный тракт	Энтеральное питание или комбинация энтерального и парентерального питания	Полное парентеральное питание	Признаки НЭК, перфорация кишечника
Мочевыделительная Система	Диурез >1 мл/кг в час	Диурез 0,2–1 мл/кг в час	Диурез <0,2 мл/кг в час
Системы гемостаза	Тромбоциты >100×10 ⁹ /л	Тромбоциты 30–100×10 ⁹ /л	Тромбоциты <30×10 ⁹ /л
КЩС	BE <7 ммоль/л	BE 7–15 ммоль/л	BE >15 ммоль/л

2.3 ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.3.1. Гематологические показатели

Гематологическое исследование включало проведение общего анализа крови (ОАК), который выполняли на протяжении всего периода лечения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых.

Оценку проводили в несколько этапов, с использованием контрольных точек, что позволяло отслеживать динамику изменений показателей.

Анализ выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-3600 (Mindray, Китай), обеспечивающем точную количественную оценку основных параметров крови.

Дополнительно проводили микроскопия мазков периферической крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзы. Морфологическая оценка клеточных элементов осуществлялась врачом-лаборантом в ручном режиме, что позволяло уточнить качественные изменения в составе лейкоцитарной формулы и выявить возможные патологические сдвиги.

2.3.2. Биохимические показатели

Для диагностики синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и оценки тяжести состояния у недоношенных новорождённых исследовали стандартный набор биохимических показателей, включая концентрации глюкозы, мочевины, креатинина, электролитов, печёночных ферментов и молочной кислоты. Особое внимание уделяли воспалительным маркерам – уровню С-реактивного белка (С-РБ) и прокальцитонина, как чувствительным индикаторам системной воспалительной реакции и возможного септического процесса.

Оценку биохимических показателей проводили по унифицированной схеме, аналогичной алгоритму анализа общего анализа крови, с использованием нескольких контрольных точек в течение госпитализации в ОРИТ для отслеживания клинико-лабораторной динамики.

Исследование выполняли с использованием автоматического биохимического анализатора AU480 (Beckman Coulter, Австрия), обеспечивающего высокую точность и воспроизводимость результатов. Определение уровня прокальцитонина осуществляли методом иммуноферментного анализа с применением тест-системы VIDAS® В.Р.А.Н.М.С (Biomérieux, Франция), признанной надёжным инструментом для верификации системного воспалительного ответа.

2.3.3. Исследование гемостаза

Мониторинг системы свёртывания крови проводили в соответствии с утверждёнными стандартами оказания медицинской помощи и

регламентированными временными точками наблюдения. Коагулограмма оценивалась по ключевым параметрам – протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена, международное нормализованное отношение (МНО) и др. Исследования выполняли с использованием автоматического коагулометра АК-37 (Астра Лаб, Россия), что обеспечивало высокую аналитическую точность и воспроизводимость результатов.

При наличии признаков диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома), а также необходимости углублённой оценки гемостатического потенциала у критически больных пациентов, применяли тромбоэластографию (ТЭГ), проводимую на приборе TEG 5000 (Haemoscope, США).

Тромбоэластография позволяла в реальном времени оценивать динамику формирования и стабильность фибринового сгустка, а также определить фазу и характер нарушений гемостаза. Ключевые параметры TEG включали:

- R (Reaction time) — время до начала образования фибринового сгустка; удлинение R указывает на дефицит факторов свёртывания.
- K (Kinetics time) — время, необходимое для формирования сгустка определённой прочности; повышение значения отражает нарушение функции фибриногена.
- MA (Maximum Amplitude) — максимальная амплитуда, отражающая силу сгустка; снижение MA свидетельствует о тромбоцитарной недостаточности или гипофибриногенемии.

2.3.4. Исследование кислотно-основного состояния и газового состава крови

Для объективной оценки адекватности проводимой респираторной поддержки, а также для мониторинга системной перфузии и метаболического статуса у недоношенных новорождённых, регулярно проводился анализ кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава крови. Данное

исследование являлось неотъемлемой частью комплексной оценки тяжести состояния пациента, особенно в условиях интенсивной терапии (Таблица 3).

Забор материала осуществляли преимущественно из артериального русла. При отсутствии артериального доступа, либо при необходимости динамического контроля системной гемодинамики использовали проба центральной венозной крови.

Анализы выполняли с использованием автоматического газоанализатора COBAS B 123 (ROCHE, Швейцария), позволяющего с высокой точностью определять:

- pH — водородный показатель;
- $p\text{CO}_2$ — парциальное давление углекислого газа (мм рт. ст.);
- $p\text{O}_2$ — парциальное давление кислорода (мм рт. ст.);
- HCO_3^- — концентрация гидрокарбонатов (ммоль/л);
- BE (base excess) — избыток/дефицит оснований (ммоль/л);
- SaO_2 — насыщение кислородом (%);
- лактат — индикатор тканевой гипоперфузии (ммоль/л).

Таблица 3 – Референсные значения показателей КОС и ГСК для новорождённых

Показатель	Норма у новорождённых
pH	7,30 – 7,45
$p\text{CO}_2$	35 – 55 мм рт. ст.
$p\text{O}_2$ (на $\text{FiO}_2 = 0,21$)	50 – 80 мм рт. ст.
HCO_3^-	18 – 22 ммоль/л
BE	-5 до +5 ммоль/л
Лактат	<2,0 ммоль/л
SaO_2	87 – 95%

Полученные значения интерпретировали в динамике с учётом гестационного возраста, клинической картины, а также респираторной поддержки (тип вентиляции, уровень FiO_2 , MAP). Повышение уровня лактата и отрицательный BE расценивали как признаки тканевой гипоперфузии и метаболического ацидоза, требующие коррекции терапии.

Интеграция данных КОС и ГСК в комплексный мониторинг способствовали своевременной коррекции параметров вентиляции, инфузионной и вазоактивной терапии, повышая точность тактических решений при ведении тяжёлых новорождённых.

2.4 БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Микробиологическую идентификацию возбудителей выполняли в соответствии со стандартами EUCAST, что обеспечивало международный уровень качества диагностики инфекций. Для культуральных исследований применяли универсальные и селективные питательные среды. Идентификацию микроорганизмов осуществляли методом масс-спектрометрии MALDI-TOF на системе VITEK MS (Biomérieux, Франция).

Таблица 4 – Микробиологический профиль патогенов, выделенных у недоношенных новорождённых (по данным, типичным для отделений ОРИТ новорождённых)

Возбудитель	n (%)	Наиболее часто выявляемая чувствительность	Устойчивость, отмеченная у $\geq 30\%$ изолятов
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (22,3%)	меропенем, амикацин, цефепим	Ампициллин
<i>Escherichia coli</i>	22 (18,2%)	цефотаксим, моксисициллин/клавуланат	Ампициллин
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20 (16,5%)	ванкомицин, линезолид	оксациллин, гентамицин
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	15 (12,4%)	оксациллин, ванкомицин	Эритромицин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (9,1%)	цефтазидим, пиперациллин/тазобактам	гентамицин
<i>Enterobacter cloacae</i>	9 (7,4%)	меропенем, амикацин	цефалоспорины III поколения
<i>Candida albicans</i>	6 (5,0%)	флуконазол, амфотерицин В	–
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (4,1%)	колистин, тигециклин	карбапенемы, цефалоспорины
Прочие (в т.ч. <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , др.)	6 (5,0%)	варьирует по виду	варьирует

Примечания: n — число положительных изолятов у новорождённых с клинически значимыми инфекциями. Устойчивость определялась по критериям EUCAST. Указаны только клинически значимые изоляты, соответствующие критериям сепсиса или тяжёлых инфекций.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили диск-диффузионным методом по EUCAST; при необходимости минимальная подавляющая концентрация (МПК) измерялась автоматизированной системой VITEK 2. В случаях отрицательных посевов или необходимости уточнения этиологии применяли ПЦР-тесты картриджного типа. Комплексный подход обеспечивал быструю идентификацию возбудителей и оптимизацию антибактериальной терапии (Таблица 4).

2.5. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, АППАРАТУРА И МОНИТОРИНГ

Для оценки состояния жизненно важных органов у недоношенных новорождённых применялись рентгенография и, при необходимости, компьютерная томография.

Рентгенография грудной клетки выполнялась на цифровом аппарате Mobildrive (BMI, Италия) и служила основным методом диагностики и динамического контроля заболеваний дыхательной системы.

Основные рентгенологические признаки:

- РДС – диффузное снижение пневматизации, интерстициальное усиление рисунка, «зернистость», воздушная бронхограмма, признаки ателектаза.
- Врожденная пневмония — асимметричные инфильтраты, очаговое или сливное затемнение, бронхограммы, возможный плевральный выпот.

Компьютерная томография (Toshiba Aquilion 64) применялась ограниченно — при тяжёлом или атипичном течении пневмонии, подозрении на внутригрудные осложнения.

Рентгенография брюшной полости использовалась при подозрении на НЭК. Характерные признаки включали пневматоз кишечной стенки, газ в воротной вене, свободный газ при перфорации, расширенные атоничные петли кишечника. Результаты лучевых методов интегрировались с клинико-лабораторными данными и служили основой для уточнения диагноза, оценки тяжести состояния и мониторинга эффективности терапии. (Таблица 5).

Таблица 5 – Интерпретация рентгенологических признаков при распространённых патологиях у недоношенных новорождённых

Патология	Ключевые рентгенологические признаки	Клиническая интерпретация
Респираторный дистресс-синдром (РДС)	<ul style="list-style-type: none"> • Диффузное снижение прозрачности лёгочной ткани • "Зернистый" (мелкоточечный) рисунок • Воздушная бронхограмма • Симметричность изменений • Уменьшение объёма лёгких 	Указывает на дефицит сурфактанта, тяжесть дыхательной недостаточности, необходимость ИВЛ или сурфактантной терапии
Врождённая пневмония	<ul style="list-style-type: none"> • Очаговые или сливные инфильтраты • Участки гиповентиляции или ателектаза • Асимметричные изменения • Увеличение сосудистого рисунка • Возможный плевральный выпот 	Подтверждает инфекционный характер воспаления; используется для дифференциации с РДС или ХБЛД
Некротизирующий энтероколит (НЭК)	<ul style="list-style-type: none"> • Пневматоз кишечной стенки (газ в стенке кишки) • Газ в воротной вене • Уровни жидкости/газа в просвете кишечника • Пневмоперитонеум (при перфорации) 	Указывает на тяжёлое воспаление кишечника, риск перфорации, необходимость хирургического вмешательства

Примечание: • Рентгенография при РДС и пневмонии выполняется в прямой проекции грудной клетки. • При НЭК предпочтительно проведение рентгенографии в положении лёжа и на боку для оценки свободного газа в брюшной полости. • Выявленные признаки должны интерпретироваться в комплексе с клиническими и лабораторными данными.

2.6. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.6.1 Фокусное эхокардиографическое исследование сердца

Фокусная эхокардиография (fЕСНО) является современным методом неинвазивной оценки сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорождённых, находящихся в критическом состоянии. В условиях отделения интенсивной терапии fЕСНО используется как дополнение к клиническому обследованию и лабораторному мониторингу, обеспечивая оперативную оценку гемодинамического статуса непосредственно у постели пациента. Метод позволяет в реальном времени оценивать структуру сердца, состояние системной и лёгочной циркуляции, а также эффективность проводимой инфузионной и вазоактивной терапии (Рисунок 2).

Перед выполнением исследования регистрировали основные демографические и перинатальные характеристики ребёнка (гестационный возраст, масса тела при рождении, первичный диагноз), а также показатели

витальных функций на момент обследования: частота сердечных сокращений, частота дыхания, сатурация (SpO_2), артериальное давление, уровень лактата (ммоль/л) и наличие олигурии (диурез <1 мл/кг/ч).

Все эхокардиографические исследования выполняли с использованием ультразвукового аппарата Mindray X300 (Китай), с применением неонатального фазированного датчика с частотой 5–8 МГц. Исследования проводились врачом, прошедшим специализированную подготовку по функциональной неонатальной эхокардиографии.

Оценка ключевых параметров включала:

1. Шунтирующие и анатомические особенности:
 - наличие и характеристики открытого артериального протока (диаметр, направление шунта);
 - LA/Ao;
 - показатели диастолической функции (E/A по митральному клапану).
2. Функция левого желудочка:
 - фракция выброса и фракция укорочения;
 - сердечный индекс ЛЖ с использованием LVOT-VTI.
3. Функция правого желудочка:
 - TAPSE;
 - сердечный индекс ПЖ;
 - оценка лёгочного давления по трикуспидальной регургитации или данным о протоке.
4. Межпредсердная перегородка:
 - наличие межпредсердного сообщения и его гемодинамическая значимость.
5. Поток в верхней полой вене:
 - диаметр, VTI, оценка венозного возврата.

Использование fESNO обеспечивало объективизацию гемодинамических нарушений, позволяло своевременно корректировать объём инфузий, определять необходимость вазоактивной поддержки и отслеживать динамику кардиальной функции (Таблица 6).

Динамика TAPSE и сердечного индекса ЛЖ у недоношенного новорождённого

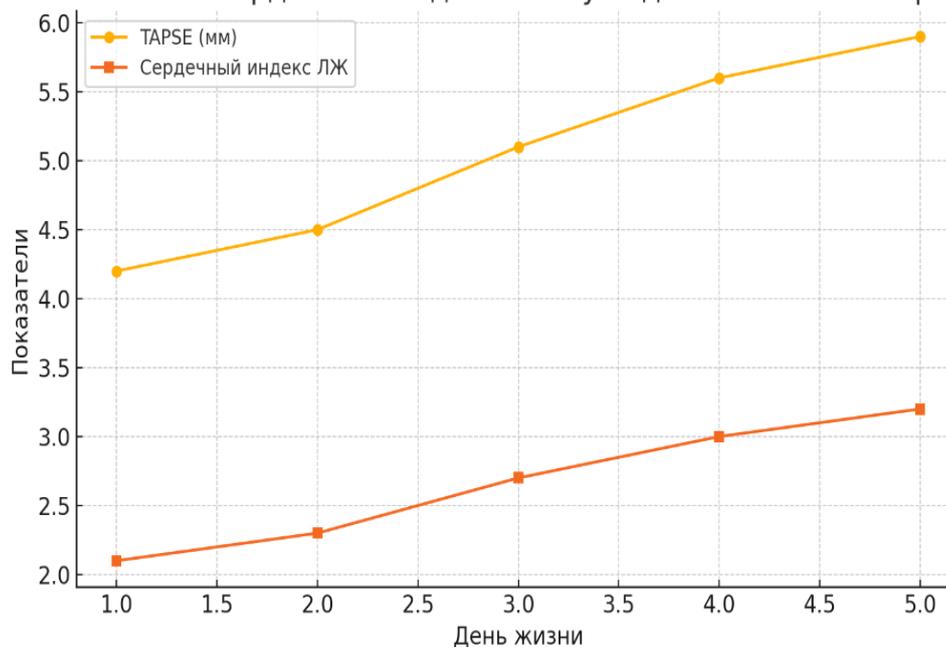


Рисунок 2 – Динамика TAPSE и сердечного индекса ЛЖ у недоношенных новорожденных.

Таблица 6 – Нормальные значения функциональных эхокардиографических показателей у новорождённых

Показатель	Норма	Примечание
Фракция выброса ЛЖ (%)	55–75%	Основной показатель систолической функции
Фракция укорочения ЛЖ (%)	28–45%	Дополнительный маркер насосной функции ЛЖ
TAPSE (мм)	>5 мм (у доношенных), >4 мм (у недоношенных)	Отражает продольную систолическую функцию ПЖ
Сердечный индекс ЛЖ (л/мин/м²)	2.5–4.0	Зависят от площади тела и перфузионного статуса
Давление в лёгочной артерии	<40 мм рт. ст. (у новорождённых)	Вычисляется по градиенту трикуспидальной регургитации
LA/Ao	<1.4	Повышение свидетельствует о перегрузке объёмом

На графике выше представлена динамика показателей TAPSE и сердечного индекса ЛЖ у недоношенного новорождённого в течение первых 5 дней жизни. Видно положительное нарастание обоих показателей, что интерпретируется как улучшение функции миокарда на фоне стабилизации гемодинамики и корректной терапии.

2.6.2. Аппараты искусственной вентиляции лёгких

Респираторную поддержку недоношенных новорождённых в отделении интенсивной терапии осуществляли с использованием современных аппаратов искусственной вентиляции лёгких, обеспечивающих широкий спектр режимов неинвазивной и инвазивной вентиляции, включая высокочастотную.

В работе применялись аппараты Hamilton C1/C2, Engstrom Carestation, Mindray SV300, Servo-i и Fabian HFO, позволяющие проводить респираторную терапию у детей с экстремально низкой массой тела и различной степенью дыхательной недостаточности. Оборудование обеспечивало основные режимы вентиляции (CPAP, PSV, SIMV, PCV, PRVC), а также высокочастотную осцилляторную вентиляцию у пациентов с тяжёлым РДС или неэффективностью традиционной ИВЛ.

Выбор аппарата и вентиляционного режима определялся индивидуально, в зависимости от гестационного возраста, массы тела, тяжести дыхательных нарушений и сопутствующей гемодинамической нестабильности. Эффективность респираторной поддержки оценивали на основании данных газового состава крови, показателей кислотно-основного состояния, сатурации, капнографии и функциональной эхокардиографии.

2.6.3. Респираторный и гемодинамический мониторинг

Комплексную оценку состояния недоношенных новорождённых в отделении реанимации и интенсивной терапии осуществляли с использованием современных мультипараметровых мониторов Mindray BeneVision N12, интегрированных в центральную мониторинговую систему.

В рамках респираторного мониторинга регистрировали: частота дыхательных движений, SpO_2 , параметры вентиляции (FiO_2 , PIP, MAP, экспираторный объём), а при необходимости — капнография ($EtCO_2$).

Гемодинамический мониторинг включал измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления (неинвазивного и инвазивного), температуры, перфузионного индекса, уровня диуреза и концентрации лактата (по

экспресс-анализу). Система позволяла проводить трендовый анализ, архивировать данные, автоматически фиксировать выход параметров за допустимые границы, что повышало оперативность клинических решений и обеспечивало стандартизированный контроль состояния тяжёлых пациентов.

2.7. СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программного пакета StatPlus7 (<https://www.analystsoft.com/ru/products/statplus/>).

Во всех случаях критический уровень значимости (p), при котором нулевая гипотеза отвергалась, был принят равным 0,05.

Для оценки распределения количественных данных применяли методы описательной статистики. При нормальном характере распределения использовали параметрические методы: вычислялась средняя арифметическая величина, её стандартная ошибка, а также t -критерий Стьюдента. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова.

Если распределение отклонялось от нормального, данные описывали медианой и межквартильным размахом, а для межгрупповых сравнений использовали непараметрические критерии (U -критерий Манна–Уитни).

Для анализа достоверности различий относительных величин применялся χ^2 -критерий Пирсона. При сравнении качественных признаков между двумя группами в ретроспективных исследованиях рассчитывали отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ). В случае проспективного анализа определяли относительный риск (ОР) и его 95% ДИ (рисунок 3).

Для оценки прогностической точности шкал, их валидности, качества бинарной классификации, а также диагностической эффективности применялся ROC-анализ с построением ROC-кривых и расчётом площади под кривой (AUC). Формирование прогностических моделей осуществлялось с

использованием логистической регрессии, где бинарный исход (например, летальный исход – да/нет) сопоставлялся с вероятностным прогнозом на основе логистической функции.

Для подтверждения или опровержения корреляционных связей между переменными дополнительно рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

С целью повышения точности прогнозирования и анализа мультифакторных взаимосвязей, была выполнена оценка предсказательной ценности с применением искусственных нейронных сетей.

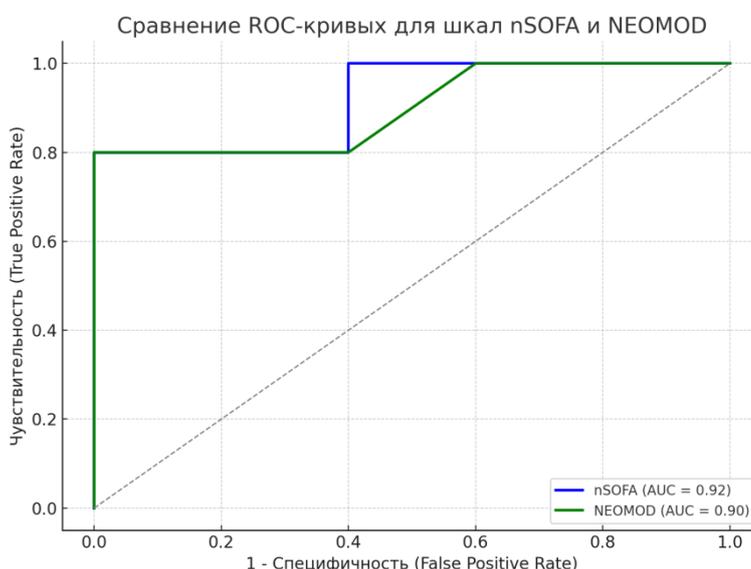


Рисунок 3 – ROC-кривые шкал nSOFA и NEOMOD.

Критерии исключения из статистического анализа

Для обеспечения достоверности и однородности полученных данных из анализа исключались пациенты при наличии следующих условий:

1. Нарушение протокола исследования, включая несоблюдение регламентов отбора, мониторинга или ведения пациента.
2. Ошибки при ведении документации, выражающиеся в некорректном или неполном заполнении электронной базы данных и/или индивидуальных карт пациентов.

3. Высокая доля пропущенных значений в ключевых переменных: пациенты с более чем 20% отсутствующих данных по критически значимым параметрам не включались в итоговый анализ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор исследования заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при планировании, проведении и представлении результатов диссертационной работы. Все этапы исследования, включая сбор, анализ и интерпретацию данных, осуществлялись независимо, без влияния сторонних организаций, финансовых структур или заинтересованных лиц.

ГЛАВА 3

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ШКАЛЫ nSOFA В
НЕОНАТОЛОГИИ:

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

3.1. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ШКАЛЫ nSOFA ПРИ
НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в исследование, представлена в таблице 7. Данные включают сведения о количестве пациентов, возрасте, массе тела при поступлении, распространённости ключевых патологических состояний, частоте летальных исходов.

Таблица 7 – Клинико-демографическая характеристика исследуемой популяции пациентов

Показатель	Значение
Общее число пациентов, n (%)	121 (100%)
Средний возраст, сутки	8,1 ± 3,9
Масса тела при рождении, г	2682,8 ± 911,3
Летальный исход, n (%)	12 (9,9%)
Мужской пол, n (%)	64 (52,9%)
Врожденная пневмония, n (%)	71 (58,7%)
Язвенно-некротический энтероколит, n (%)	36 (29,9%)
Ранний неонатальный сепсис, n (%)	7 (5,7%)
Поздний неонатальный сепсис, n (%)	7 (5,7%)

Результаты оценки прогностической значимости шкалы nSOFA у недоношенных с инфекционной патологией представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Прогностическая эффективность шкалы nSOFA в общей когорте недоношенных новорождённых с инфекционной патологией (n = 121)

Характеристики	n SOFA
Средний балл, выжившие	1,89±0,23
Средний балл, погибшие	8,74±1,21
Площадь под ROC-кривой	0,981±0,014
Точка разделения рисков смерти	8 баллов (при чувствительности 0,875 и специфичности 0,960)
Прогностичность положительного теста	0,700
Прогностичность отрицательного теста	0,774

Анализ данных таблицы 8 демонстрирует высокую прогностическую способность шкалы nSOFA в отношении риска летального исхода во всей когорте недоношенных новорождённых с инфекционными заболеваниями, включая сепсис, врождённую пневмонию и НЭК.

Медианные значения nSOFA у умерших значительно превышали таковые у выживших ($p < 0,01$), что подтверждает выраженную дискриминационную силу шкалы при стратификации риска.

Проведённый ROC-анализ (таблица 9) показал, что $AUC = 0,981$, что соответствует практически идеальной способности шкалы различать пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом. Оптимальная точка разделения составила 8 баллов ($Se = 0,875$; $Sp = 0,960$), что делает её применимой для клинической оценки тяжести состояния.

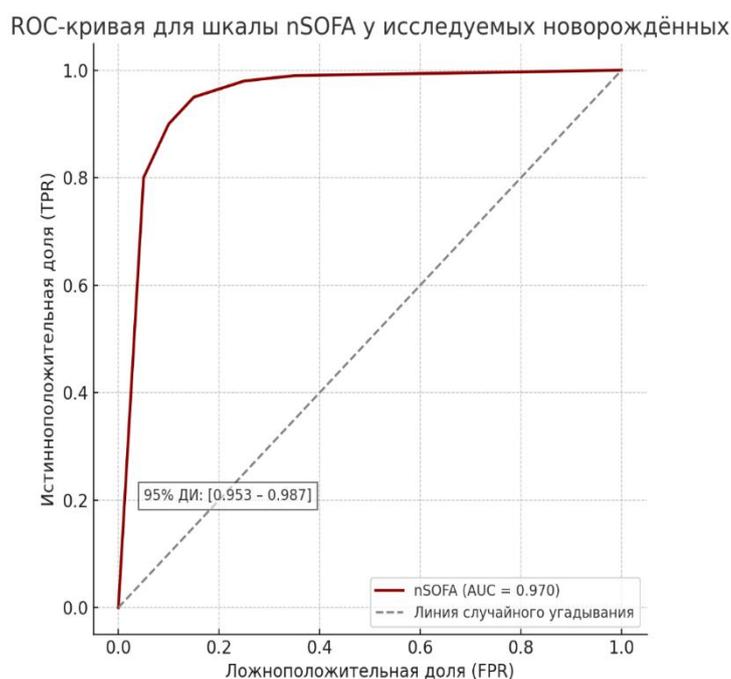


Рисунок 4 - Вычисление площади под ROC-кривой для шкалы nSOFA у исследуемых новорожденных.

Таблица 9 – Характеристика ROC-анализа шкалы nSOFA

№	Показатель	Значение
О	Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,981
	Статистическая ошибка	0,014
Л	95% Доверительный интервал (нижняя граница)	0,953
	95% Доверительный интервал (верхняя граница)	1,000

ученные значения AUC свидетельствуют о высокой прогностической значимости шкалы nSOFA в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. В рамках настоящего анализа данная система демонстрирует максимальную дискриминационную способность в сравнении с другими оценочными параметрами, включёнными в исследование.

Таким образом, шкала nSOFA показала высокую точность прогнозирования исходов в общей когорте недоношенных новорождённых с инфекционной патологией — как при сепсисе, так и при НЭК и врождённой пневмонии. Это позволяет рассматривать nSOFA как надёжный инструмент ранней стратификации риска в условиях ОРИТН.

Резюме: Цель данного этапа исследования заключалась в разработке и апробации подхода к стратификации риска летального исхода у недоношенных новорождённых с инфекционной патологией в условиях отечественного отделения неонатальной интенсивной терапии, основанного на использовании объективной шкалы оценки полиорганной дисфункции nSOFA.

По результатам анализа клинических и лабораторных данных у недоношенных новорождённых с инфекционными заболеваниями выявлены выраженные различия в степени органной дисфункции между выжившими и умершими пациентами. Показано, что повышение оценки по шкале nSOFA ассоциируется с увеличением риска летального исхода, а установленное пороговое значение обладает высокой прогностической значимостью для ранней стратификации риска.

Полученные данные подтверждают возможность применения шкалы nSOFA в клинической практике отделений интенсивной терапии новорождённых как объективного инструмента для выделения группы высокого риска и оценки тяжести состояния в ранние сроки заболевания.

3.2. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ШКАЛЫ nSOFA В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ

На данном этапе исследования проведён анализ когорты, включающей 109 недоношенных новорождённых, преимущественно с респираторным дистресс-синдромом, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. У части пациентов имело место сочетание с инфекционными заболеваниями, что отражало гетерогенность клинической картины. Медиана массы тела при рождении составила 1171 г [интерквартильный размах: 772–1451 г], а гестационного возраста – 29 недель [26–32 недели]).

Целью анализа являлась оценка прогностической значимости шкалы органной дисфункции nSOFA у недоношенных новорождённых с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и определение её диагностической ценности в отношении риска неблагоприятного исхода. Обследование и наблюдение проводились от момента поступления ребёнка в ОРИТН и продолжались до перевода в отделение патологии новорожденных или летального исхода.

Летальность в данной когорте составила 20,1% (22 пациента). Медианный постнатальный возраст на момент смерти составил 7 суток (95% доверительный интервал: 4–18 дней).

Наиболее ранние случаи смерти (у 2 пациентов, 1,9%) были зарегистрированы в течение первых 72 часов жизни и были обусловлены выраженной сердечно-респираторной нестабильностью, развившейся в ранние сроки после рождения. Демографические параметры и перинатальные характеристики пациентов в зависимости от исхода госпитализации представлены в таблице 10.

По нашим данным (см. табл. 10) у новорождённых, завершивших госпитализацию летальным исходом, отмечались статистически значимо меньшие показатели массы тела при рождении и гестационного возраста. Кроме того, в этой группе преобладали дети с экстремально низкой массой тела (<1000 г). Указанные пациенты чаще нуждались в проведении инвазивной респираторной

поддержки, а также чаще имели клинические признаки раннего неонатального сепсиса.

Таблица 10 – Клинико-демографические характеристики включённых новорождённых с РДС.

Показатели	Выжившие (n=87)	Умершие (n=22)	p
Масса тела, г	1280 [980; 1540]	880 [720; 1060]	< 0,01
Гестационный возраст, недели	30 [28; 32]	27 [26; 28]	< 0,05
Масса тела менее 1000 г, n, %	10 (11,5%)	18 (81,8%)	$\chi^2 = 41,9$; p < 0,001
Женский пол, n, %	37 (42,3%)	10 (45,5%)	$\chi^2 = 0,06$; p = 0,90
Инвазивная ИВЛ, n, %	61 (56,5%)	22 (100%)	$\chi^2 = 7,07$; p = 0,008

Максимальные значения по шкале nSOFA, зафиксированные в течение первых 72 часов после рождения, также существенно различались между группами выживших и умерших, что подчёркивает прогностическую значимость данного инструмента в условиях отделения интенсивной терапии новорождённых. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение балльных значений по шкале nSOFA у новорождённых с различным клиническим исходом

Показатели nSOFA	Выжившие (n=87)	Умершие (n=22)	χ^2 / p
0–1 балл, n (%)	75 (86,2%)	1 (4,5%)	$\chi^2 = 51,7$; p = 0,001
2 балла, n (%)	5 (5,7%)	3 (13,6%)	$\chi^2 = 3,8$; p = 0,052
3 балла, n (%)	2 (2,3%)	8 (36,4%)	$\chi^2 = 20,5$; p = 0,001
4 балла, n (%)	4 (4,6%)	4 (18,2%)	$\chi^2 = 2,98$; p = 0,08
5 и более баллов, n (%)	1 (1,2%)	6 (27,3%)	$\chi^2 = 15,8$; p = 0,001
Медиана [Q1; Q3]	1[0;2]	4[3;6]	p < 0,001

Анализ распределения новорождённых в зависимости от балльных значений шкалы nSOFA выявил выраженные различия между группами выживших и умерших. Так, среди пациентов с благоприятным исходом значительное большинство (86,2%) имели оценку от 0 до 1 балла, в то время как в группе с летальным исходом это значение было отмечено только у одного пациента ($\chi^2 = 51,7$; p = 0,001). Оценки от 3 баллов и выше достоверно чаще регистрировались у погибших: 3 балла — у 36,4% умерших (против 2,3% выживших; $\chi^2 = 20,5$; p = 0,001), а значения ≥ 5 баллов также оказались

характерны преимущественно для группы с неблагоприятным исходом ($\chi^2 = 15,8$; $p = 0,001$).

Средние значения nSOFA в указанных подгруппах также различались статистически значимо: у выживших пациентов они составили $0,53 \pm 0,01$ балла, тогда как в группе умерших – $3,8 \pm 0,1$ балла ($p < 0,001$), что подтверждает высокую дискриминационную способность шкалы для прогнозирования летального исхода у новорождённых.

Анализ логистической регрессии показал наличие статистически значимой ассоциации между неблагоприятным клиническим исходом у недоношенных новорождённых и двумя ключевыми параметрами — массой тела при рождении и наибольшим значением оценки по шкале nSOFA, зарегистрированным в раннем неонатальном периоде. В частности, значение nSOFA, превышающее 3 балла, ассоциировалось с увеличением риска летального исхода более чем в 2,5 раза (OR = 2,5; 95% доверительный интервал: 1,39–4,64; $p = 0,002$), что подчёркивает высокую прогностическую значимость данного показателя представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Модель логистической регрессии: влияние массы тела и nSOFA на риск летального исхода у недоношенных новорождённых

Переменные	OR	95% ДИ: нижняя граница	95% ДИ: верхняя граница	p-значение
Масса тела < 1000 г	0.997	0.996	0.998	<0,001
nSOFA > 3 баллов	2.51	1.43	4.36	0,02
nSOFA > 5 баллов	20.83	4.01	91.54	<0,001

Примечание: OR –отношение шансов.

Площадь под ROC-кривой (AUC ROC) при использовании порогового значения nSOFA > 3 баллов составил 0,796 (95% доверительный интервал: 0,763–0,827), что свидетельствует о приемлемой точности модели в прогнозировании летального исхода. Значения чувствительности и специфичности составили 67% и 80% соответственно. Положительная прогностическая ценность достигла 57%, тогда как отрицательная прогностическая ценность составила 86%. Эти результаты указывают на

достоверную связь между высоким уровнем органной дисфункции, определяемой по шкале nSOFA, и повышенным риском смертельного исхода у глубоко недоношенных новорожденных, представлена на рисунке 5.

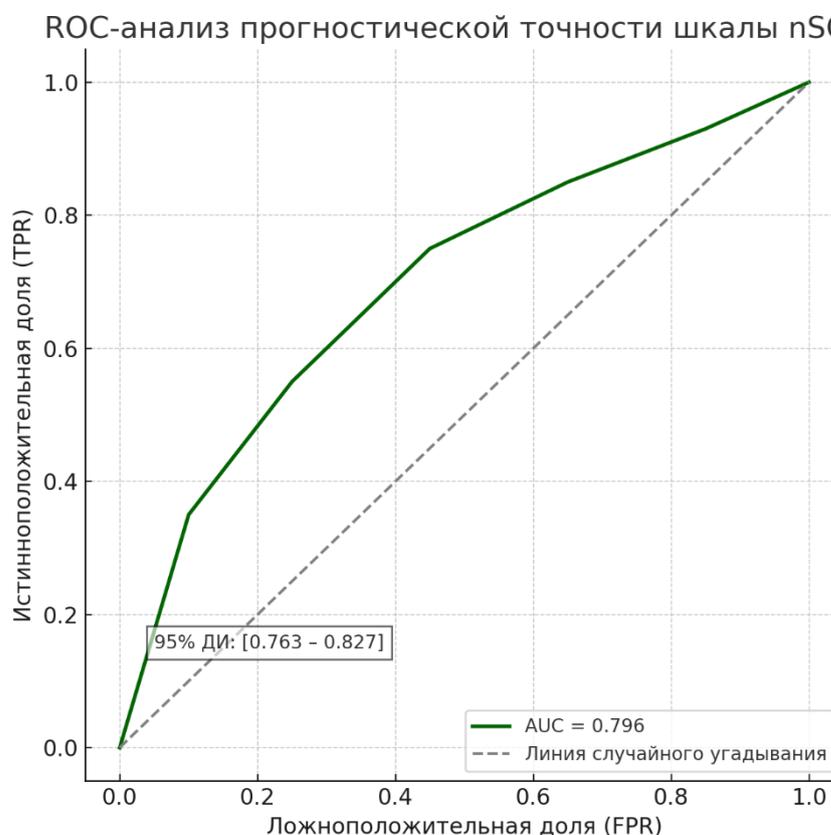


Рисунок 5 – ROC-анализ прогностической точности шкалы nSOFA в оценке вероятности летального исхода у новорождённых с критическим состоянием.

Резюме: Оценена прогностическая значимость шкалы nSOFA у недоношенных новорождённых с респираторным дистресс-синдромом. Установлено, что максимальное значение nSOFA в первые 72 часа жизни является важным маркером риска неблагоприятного исхода. Показано, что повышение баллов по шкале достоверно ассоциировано с увеличением вероятности летального исхода, а пороговое значение >3 баллов обладает удовлетворительными дискриминационными характеристиками.

Различия в распределении nSOFA между выжившими и умершими пациентами подчёркивают связь степени органной дисфункции с клиническим прогнозом и подтверждают возможность применения шкалы для стратификации риска в раннем неонатальном периоде. Полученные данные демонстрируют, что

использование nSOFA позволяет количественно оценивать тяжесть состояния и способствует своевременному выявлению критического ухудшения.

Несмотря на значимость результатов, исследование ограничено ретроспективным компонентом и гетерогенностью клинических состояний включённых пациентов, что может влиять на формирование отдельных показателей шкалы. В целом, полученные результаты подтверждают целесообразность применения шкалы nSOFA в практике неонатальных отделений интенсивной терапии как объективного инструмента раннего прогнозирования исходов и оценки выраженности органной дисфункции у недоношенных новорождённых.

3.3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ШКАЛ NSOFA И NEOMOD ПО ДИСКРИМИНАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

Для оценки прогностических возможностей шкал nSOFA и NEOMOD проведён сравнительный анализ их максимальных значений у недоношенных новорождённых, включённых в исследование (n = 109). Критерии включения и исключения рассмотрены ранее в главе 3.2.

Таблица 13 – Клинико-демографические характеристики включённых новорождённых

Показатели	Выжившие (n=87)	Умершие (n=22)	p
Масса тела, г	1280 [970; 1540]	880 [720; 1060]	< 0,01
Гестационный возраст, недели	30 [28; 32]	27 [26; 28]	< 0,05
Масса тела менее 1000г, n, %	10 (11,5%)	18 (81,8%)	$\chi^2 = 41,9$; p < 0,001
Женский пол, n, %	37 (42,3%)	10 (45,5%)	$\chi^2 = 0,06$; p = 0,90
Инвазивная ИВЛ, n, %	61 (56,5%)	22 (100%)	$\chi^2 = 7,07$; p = 0,008
Ранний сепсис, n, %	5 (5,7%)	6 (27,3%)	$\chi^2 = 6,75$; p = 0,011
Поздний сепсис, n, %	8 (9,2%)	5 (22,7%)	$\chi^2 = 1,90$; p = 0,168
Врожденная пневмония, n, %	27 (31,0%)	4 (18,2%)	$\chi^2 = 0,86$; p = 0,353

Клинико-демографические характеристики данной когорты были подробно представлены (Таблица 13); в рамках настоящего подраздела основное внимание уделено различиям в оценочных шкалах, ассоциированных с исходом госпитализации.

Анализ данных, представленных в таблице 13, позволяет заключить, что у новорожденных, завершивших госпитализацию летальным исходом, статистически значимо чаще отмечались более низкие показатели массы тела при рождении, а также меньший гестационный возраст.

Существенно преобладала доля пациентов с экстремально низкой массой тела. В данной группе также с большей частотой применялась инвазивная респираторная поддержка, а ранний неонатальный сепсис встречался значительно чаще по сравнению с выжившими.

Дополнительно была изучена временная структура наступления летального исхода. Среди умерших новорождённых ($n = 22$):

- 31,8% (7 пациентов) умерли в первые 72 часа жизни, преимущественно на фоне выраженной дыхательной недостаточности, прогрессирующей метаболической декомпенсации и раннего сепсиса.
- 45,4% (10 пациентов) - в период с 4-х по 10-е сутки жизни, чаще при нарастающей полиорганной дисфункции и неэффективности проводимой респираторной поддержки.
- 22,8% (5 пациентов) - после 10-х суток жизни, преимущественно на фоне тяжёлого РДС, осложнённого инфекционными процессами и нарушениями гемодинамики.

Медианный возраст наступления летального исхода составил 8 суток (межквартильный размах: 4–15 суток), что характеризует данную когорту как популяцию с высоким риском неблагоприятных исходов в раннем неонатальном периоде.

Сравнение значений nSOFA и NEOMOD показало, что у умерших пациентов регистрировались существенно более высокие показатели обеих шкал по сравнению с выжившими. Это отражает более выраженную степень

органной дисфункции у новорождённых с неблагоприятным исходом и подтверждает взаимосвязь между тяжестью полиорганного поражения и риском летального исхода, что наглядно представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Распределение баллов по шкалам nSOFA и NEOMOD среди выживших и умерших новорожденных.

Показатели	Выжившие (n=87), nSOFA	Умершие (n=22), nSOFA	Достоверность, nSOFA
Распределение баллов по шкале nSOFA			
0–1 балл, n, %	75 (86,2%)	1 (4,5%)	$\chi^2=51,7$ p=0,001
2 балла, n, %	5 (5,7%)	3 (13,6%)	$\chi^2=3,8$ p=0,052
3 балла, n, %	2 (2,3%)	8 (36,4%)	$\chi^2=20,5$ p=0,001
4 балла, n, %	4 (4,6%)	4 (18,2%)	$\chi^2=2,98$ p=0,08
5 и более баллов	1 (1,2%)	6 (27,3%)	$\chi^2=15,8$ p=0,001
Медиана [Q1;Q3]	1[0;2]	4[3;6]	p < 0,001
Распределение баллов по шкале NEOMOD			
0–1 балл, n, %	10 (11,4%)	0 –	$\chi^2=1,58$ p=0,21
2 балла, n, %	22 (25,3%)	5 (22,7%)	$\chi^2=0,01$ p=0,98
3 балла, n, %	34 (39,0%)	6 (27,3%)	$\chi^2=0,61$ p=0,44
4 балла, n, %	13 (14,9%)	3 (13,6%)	$\chi^2=0,03$ p=0,86
5 и более баллов	8 (8,4%)	8 (36,4%)	$\chi^2=4,56$ p=0,03
Медиана [Q1;Q3]	2[1;3]	3[2;5]	p<0,01

Анализ данных, представленных в таблице 14, демонстрирует достоверное различие в средних значениях шкал nSOFA и NEOMOD между группами выживших и умерших новорожденных. Установлено, что летальный исход с высокой вероятностью наблюдался при достижении порогового значения ≥ 3 баллов по шкале nSOFA и ≥ 5 баллов по шкале NEOMOD.

Динамическая оценка выраженности органной дисфункции показала принципиально различающиеся траектории изменений баллов по шкалам nSOFA и NEOMOD у выживших и умерших новорождённых.

У выживших пациентов наблюдалось достоверное снижение оценки по обеим шкалам к седьмым суткам пребывания в отделении интенсивной терапии, что отражало тенденцию к стабилизации состояния. В частности, показатель nSOFA уменьшился с $0,53 \pm 0,01$ до 0 баллов (p < 0,01), а NEOMOD — с $2,3 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,1$ (p = 0,041) – таблица 15.

Таблица 15 – Динамика оценки по шкалам nSOFA и NEOMOD к 7-м суткам жизни новорожденных

Шкала	Исход	Начальное значение	Значение к 7-м суткам	Достоверность p
nSOFA	Выжившие	0,53 ± 0,01	0	p<0,01
nSOFA	Умершие	3,8 ± 0,1	6,6 ± 0,3	p< 0,01
NEOMOD	Выжившие	2,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1	p=0,041
NEOMOD	Умершие	3,3 ± 0,1	5,0 ± 0,2	p=0,44

В группе умерших пациентов, напротив, отмечался прирост баллов, свидетельствующий о прогрессировании органной дисфункции. По шкале nSOFA значения увеличивались с $3,8 \pm 0,1$ до $6,6 \pm 0,3$ ($p < 0,01$), а по шкале NEOMOD — с $3,3 \pm 0,1$ до $5,0 \pm 0,2$ ($p = 0,44$). Подобная разнонаправленная динамика подчёркивает прогностическую ценность раннего отслеживания изменения оценок и подтверждает возможность использования обеих шкал для мониторинга тяжести состояния у глубоко недоношенных новорождённых.

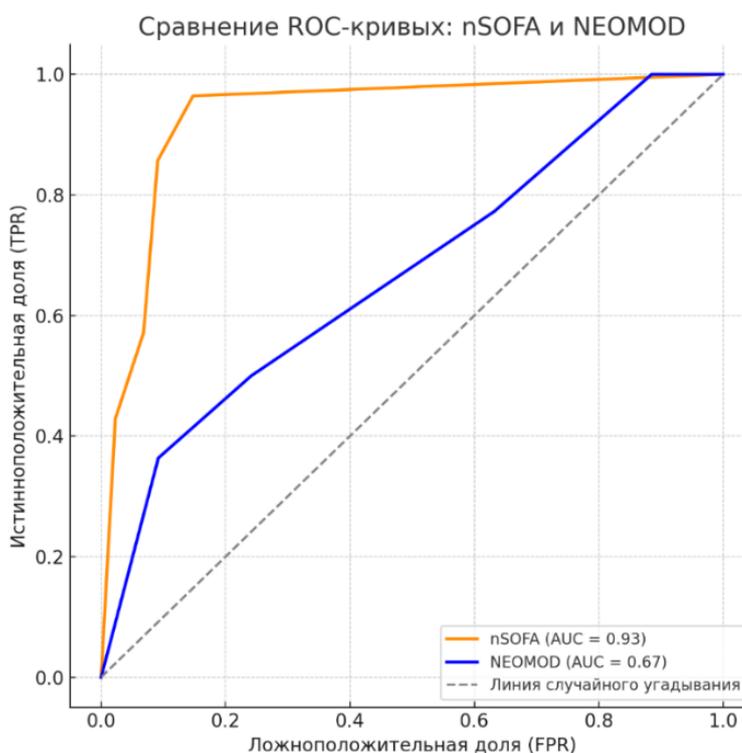


Рисунок 6 - ROC-кривые шкал nSOFA и NEOMOD для оценки риска гибели новорожденных.

Результаты ROC-анализа подтверждают высокую дискриминационную способность обеих шкал: площадь под кривой (AUC) при nSOFA > 3 баллов

составила 0,796 (95% доверительный интервал: 0,763–0,827), что соответствует чувствительности 67% и специфичности 80%. Положительная прогностическая ценность достигала 57%, а отрицательная — 86%. Аналогичные показатели были зафиксированы для шкалы NEOMOD при пороговом значении >5 баллов: AUC = 0,771 (95% ДИ: 0,721–0,817), с теми же показателями чувствительности, специфичности и прогностических значений. Эти данные визуализированы на рисунке 6.

Полученные данные показали отсутствие статистически значимых различий между AUC ROC шкал nSOFA и NEOMOD ($p > 0,05$), что свидетельствует об их сопоставимой диагностической ценности в прогнозировании летального исхода у глубоко недоношенных новорождённых. Это подтверждает возможность использования обеих шкал для стратификации риска в отделениях интенсивной терапии. При этом nSOFA продемонстрировала клиническую применимость не только при сепсисе, но и у более широкой категории критически больных новорождённых, независимо от характера основного заболевания.

Резюме: Нами проведена оценка прогностической значимости шкал nSOFA и NEOMOD у глубоко недоношенных новорождённых, находившихся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Установлено, что обе шкалы позволяют дифференцировать группы высокого и низкого риска летального исхода, при этом их дискриминационные характеристики оказались сопоставимыми. Максимальные значения nSOFA и NEOMOD в первые 72 часа жизни достоверно различались у выживших и умерших пациентов, что подтверждает связь выраженности органной дисфункции с исходом заболевания. Выявлено, что превышение пороговых уровней по шкале nSOFA - 3 балла, а по шкале NEOMOD -5 баллов – ассоциируется с ростом вероятности неблагоприятного исхода. Динамическое наблюдение показало разнонаправленные изменения баллов у выживших и умерших новорождённых: у выживших отмечалось снижение оценки по обеим шкалам к седьмым суткам, тогда как у умерших — увеличение. Эти данные отражают клиническую значимость регулярной оценки степени органной дисфункции и подтверждают

возможность применения шкал nSOFA и NEOMOD для мониторинга тяжести состояния в раннем неонатальном периоде.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения количественной оценки органной дисфункции в структуру комплексного наблюдения за глубоко недоношенными новорождёнными и позволяют рассматривать шкалы nSOFA и NEOMOD как объективные инструменты стратификации риска в условиях реанимации и интенсивной терапии новорождённых.

ГЛАВА 4

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШКАЛЫ nSOFA ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К
ОГРАНИЧИТЕЛЬНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У КРИТИЧЕСКИ
БОЛЬНЫХ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ**

На данном этапе исследования из общей выборки 230 недоношенных новорождённых была сформирована группа из 110 пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых, у которых проведено углублённое исследование гемодинамических параметров и выполнен комплексный анализ объёмов инфузионной терапии с целью обоснования и разработки принципов ограничительной инфузионной терапии. Сводные данные по данной выборке представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Выжившие (n=99)	Умершие (n=11)	Достоверность
Масса тела, г.	1291 [950–1451]	930 [772–1100]	$p < 0,01$
Гестационный возраст, недели	31 [28;32]	27 [26;30]	$p < 0,05$
Масса тела менее 1000 г, n (%)	10 (11,1%)	8 (72,9%)	$\chi^2 = 41,7$; $p < 0,001$
Женский пол, n (%)	41 (41,4%)	5 (45,5%)	$\chi^2 = 0,06$; $p = 0,90$
Ранний неонатальный сепсис, n (%)	5 (5,0%)	3 (27,0%)	$\chi^2 = 6,75$; $p = 0,011$
Поздний неонатальный сепсис, n (%)	8 (8,0%)	2 (18,1%)	$\chi^2 = 1,90$; $p = 0,168$
Врожденная пневмония, n (%)	32 (32,4%)	2 (18,1%)	$\chi^2 = 0,86$; $p = 0,353$
РДС, n (%)	54 (54,6%)	4 (36,8%)	$\chi^2 = 2,9$; $p = 0,092$

Интерпретация данных таблицы 16 указывает на то, что новорожденные, завершившие госпитализацию с летальным исходом, имели значимо меньшие значения массы тела при рождении и гестационного возраста, что позволяет

говорить о наличии у них исходных факторов, предрасполагающих к развитию тяжелого течения заболевания.

Таблица 17 – Динамика баллов nSOFA и NEOMOD на 1-е, 3-и, 5-е сутки

Шкала	Исход	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	Δ (1→5 сут)	p (динамика)
nSOFA	Выжившие	$0,53 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,02$	0	-0,53	$p < 0,01$
nSOFA	Умершие	$3,8 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,3$	+2,8	$p < 0,01$
NEOMOD	Выжившие	$2,3 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	-0,8	$p = 0,041$
NEOMOD	Умершие	$3,3 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,2$	+1,7	$p = 0,44$

Анализ динамики баллов по шкалам nSOFA и NEOMOD (см.табл.17) выявил принципиально различное направление изменений показателей у выживших и умерших недоношенных новорождённых.

У выживших пациентов отмечалось последовательное снижение выраженности органной дисфункции. По шкале nSOFA среднее значение уменьшилось с $0,53 \pm 0,01$ в первые сутки до 0 баллов к пятым суткам ($\Delta = -0,53$; $p < 0,01$), что отражает восстановление респираторной и гемодинамической стабильности, а также нормализацию тромбоцитарных показателей. Сходная тенденция наблюдалась и по шкале NEOMOD: снижение с $2,3 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,1$ баллов ($\Delta = -0,8$; $p = 0,041$), что подтверждает регресс органной дисфункции в динамике.

Умершие пациенты, напротив, демонстрировали прогрессирование тяжести состояния. По шкале nSOFA наблюдалось значительное увеличение показателей с $3,8 \pm 0,1$ до $6,6 \pm 0,3$ баллов ($\Delta = +2,8$; $p < 0,01$). Увеличение отражало нарастание респираторных нарушений, потребности в вазоактивной поддержке и выраженную тромбоцитопению. По шкале NEOMOD также отмечался рост – с $3,3 \pm 0,1$ до $5,0 \pm 0,2$ баллов ($\Delta = +1,7$), однако статистическая значимость изменений не достигла уровня $p < 0,05$ ($p = 0,44$), что указывает на меньшую чувствительность данной шкалы к динамике состояния в раннем неонатальном периоде.

Таким образом, у выживших новорождённых динамика по обеим шкалам характеризовалась снижением степени органной дисфункции, тогда как у умерших – её прогрессированием. При этом nSOFA продемонстрировала более

выраженную и статистически значимую динамическую дифференциацию, что подтверждает её высокую чувствительность для мониторинга тяжести состояния у глубоко недоношенных новорождённых в первые 5 суток жизни.

В рамках данного этапа исследования был проведен сравнительный анализ параметров центральной гемодинамики, тяжести состояния, а также объемов инфузионной терапии у новорожденных, выживших и умерших в отделении реанимации и интенсивной терапии (таблица 18).

Вполне вероятно, что высокий показатель тяжести состояния у данной категории новорожденных был обусловлен меньшими гестационным возрастом и массой тела при рождении, что согласуется с полученными ранее данными о предрасположенности крайне незрелых пациентов к развитию полиорганной недостаточности и неблагоприятного исхода.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика параметров центральной гемодинамики и инфузионной нагрузки у недоношенных новорожденных в зависимости от клинического исхода

Показатели	Выжившие, (n = 99)	Умершие, (n = 11)	P
Среднее давление в правом желудочке, мм рт. ст.			
1-е сутки	26,7 [25; 28]	28,4 [27; 29]	< 0,05
3-и сутки	29,2 [28; 30]	29,9 [29; 30]	< 0,05
5-е сутки	26 [25; 27]	29,8 [29; 30]	< 0,05
Фракция выброса левого желудочка, %			
1-е сутки	65 [63; 68]	63,2 [62; 64]	> 0,05
3-и сутки	68 [62; 69]	70,5 [70; 71]	< 0,05
5-е сутки	67,5 [66; 69]	68,9 [68; 70]	> 0,05
Дотация жидкости, мл/кг			
1-е сутки	148,2 [142; 153]	158,3 [150; 165]	< 0,01
3-и сутки	129,0 [125; 134]	157,4 [152; 161]	< 0,001
5-е сутки	127,2 [122; 132]	142,1 [139; 147]	< 0,001
Первичная оценка по шкале nSOFA, баллы	3,4 [2; 4]	8,1 [7; 9]	< 0,001
Применение вазоактивной терапии			
Только допамин	24 (88,9%)	3 (33,3%)	< 0,05
Допамин + добутамин	2 (7,4%)	5 (55,5%)	$\chi^2= 9,4$; $p < 0,05$
Допамин + добутамин + адреналин	1 (3,7%)	4 (44,4%)	
Инотропно-вазопрессорный индекс	5,5 [4; 8]	19,5 [17; 22]	< 0,001

Анализ представленных в таблице 18 данных позволяет заключить, что среди умерших недоношенных новорожденных в первые пять суток интенсивной терапии наблюдалось статистически значимое повышение среднего давления в правом желудочке (СДПЖ), а также более высокая фракция выброса левого желудочка на третьи сутки лечения по сравнению с выжившими пациентами.

Анализ потребности в вазоактивных препаратах показал выраженные различия между группами выживших и умерших недоношенных новорожденных. У пациентов, завершивших лечение благоприятным исходом, стартовые значения инотропно-вазопрессорного индекса (ИВИ) составили в среднем $5,2 \pm 0,3$, тогда как у умерших новорожденных данный показатель был более чем в два раза выше - $11,4 \pm 0,5$.

Максимальная потребность в вазоактивной поддержке также значительно различалась между группами. У выживших максимальный ИВИ достигал $7,8 \pm 0,4$, тогда как у умерших — $19,5 \pm 0,6$, что отражает существенно более выраженную гемодинамическую нестабильность. Динамика дозирования имела принципиально различный характер: повышение ИВИ от стартового к максимальному уровню составило лишь $+2,6$ у выживших, но $+8,1$ у умерших пациентов, что свидетельствует о быстром нарастании зависимости от вазоактивных препаратов при неблагоприятном течении заболевания.

Дополнительно отмечено, что комбинированная вазоактивная терапия применялась значительно чаще среди умерших новорожденных (44%), тогда как в группе выживших её необходимость возникала лишь в 11% случаев. Увеличенная частота использования сочетаний допамина, добутамина и адреналина подчёркивает большую степень сердечно-сосудистой дисфункции у пациентов с летальным исходом.

Таким образом, показатели вазоактивной поддержки демонстрируют тесную связь между выраженностью гемодинамических нарушений и вероятностью неблагоприятного исхода, подтверждая клиническую

значимость мониторинга ИВИ и динамики вазоактивной терапии в оценке тяжести состояния глубоко недоношенных новорождённых.

Важно отметить, что инфузионная терапия у новорождённых обеих групп носила преимущественно либеральный характер. При этом по результатам анализа установлено, что у умерших пациентов объём инфузионной поддержки был статистически значимо выше на всех этапах наблюдения по сравнению с выжившими. Полученные различия отражают более тяжёлое клиническое состояние и необходимость проведения интенсивной волемической терапии в группе неблагоприятного исхода.

Можно заключить, что более высокий объём инфузионной терапии ассоциировался с повышенной летальностью у глубоко недоношенных новорождённых, однако причинно-следственная связь между инфузионной нагрузкой, изменением массы тела и исходом заболевания требует дальнейшего изучения.

Данный факт указывает на необходимость количественной оценки взаимосвязи между объёмом инфузионной терапии и риском неблагоприятного исхода. Для определения порогового значения инфузионной нагрузки, при превышении которого отмечается рост вероятности летального исхода, нами был выполнен ROC-анализ. Методология ROC-кривой позволяет выявить оптимальную «точку отсечения» путём сопоставления чувствительности и специфичности различных уровней инфузионной терапии, что обеспечивает выбор статистически обоснованного прогностического порога (Рисунок 7).

Результаты ROC-анализа, направленного на определение прогностического порогового значения объёма инфузионной терапии, представлены в таблице 19.

На основании максимального значения индекса Юдена ($J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$) установлено, что оптимальным порогом, разделяющим группы высокого и низкого риска, является объём инфузионной терапии 100 мл/кг/сут.

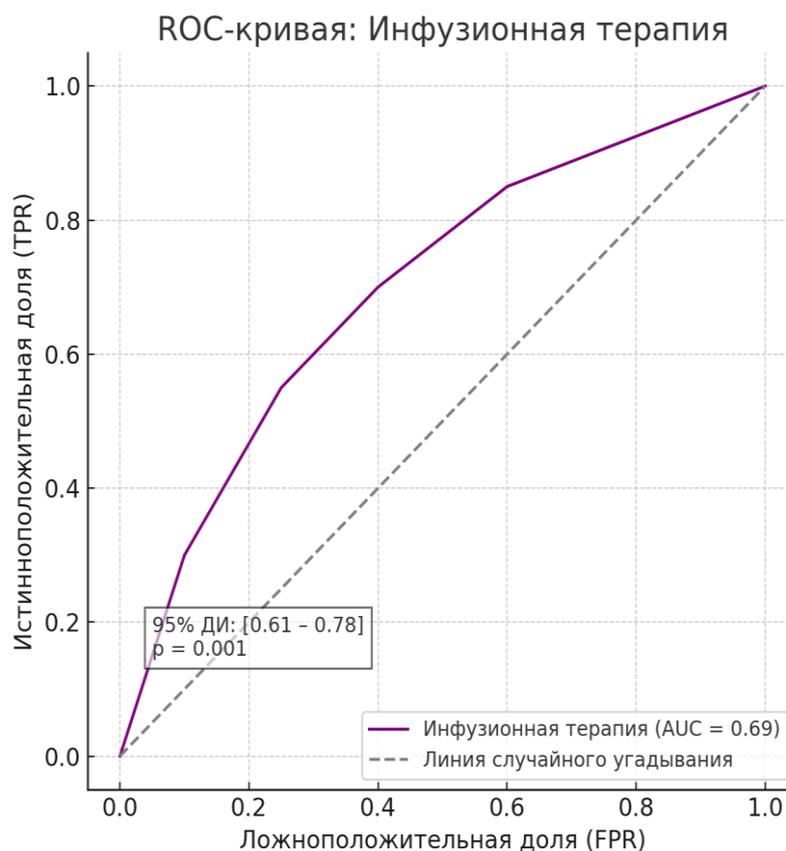


Рисунок 7 – Результаты ROC-анализа по определению прогностической значимости объема инфузионной терапии.

Таблица 19 – Характеристика ROC-анализа по определению прогностической значимости объема инфузионной терапии

Характеристика	Пороговое значение	AUC ROC	95% ДИ	p
Инфузионная терапия, мл/кг	100	0,69	0,61 – 0,78	0,001

Примечание: ДИ – доверительный интервал; AUC ROC – площадь под кривой характеристик работы приемника (Receiver Operating Characteristic).

Данное значение соответствует сочетанию наибольшей чувствительности и специфичности среди исследуемых уровней инфузионной нагрузки. При этом площадь под ROC-кривой (AUC ROC) составила 0,69, что указывает на удовлетворительную дискриминационную способность модели (95% доверительный интервал: 0,61–0,78, p = 0,001) (Таблица 19).

Учитывая, что чрезмерный объем инфузионной терапии у недоношенных новорожденных может способствовать росту давления в легочном сосудистом русле, целесообразным представляется мониторинг динамических изменений среднего давления в правом желудочке сердца (СДПЖ), как маркера

возможной перегрузки правых отделов сердца. Иллюстрация соответствующих данных приведена на рисунке 8.

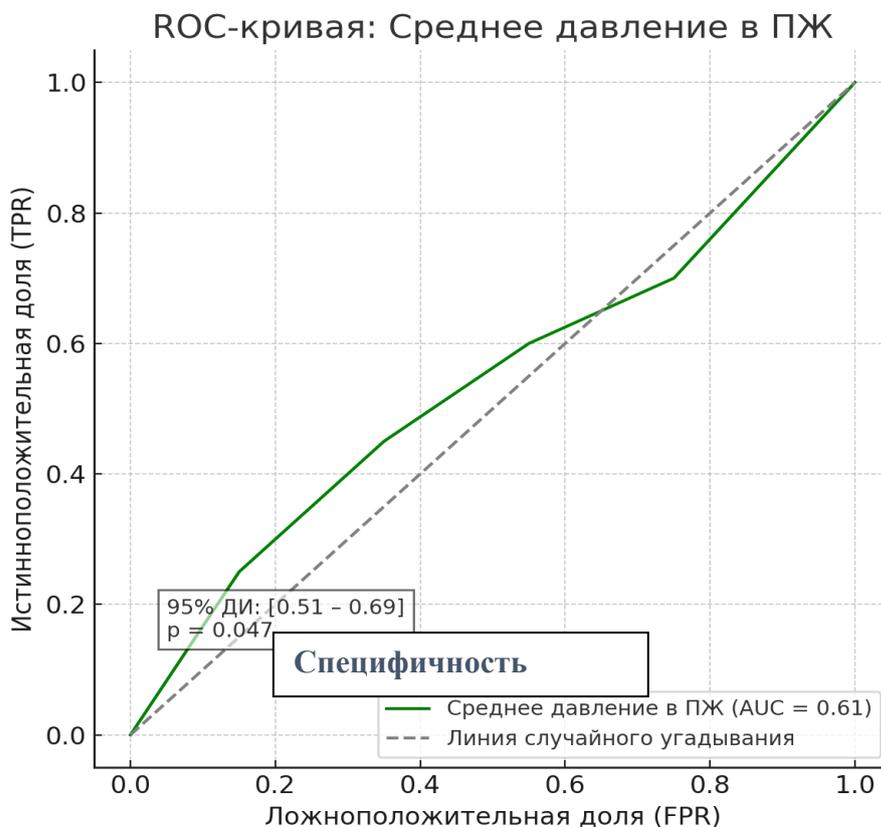


Рисунок 8 – Диагностическая значимость порогового уровня среднего давления в правом желудочке в прогнозировании летального исхода у недоношенных новорожденных.

На основании ROC-анализа установлено, что критическое пороговое значение СДПЖ составляет 29,0 мм рт. ст.

Достижение данного уровня сопровождалось достоверным увеличением вероятности летального исхода более чем в два раза (отношение шансов [ОШ] = 2,1).

Несмотря на то, что прогностическая значимость этого показателя приближается к нижней границе умеренной диагностической точности, его учет в комплексе с другими параметрами гемодинамики может повысить точность стратификации риска у пациентов группы высокого перинатального риска (Таблица 20).

Таблица 20 – Характеристики ROC-анализа среднего давления в правом желудочке

Параметр	Пороговое значение	AUC ROC	95% доверительный интервал	p-значение
Среднее давление в ПЖ, мм рт. ст.	29,0	0,61	0,51 – 0,69	0,047

Примечание: СДПЖ — среднее давление в правом желудочке; AUC ROC — площадь под кривой операционных характеристик; ДИ — доверительный интервал.

С учетом того, что необходимость назначения вазоактивных препаратов может указывать на более неблагоприятный прогноз выживаемости, нами был проведен анализ переменных, представленных в таблице 18, в разрезе использования вазоактивной терапии у выживших новорожденных (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительная характеристика показателей у выживших новорожденных в зависимости от применения вазоактивной терапии

Показатели	С вазоактивной поддержкой (n=27)	Без вазоактивной поддержки (n=72)	P
Среднее давление в правом желудочке, мм рт. ст.			
1-е сутки	24,3 [23; 25]	25,4 [24; 26]	>0,05
3-и сутки	29,7 [28; 31]	27,8 [27; 29]	<0,05*
5-е сутки	27,8 [27; 29]	25,2 [24; 26]	<0,05*
Фракция выброса левого желудочка, %			
1-е сутки	67,1 [65; 69]	71,2 [69; 73]	>0,05
3-и сутки	70,0 [69; 71]	68,3 [67; 70]	>0,05
Объем инфузионной терапии, мл/кг			
1-е сутки	152,1 [145; 158]	160,0 [155; 165]	<0,05*
3-и сутки	147,4 [141; 152]	158,3 [151; 163]	<0,05*
Начальное значение по шкале nSOFA, баллы	5,0 [4; 6]	3,1 [2; 4]	<0,05*

Интерпретация результатов, представленных в таблице 18, показывает, что у новорожденных, получавших вазоактивную терапию, начиная с третьих суток пребывания в ОРИТ, фиксировались более высокие значения среднего давления в правом желудочке (СДПЖ). При этом показатели фракции выброса левого желудочка оставались на уровне, сопоставимом с таковыми у пациентов без вазоактивной поддержки. Интересно отметить, что, несмотря на выраженность гемодинамических нарушений, объем инфузионной терапии у этих пациентов был достоверно ниже. Кроме того, уже при поступлении в

отделение интенсивной терапии у данной категории пациентов наблюдались более высокие значения по шкале nSOFA, что указывает на более тяжелое начальное состояние.

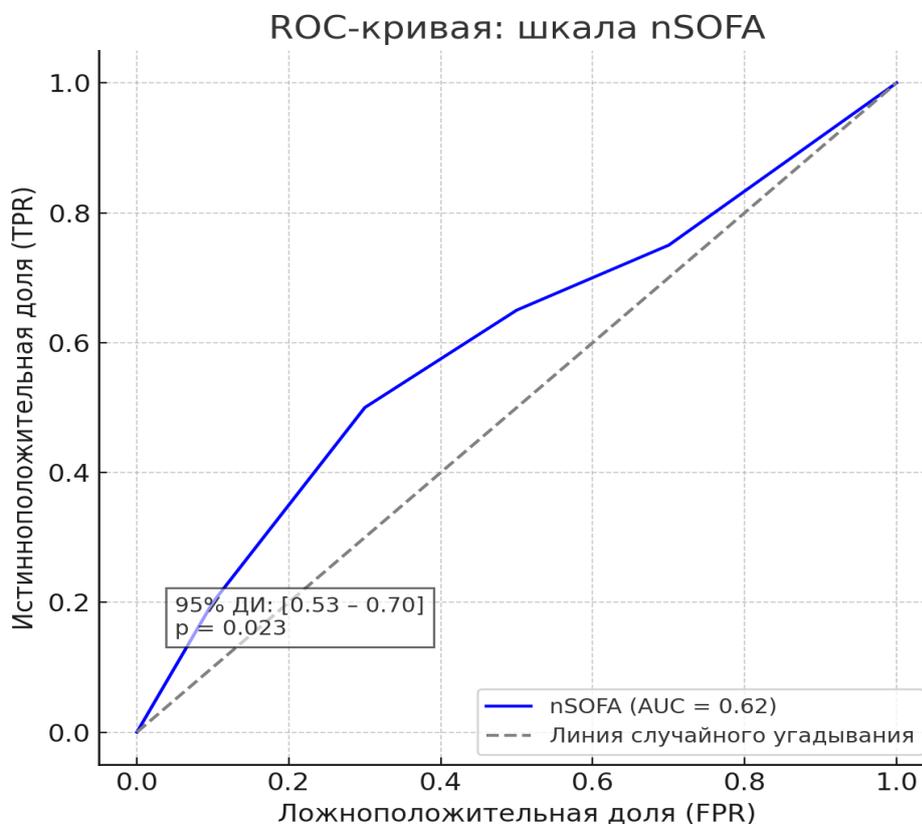


Рисунок 9 – Диагностическая значимость шкалы nSOFA при прогнозировании летального исхода у недоношенных новорождённых.

В связи с этим был проведён ROC-анализ с целью определения порогового значения оценки по шкале nSOFA, при превышении которого следует рассматривать возможность применения ограничительной стратегии инфузионной терапии. Согласно полученным данным, критическим порогом оценки по шкале nSOFA, ассоциированным с необходимостью ограничения инфузионной нагрузки, является значение в 5,0 баллов (Рисунок 9).

Таким образом, у новорожденных с оценкой по шкале nSOFA, равной или превышающей 5 баллов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии, рекомендуется использовать ограничительный подход к инфузионной терапии. Оптимальный ориентир для объема вводимой жидкости

в данном случае составляет не более 100 мл/кг/сут. При этом критически важно осуществлять динамический контроль среднего давления в правом желудочке (СДПЖ) для предотвращения его повышения выше порогового значения в 29 мм рт. ст. (Таблица 22).

Таблица 22 – значимость шкалы nSOFA при прогнозировании летального исхода у недоношенных новорождённых.

Показатель	Критическое значение	AUC ROC	95% доверительный интервал	p-значение
Оценка по шкале nSOFA	5 баллов	0,62	0,53 – 0,70	0,023

Примечание: AUC ROC — площадь под кривой операционных характеристик; ДИ — доверительный интервал.

Согласно полученным данным, средняя длительность респираторной поддержки у выживших пациентов составила $8,37 \pm 0,9$ суток. У новорожденных, получавших вазоактивные препараты, длительность ИВЛ значительно возросла и достигала $11,2 \pm 0,2$ суток. В то время как при отсутствии необходимости в вазопрессорной поддержке данный показатель был существенно ниже - $5,9 \pm 0,1$ суток ($p < 0,01$).

Следует подчеркнуть, что увеличение продолжительности респираторной поддержки не отражает негативного влияния вазоактивных препаратов, а связано с изначально более тяжёлым состоянием пациентов, у которых потребность в инотропно-вазопрессорной терапии является следствием выраженной гемодинамической нестабильности. Таким образом, длительность ИВЛ в данной подгруппе является показателем тяжести заболевания, а не последствием проводимой терапии.

У пациентов с уровнем СДПЖ менее 30 мм рт. ст. длительность ИВЛ также составляла $5,9 \pm 0,2$ суток, тогда как при его превышении (≥ 30 мм рт. ст.) она возросла до $12,3 \pm 0,1$ суток ($p < 0,01$). Схожая тенденция наблюдалась и при анализе зависимости от объема инфузионной терапии: при ее объеме < 100 мл/кг/сут длительность ИВЛ составляла $10,5 \pm 0,2$ суток, в то время как при объемах > 100 мл/кг/сут увеличивалась до $11,8 \pm 0,3$ суток ($p < 0,01$).

Особый интерес представляет подгруппа пациентов с сочетанием СДПЖ ≥ 29 мм рт. ст. и инфузионной нагрузкой < 100 мл/кг/сут, у которых длительность ИВЛ составила $9,7 \pm 1,2$ суток.

Таким образом, наибольшая продолжительность искусственной вентиляции легких наблюдается у глубоко недоношенных новорожденных, требующих назначения вазоактивной терапии, при наличии СДПЖ ≥ 29 мм рт. ст. и объеме инфузионной терапии, превышающем 100 мл/кг/сут. Характерной чертой этой группы пациентов является оценка ≥ 5 баллов по шкале nSOFA, что может служить обоснованием для перехода к рестриктивной тактике инфузионной поддержки с раннего этапа интенсивной терапии.

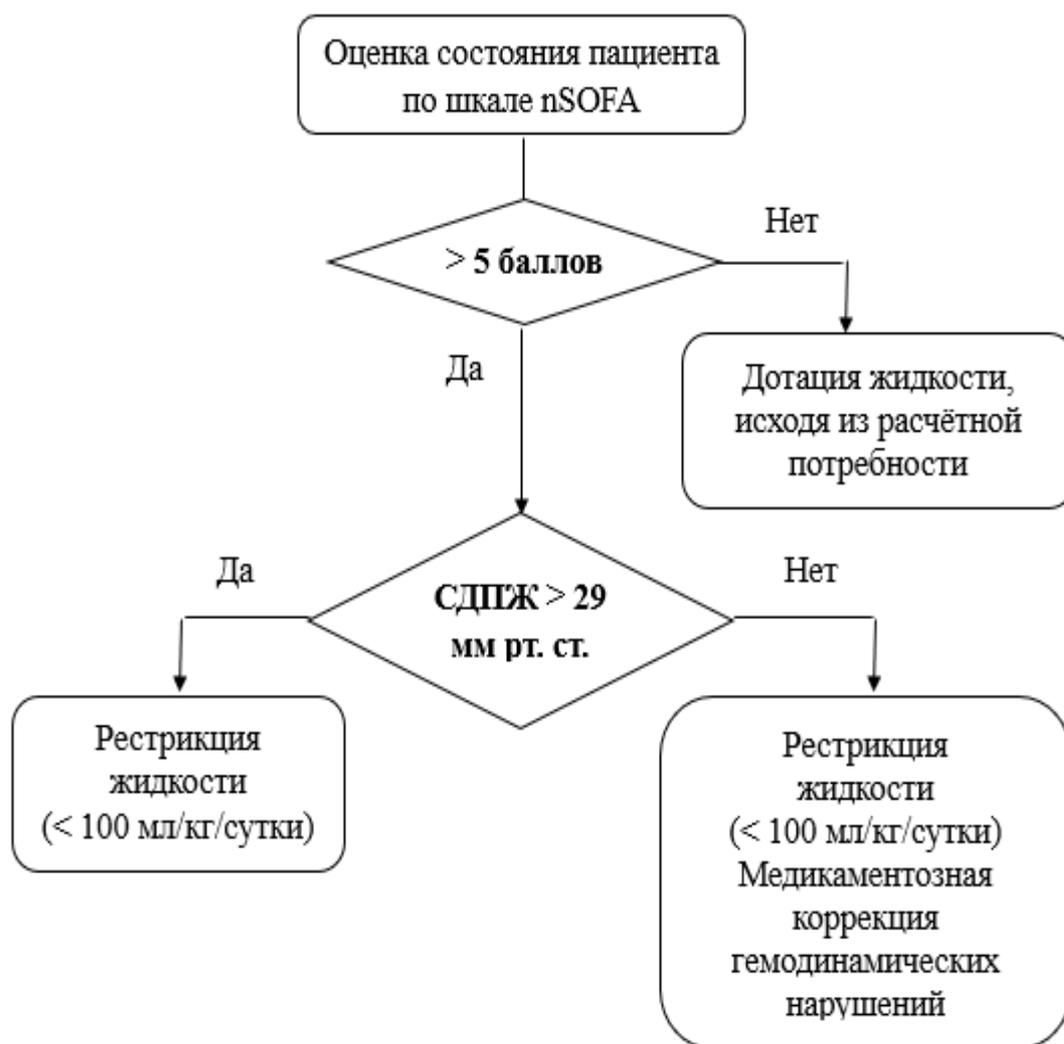


Рисунок 10 – Алгоритм инфузионной терапии и поддержания гемодинамики.

На основании полученных результатов нами был разработан алгоритм, направленный на обоснование выбора стратегии инфузионной терапии у недоношенных новорожденных (Рисунок 10).

В рамках настоящего исследования нами была реализована стратегия цель-отированной инфузионной терапии у недоношенных новорождённых, основанная преимущественно на динамической оценке органной дисфункции по шкале nSOFA и показателях центральной гемодинамики, включая среднее давление в правом желудочке (СДПЖ). Дополнительные эхокардиографические параметры, такие как фракция выброса левого желудочка, использовались в качестве вспомогательных критериев для уточнения характера гемодинамических нарушений и определения степени гемодинамической компенсации.

В отличие от такого подхода, традиционная волевическая поддержка в неонатальной практике ориентируется преимущественно на:

- расчёт суточной жидкости по массе тела (обычно 80–120 мл/кг/сут в зависимости от дня жизни);
- динамику массы тела;
- клинические признаки гипоперфузии (мраморность, похолодание конечностей, капиллярное наполнение, диурез);
- введение болюсных инфузий при гипотонии или тахикардии.

Однако данные нашего исследования показывают, что подобная тактика обладает существенными ограничениями. Так, у детей без вазоактивной терапии объём инфузионной нагрузки был выше (до 160 мл/кг/сут), несмотря на относительно стабильную гемодинамику и более низкие значения nSOFA, тогда как у пациентов с выраженной сердечно-сосудистой дисфункцией и необходимостью вазоактивной поддержки объём инфузионной терапии часто оставался ниже по сравнению с группой относительно стабильных пациентов.

Это подтверждает, что ориентированная только на массу тела и клинические признаки тактика не позволяет адекватно учитывать тяжесть органной дисфункции, а также приводит к вариабельности объёмов инфузии,

которая не всегда соответствует реальным гемодинамическим потребностям ребёнка.

Предложенный нами подход, основанный на комплексной оценке nSOFA и СДПЖ, позволил:

- более точно определять оптимальный уровень волемиической поддержки;
- избегать как избыточной инфузионной нагрузки, так и неоправданного ограничения жидкости;
- корректировать терапию исходя из объективных показателей органной дисфункции;
- выявить пороговое значение инфузионной нагрузки (>100 мл/кг/сут), ассоциированное с повышением летальности;
- обеспечивать более стабильные показатели гемодинамики у

пациентов с высокой степенью риска.

Таким образом, интеграция количественных инструментов (nSOFA, СДПЖ) в алгоритм инфузионной терапии представляет собой более точный и обоснованный подход по сравнению с традиционными методами, основанными преимущественно на клинических признаках и расчётных схемах.

В отличие от ранее опубликованных исследований, в которых сравнивались либеральные и ограничительные режимы инфузионной терапии преимущественно в контексте хирургических вмешательств, в нашей работе был применён протокол, основанный на объективной оценке степени органной дисфункции с использованием шкалы nSOFA. Такой подход позволил индивидуализировать объём инфузионной поддержки в зависимости от выраженности респираторных и гемодинамических нарушений, а также динамики тромбоцитарного звена.

Полученная зависимость между уровнем nSOFA и объёмом инфузионной нагрузки продемонстрировала, что превышение порога тяжести сопровождается повышенной вероятностью неблагоприятного исхода при объёмах жидкости более 100 мл/кг/сут. Это подчёркивает важность

ориентироваться не только на расчётные объёмы инфузии, но и на объективные показатели органной дисфункции.

При этом в исследуемой когорте не отмечено осложнений, связанных с избыточным введением жидкости, что может свидетельствовать о практической безопасности и рациональности использования стратифицированного подхода к инфузионной терапии, основанного на количественных критериях тяжести состояния. Представленные результаты подтверждают целесообразность интеграции шкалы nSOFA в алгоритм выбора тактики инфузионной поддержки у глубоко недоношенных новорождённых.

Резюме: Полученные данные свидетельствуют о том, что применение ограниченного объёма инфузионной терапии у недоношенных новорождённых может быть безопасным и потенцировать снижение продолжительности респираторной поддержки. Обоснованное принятие решения о переходе к рестриктивной волевической тактике возможно при использовании шкалы nSOFA, которая обеспечивает объективную оценку степени органной дисфункции и позволяет выделить группу пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода. Особенно значимым является сочетание высоких значений nSOFA (более 5 баллов) и признаков гемодинамической нестабильности, включая повышение среднего давления в правом желудочке выше 29 мм рт. ст., что отражает формирующееся или прогрессирующее нарушение сердечно-сосудистой адаптации.

Установлено, что объём инфузионной терапии, превышающий 100 мл/кг/сут, ассоциируется с повышением вероятности неблагоприятного исхода, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве ориентировочного порогового значения. В этой связи ограничительный режим инфузионной поддержки может быть наиболее целесообразен у новорождённых с выраженной полиорганной дисфункцией и признаками гемодинамической нагрузки. Применение данного подхода требует обязательного динамического контроля параметров системной гемодинамики, включая СДПЖ, что

обеспечивает повышение точности прогноза и позволяет своевременно корректировать интенсивную терапию.

4.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ: ПРИМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ И КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЁННОГО

Пример №1: Пациент С (№16). Возраст матери 29 лет

Недоношенный новорождённый, гестационный возраст 28 недель, масса тела при рождении 980 г. Роды преждевременные, путем кесарева сечения по причине преждевременного излития околоплодных вод и угрозы внутриутробной инфекции. Оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. Сразу после рождения новорождённый переведён в (ОРИТН).

Основной диагноз: Респираторный дистресс - синдром новорождённого.

Осложнение: Дыхательная недостаточность III степени.

Сопутствующий: Средняя и умеренная асфиксия в родах. Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, острый период, синдром угнетения. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток. Недоношенность, ГВ- 28 недель. Высокий риск реализации ВУИ.

На первые сутки жизни отмечены выраженные признаки дыхательной и гемодинамической недостаточности:

- среднее артериальное давление (МАР): 24 мм рт. ст.;
- частота сердечных сокращений: 182 уд/мин;
- SpO₂/FiO₂: 120;
- уровень лактата: 6,2 ммоль/л;
- диурез: 0,8 мл/кг/ч;
- тромбоциты: 80×10³/мкл.
- Оценка по шкале nSOFA – 4 балла, что соответствует группе высокого риска летального исхода (nSOFA ≥3 – порог повышенного риска);

- Оценка по шкале NEOMOD – 6 баллов, что указывает на выраженную мультисистемную дисфункцию.

В связи с выраженной нестабильностью гемодинамики было принято решение о проведении фокусной функциональной эхокардиографии у постели пациента с целью оценки сократительной способности миокарда, состояния преднагрузки и возможного влияния открытого артериального протока (ОАП) (Таблица 22).

Результаты функциональной ЭХО-КГ на 1-е сутки жизни:

- TAPSE: 3,8 мм — снижена продольная систолическая функция правого желудочка;
- Фракция выброса ЛЖ: 53% — пограничное значение;
- Сердечный индекс ЛЖ: 2,1 л/мин/м² — на нижней границе возрастной нормы;
- ОАП: 2,5 мм в диаметре, шунт слева направо;
- LA/Ao: 1,6 — выраженная перегрузка объёмом;
- Лёгочное давление: умеренно повышено (по градиенту на трикуспидальном клапане);
- Верхняя полая вена: расширена, сниженный VTI.

Полученные данные свидетельствовали о сочетании умеренного снижении сократительной функции миокарда и выраженной объёмной перегрузки малого круга кровообращения в связи с гемодинамически значимым ОАП. Это объясняло клиническую картину гипоперфузии на фоне относительной «гемодилуции» при стандартной инфузионной нагрузке (Рисунок 11).

Интерпретация: На основании данных клинического состояния, ЭХО-КГ и оценок по шкалам выделены следующие ключевые риски:

1. Риск летального исхода по nSOFA:
 - nSOFA – 4 балла → высокий риск неблагоприятного исхода (по данным нашего исследования — риск ↑ в 2,5 раза при nSOFA ≥3).
2. Гемодинамический риск:
 - сниженный TAPSE;

- низкий сердечный индекс;
- высокая преднагрузка (LA/Ao 1,6);
- ОАП со значимым шунтом.

Комбинация факторов определяет критический риск сердечно-сосудистой декомпенсации.

3. Риск нарушенной перфузии:

- лактат 6,2 ммоль/л;
- диурез <1 мл/кг/ч;
- SpO₂/FiO₂ = 120;

Соответствует высокому риску тканевой гипоперфузии.

- Риск, связанный с инфузионной нагрузкой: Стандартная инфузионная терапия в объёме 120 мл/кг/сутки превышает определённый в исследовании порог риска 100 мл/кг/сутки. При наличии признаков перегрузки и дисфункции ПЖ такой объём несёт высокий риск ухудшения состояния.

Коррекция лечебной тактики:

С учётом высокой степени риска принято решение:

- снизить объём инфузии до 95 мл/кг/сутки. (с ранее планируемыми 120 мл/кг), что соответствует рестриктивной тактике;
- назначить допамин 5–7 мкг/кг/минуту, что обусловлено наличием артериальной гипотензии, тахикардии, повышенного лактата и низкого VTI, то есть признаками сниженного сердечного выброса;
- осуществлять динамический мониторинг перфузии, показателей nSOFA и повторную ЭХО-КГ;
- Выполнить коррекцию дыхательной поддержки и мониторинг SpO₂/FiO₂.

Результаты повторной ЭХО-КГ через 24 часа:

- TAPSE: 4,5 мм — улучшение систолической функции ПЖ;
- Сердечный индекс ЛЖ: 2,7 л/мин/м² — положительная динамика;
- LA/Ao: 1,3 — снижение объёмной перегрузки;
- Лактат: 3,4 ммоль/л;
- Диурез: >1,5 мл/кг/ч.

Динамика клинических и эхокардиографических показателей у недоношенного новорождённого

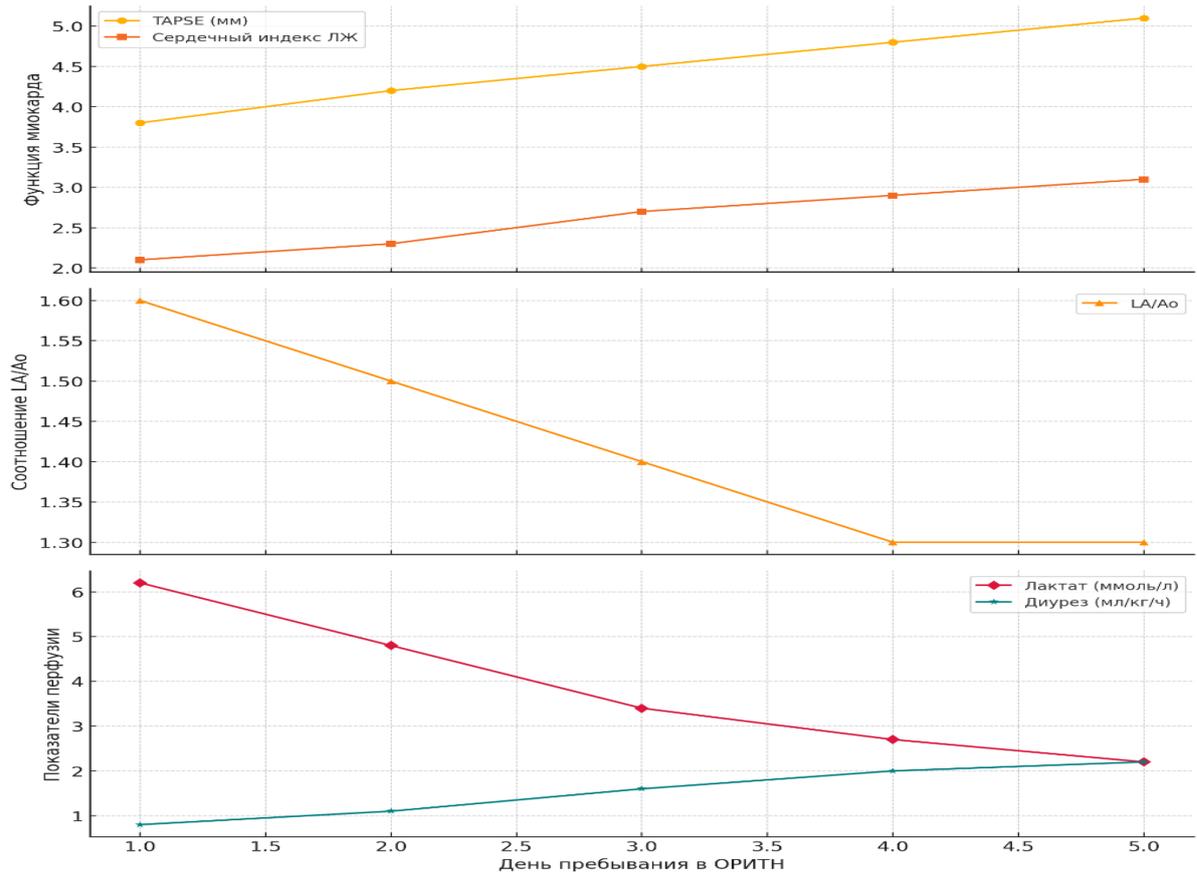


График динамики показателей у недоношенного новорождённого

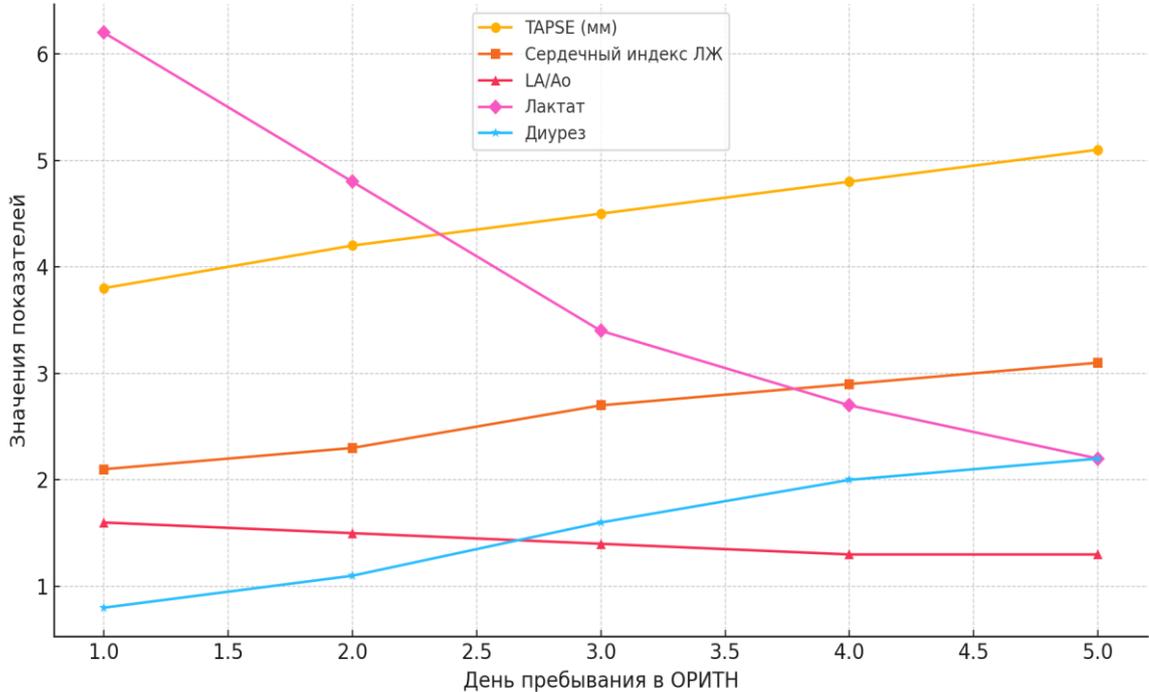


Рисунок 11 – Динамика клинических и эхокардиографических показателей у недоношенного новорожденного.

Таблица 23 – Динамика клинических и эхокардиографических показателей по дням

Показатель / День жизни	1	2	3	4	5	7	10
TAPSE, мм	3,8	4,2	4,5	4,8	5,1	5,4	5,7
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,1	2,3	2,7	2,9	3,1	3,3	3,4
LA/Ao	1,6	1,5	1,4	1,3	1,3	1,2	1,2
Лактат, ммоль/л	6,2	4,8	5,4	2,7	2,2	1,6	1,1
Диурез, мл/час	0,8	1,1	1,6	2,0	2,2	2,6	2,8
SpO ₂ /FiO ₂	120	150	180	220	240	> 300	> 300
Тромбоциты, х 10 ³ /мкл	80	90	95	110	120	160	180
Объём инфузии, мл/кг/сутки	95	95	85	90	90	100	100
Вахопрессоры, N	1	1	1	0	0	0	0
Стероиды	1	0	0	0	0	0	0
nSOFA, баллы	4	2	1	0	0	2	0
NEOMOD, баллы	6	5	4	2	1-2	1	0-1

Интерпретация в динамике: К 5–7 суткам у пациента отмечалась выраженная положительная клиническая динамика:

- Нормализация показателей гемодинамики: TAPSE увеличивается до 5,4–5,7 мм, СИ достигает 3,3–3,4 л/мин/м².
- Показатели LA/Ao стабилизируются на уровне 1,2, регрессирует перегрузка объёмом.
- Лактат снижается до физиологических значений (1,3–1,6 ммоль/л).
- Диурез увеличивается до 2,6–2,8 мл/кг/ч, что указывает на восстановление почечного кровотока.
- Бальная оценка органной дисфункции уменьшается (nSOFA 4 → 0), что отражает полное восстановление жизненно важных систем.

Динамическая оценка по шкале nSOFA позволила количественно подтвердить улучшение состояния пациента: от 4 баллов в 1-е сутки до 0 баллов к 5-м суткам жизни. Снижение оценки сопровождалось нормализацией гемодинамических параметров, уменьшением объёмной перегрузки по данным ЭХО-КГ, восстановлением диуреза и снижением уровня лактата.

Таким образом, nSOFA в данном клиническом случае выступила надёжным инструментом мониторинга эффективности проводимой терапии позволяя

скорректировать инфузионную тактику и обеспечить улучшение показателей гемодинамики у глубоко недоношенного новорожденного.

Пример №2: Пациент И (№7). Возраст матери 31 год

Новорожденный мальчик, гестационный возраст – 29 недель, масса тела при рождении 1100 г, длина тела 38 см, Оценка по шкале Апгар: 6/7 баллов.

Анамнез жизни и заболевания матери: Беременность первая. Отягощенный акушерский анамнез: хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия I степени. Во II триместре угроза прерывания беременности, анемия беременных. С 28 недели - развитие преэклампсии с прогрессирующим отечным синдромом, протеинурией, повышением АД до 160/100 мм Hg. Родоразрешение на 29 неделе гестации экстренным кесаревым сечением по витальным показаниям.

На момент рождения отмечается выраженная дыхательная недостаточность, угнетение сознания, необходимость в проведении ИВЛ и вазопрессорной поддержки. Уже в первые сутки на фоне признаков неонатального сепсиса развилась полиорганная недостаточность.

Диагноз: Ранний неонатальный сепсис (подтвержденный клинико-лабораторными данными).

Осложнения: Полиорганная дисфункция (сердечно-сосудистая, дыхательная церебральная, почечная недостаточность). Септический шок. Отечный синдром.

Сопутствующий.: Респираторный дистресс-синдром новорожденного. Средняя и умеренная асфиксия в родах. Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, острый период, синдром угнетения. Недоношенность (ГВ 29 недель).

На момент рождения отмечались выраженная дыхательная недостаточность, требующая интубации и ИВЛ;

- артериальная гипотензия, необходимость вазопрессорной поддержки;
- $SpO_2/FiO_2 = 120$;
- тромбоциты — 80×10^3 /мкл;
- лактат — 5,2 ммоль/л;
- диурез — 0,8 мл/кг/ч.

- Оценка по шкале nSOFA = 11 баллов (тяжёлая органная дисфункция); NEOMOD – 6 баллов, что соответствует полиорганной недостаточности.

Фокусная эхокардиография (fЕНО) использовалась для мониторинга сократительной функции миокарда, оценки объёмной перегрузки, дифференциации типов шока, управления назначением вазопрессоров и инфузий.

На основании данных клинического состояния, fЕНО и оценок по шкалам выделены следующие ключевые риски:

1. Риск летального исхода по nSOFA:

- $nSOFA \geq 8$ — критическая зона риска. У пациента — $nSOFA = 11 \rightarrow$ крайне высокий риск неблагоприятного исхода.

2. Гемодинамический риск:

- снижение сократимости;
- застой в малом круге;
- расширение правых отделов;
- артериальная гипотензия;
- признаки гиперволемии.

Определяет высокий риск шокового состояния.

3. Респираторный риск:

- $SpO_2/FiO_2 = 120 \rightarrow$ выраженная дыхательная недостаточность (2 балла по nSOFA).

4. Риск, связанный с инфузионной нагрузкой:

- Стандартная инфузионная терапия в объёме 120 мл/кг/сутки на фоне гиперволемии \rightarrow риск прогрессирования застойных явлений и прогрессирования ПОН.

5. Риск септической эскалации:

- Высокий уровень лактата, тромбоцитопения, гемодинамическая нестабильность.

С учётом выявленных артериальной гипотензии, отёчного синдрома и признаков гиперволемии (по данным fЕНО — увеличение размеров ПП и ЛЖ,

снижение фракции укорочения, застой в лёгочном круге кровообращения), была начата ограничительная инфузионная терапия:

- 1-е сутки — 120 мл/кг (стандарт); со 2-х суток — 100 мл/кг; далее — 80 мл/кг/сут. Вазопрессорная поддержка – титрованный допамин ± стероиды.

Динамическая fЕНО:

- оценка перегрузки;
- мониторинг фазы шока;
- контроль эффективности вазопрессоров.

Динамическая fЕНО показала улучшение фракции укорочения, снижение размеров правых отделов сердца и регрессию застойных изменений к 5-м суткам (Таблица 24).

Таблица 24 – Динамика показателей и оценка по шкалам

День жизни	fЕНО: статус сердца	Объём инфузии, мл/кг/24	Вазопрессоры (N) / стероиды	SpO ₂ /FiO ₂	Тромбоциты (×10 ³)	Диурез	Лактат	N SOFA	NEO MOD
1	Снижение сократимости, увеличение ОПСС	120	1 + стероиды	120	80	0.8	5.2	11	6
2	Улучшение насосной функции	100	1	180	95	1.2	3.8	8	5
5	Нормализация сократимости	80	0	240	120	1.8	2.5	5	3
7	Норма	120	0	>300	160	2.2	1.8	2	1
10	Норма	140	0	>300	180	N	<2.0	0	0–1

Фокусная эхокардиография (fЕНО) проводилась в рамках ежедневного мониторинга гемодинамики с целью оценки сократительной способности миокарда, выраженности гиперволемии и регрессии застойных изменений. Ниже приведены ключевые данные (Таблица 25).

Представленные в таблице 25 показатели функциональной эхокардиографии отражают последовательную положительную динамику сердечно-сосудистого статуса пациента. Так, снижение исходно нарушенной продольной систолической функции правого желудочка (TAPSE) с дальнейшим

увеличением её значений к 7–10 суткам жизни демонстрирует восстановление сократительной способности миокарда. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении насосной функции левого желудочка: повышение фракции укорочения и сердечного индекса соответствовало постепенной нормализации минутного объёма кровообращения на фоне проводимой терапии.

Таблица 25 – Динамика показателей по данным фокусной ЭхоКГ (fЕНО)

День жизни	TAPSE (мм)	Фракция укорочения (%)	Сердечный индекс ЛЖ (л/мин/м ²)	LA/Ao	Давление в лёгочной артерии	Комментарий
1	3,8	24	2,1	1,5	Умеренно повышено	Выраженная гиперволемиа, уменьшение сократимости
3	4,3	28	2,4	1,4	Умеренно повышено	Улучшение сократимости миокарда
5	4,8	30	2,8	1,3	Блико к N	Регресс застойных изменений
7	5,2	32	3,1	1,2	Нормальное	Стабильная гемодинамика
10	5,5	33–34	3,3–3,4	1,2	Нормальное	Полная стабилизация

Показатель LA/Ao, характеризующий степень объёмной перегрузки левых отделов сердца, имел максимальные значения в первые сутки жизни (1,5), что согласуется с клинической картиной гиперволемии. Его снижение до 1,2 к 7–10 суткам свидетельствовало о регрессии избыточной преднагрузки и уменьшении застойных явлений. Нормализация лёгочного давления, определяемого косвенно по градиенту на трикуспидальном клапане, также подтверждала устранение перегрузки малого круга кровообращения.

Особое значение имеют сопряжённые изменения системных показателей перфузии — уровня лактата и диуреза. Указанные параметры демонстрировали постепенное восстановление тканевого кровотока: снижение лактата с 5,2 до <2,0 ммоль/л и рост диуреза от 0,8 до 2,8 мл/кг/ч. Динамика органной дисфункции, отражённая в снижении оценок по шкалам nSOFA и NEOMOD (с 11 до 0–1 и с 6 до 0–1, соответственно), полностью согласуется с результатами

эхокардиографического мониторинга и подтверждает высокую информативность данных шкал в оценке эффективности проводимой интенсивной терапии.

Таким образом, сочетанная интерпретация эхокардиографических и лабораторно-клинических показателей позволила объективно оценить выраженность гиперволемии и миокардиальной дисфункции в первые сутки жизни, своевременно перейти к рестриктивной инфузионной тактике и оптимизировать интенсивную терапию. Динамическая fЕНО оказалась ключевым инструментом принятия решений, обеспечивающим раннее выявление улучшения или ухудшения сердечно-сосудистой адаптации у глубоко недоношенного новорождённого.

Резюме: Клиническое наблюдение пациента И. иллюстрирует типичное течение критического состояния у глубоко недоношенного новорождённого с развитием раннего неонатального сепсиса и полиорганной дисфункции. Высокие исходные значения шкал nSOFA (11 баллов) и NEOMOD (6 баллов) соответствовали тяжёлому состоянию и высокому риску неблагоприятного исхода. Последовательный мониторинг по nSOFA и NEOMOD в сочетании с фокусной эхокардиографией позволил своевременно выявить признаки гиперволемии и скорректировать тактику инфузионной и вазоактивной терапии. Снижение объёма инфузий до 80–100 мл/кг/сут сопровождалось постепенной стабилизацией гемодинамики, регрессией застойных изменений и улучшением перфузионных показателей. Динамическое уменьшение оценки по шкале nSOFA с 11 до 5 баллов на 5-е сутки и до 0–2 к 7–10 суткам отражало клиническое улучшение и восстановление функций жизненно важных систем. Аналогичное снижение NEOMOD подтверждало регресс органной дисфункции. Полученные данные подтверждают, что применение шкал nSOFA и NEOMOD в раннем неонатальном периоде является информативным инструментом для оценки тяжести состояния, стратификации риска и выбора тактики инфузионной поддержки у глубоко недоношенных новорождённых. У недоношенного новорождённого с неонатальным сепсисом и полиорганной недостаточностью была успешно применена ограничительная инфузионная стратегия, направленная

на устранение гиперволемии. Использование функциональной эхокардиографии (fЕНО) позволило индивидуализировать подход к терапии и обеспечить раннюю коррекцию перегрузки объёмом. Это сопровождалось клиническим улучшением и прогрессивным снижением баллов по шкалам nSOFA и NEOMOD, что подтверждает их клиническую и прогностическую значимость.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современной неонатологии акцент делается на оказание специализированной помощи глубоко недоношенным новорождённым. Однако, ввиду территориальной удалённости перинатальных центров и невозможности пролонгирования беременности, значительная часть преждевременных родов происходит в учреждениях I–II уровня, что требует наличия универсальных и воспроизводимых инструментов оценки тяжести состояния.

Использование стандартизированных шкал тяжести состояния является ключевым элементом современной интенсивной терапии, поскольку позволяет объективизировать клиническую картину, прогнозировать риск летального исхода и формировать индивидуализированный план ведения пациентов. Несмотря на множество шкал, применяемых в неонатологии, специализированных инструментов для оценки органной дисфункции у глубоко недоношенных новорождённых остаётся ограниченное число. Наиболее широкое применение сегодня имеют nSOFA и NEOMOD, однако их использование в клинической практике Российской Федерации до настоящего времени было фрагментарным.

Настоящее исследование стало одно из первых в Российской Федерации, в котором проведена оценка прогностической значимости шкалы nSOFA как инструмента стратификации риска летального исхода у глубоко недоношенных новорождённых, включая анализ динамики её компонентов и их влияния на лечебную тактику. Полученные результаты продемонстрировали высокую способность шкалы nSOFA к прогнозированию неблагоприятного исхода как у пациентов с сепсисом, так и в общей популяции критически больных недоношенных. Выявленные значения AUC ROC (0,981 при сепсисе и 0,796 в общей выборке) подтверждают высокую точность модели и её клиническую применимость.

Шкала NEOMOD применялась в работе как сравнительный инструмент, что позволило сопоставить её потенциальную диагностическую ценность с nSOFA. Оба инструмента продемонстрировали прогностическую значимость, однако nSOFA оказалась более адаптивной в условиях ограниченного времени и ресурсов благодаря меньшему количеству параметров и возможности оперативной оценки состояния.

Особое значение имеют результаты анализа динамических изменений по шкале nSOFA. Представленные клинические примеры демонстрируют, что снижение балльной оценки сопровождается улучшением гемодинамики, восстановлением диуреза, снижением уровня лактата и нормализацией параметров эхокардиографии. Показано, что nSOFA может служить ориентиром для оптимизации тактики инфузионной терапии у глубоко недоношенных новорождённых. Результаты свидетельствуют, что превышение определённых пороговых значений по nSOFA ($\geq 3-5$ баллов) сочетается с неблагоприятной гемодинамической динамикой и повышенным риском летального исхода, что обосновывает необходимость перехода к рестриктивному режиму инфузионной терапии.

Полученные данные согласуются с международными исследованиями, включая работу O.C. Lavilla и соавт. (2022), в которых подчеркивается важность динамической оценки органной дисфункции для улучшения качества клинического принятия решений. Совокупность полученных данных подтверждает потенциал шкалы nSOFA как универсального инструмента стратификации риска у глубоко недоношенных новорождённых, находящихся в условиях неонатальной реанимации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование было направлено на оценку прогностической значимости шкалы nSOFA у глубоко недоношенных новорождённых и определение её возможностей для совершенствования подходов к интенсивной терапии. Итоги работы свидетельствуют о том, что интеграция количественных показателей органной дисфункции позволяет существенно повысить объективность клинической оценки тяжести состояния и точность прогнозирования исходов.

Анализ полученных данных продемонстрировал, что повышение суммарной оценки по шкале nSOFA достоверно ассоциируется с возрастанием риска летального исхода, что подтверждает её клиническую пригодность в раннем неонатальном периоде. Использование шкалы позволило выделить группы пациентов с различной степенью угрозы неблагоприятного исхода и определить пороговые значения, обладающие практической значимостью для стратификации риска.

Применение nSOFA в качестве инструмента мониторинга позволило количественно оценить изменение степени органной дисфункции в динамике. Доказано, что снижение баллов связано с улучшением функционального состояния жизненно важных систем, что делает шкалу надёжным индикатором эффективности проводимых лечебных мероприятий. Эти данные согласуются с результатами многоцентровых исследований [104, 123], показавших, что повышение суммы баллов по nSOFA достоверно коррелирует с увеличением вероятности летального исхода.

Сравнительная оценка nSOFA и NEOMOD показала сопоставимую прогностическую точность этих систем. Это подтверждает данные зарубежной литературы [144], согласно которым обе шкалы обладают сопоставимой прогностической ценностью. Вместе с тем выявлено, что nSOFA обладает преимуществами в применении за счёт меньшего числа оцениваемых параметров

и большей оперативности расчёта, что расширяет возможности её использования в неонатальных отделениях интенсивной терапии.

Научная новизна исследования заключается в установлении пороговых значений nSOFA для раннего прогнозирования неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных новорождённых и в анализе динамических изменений показателей шкалы в условиях реальной клинической практики. Полученные результаты обосновывают возможность применения nSOFA как инструмента, дополняющего стандартные методы оценки тяжести состояния.

Практическая значимость работы определяется тем, что внедрение шкалы nSOFA способствует повышению точности клинических решений, стандартизации подходов к оценке состояния новорождённых и позволяет своевременно определять необходимость интенсификации терапии. Результаты исследования могут быть использованы при разработке протоколов ведения глубоко недоношенных пациентов и формировании критериев для оптимизации инфузионной поддержки.

Проведённое исследование создаёт основу для дальнейшего изучения маршрутизации критически больных новорождённых, разработки комбинированных прогностических моделей и оценки влияния динамики органной дисфункции на долгосрочные исходы. Полученные данные подтверждают перспективность использования шкалы nSOFA как инструмента повышения качества интенсивной терапии недоношенных новорождённых.

ВЫВОДЫ

1. Шкала nSOFA продемонстрировала высокую прогностическую значимость в отношении риска развития летального исхода у недоношенных новорождённых при подтвержденных инфекционных заболеваниях (AUG ROC - 0,981), а увеличение баллов по nSOFA ассоциируется с возрастанием вероятности неблагоприятного исхода.

2. Показано, что оценка по шкале nSOFA обладает высокой способностью к стратификации риска летальности у недоношенных новорождённых, находящихся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (AUG ROC - 0,800). Значения nSOFA ≥ 3 баллов ассоциированы со статистически значимым повышением риска смерти, а динамика изменений шкалы отражает степень выраженности полиорганной дисфункции и клиническое течение состояния.

3. Сравнительный анализ nSOFA и NEOMOD показал отсутствие статистически значимых различий в их дискриминационной способности при прогнозировании риска развития летального исхода у недоношенных новорождённых (AUG ROC - 0,796 и 0,771 соответственно; $p > 0,05$)

4. В условиях выраженной полиорганной дисфункции (оценка по nSOFA ≥ 5 баллов) и наличия признаков гемодинамической перегрузки (среднее давление в правом желудочке ≥ 29 мм рт. ст.) у новорождённых, наиболее целесообразен ограничительный режим инфузионной терапии (менее 100 мл/кг).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использование шкалы nSOFA для стандартизированной оценки степени органной дисфункции у недоношенных новорождённых, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии. Расчёт показателя следует проводить в первые 72 часа жизни с периодичностью не реже одного раза в сутки.

2. Значение nSOFA ≥ 3 баллов следует рассматривать как критерий повышенного риска неблагоприятного исхода, требующий усиленного мониторинга витальных функций и клинико-лабораторного состояния пациента.

3. При значении nSOFA ≥ 5 баллов рекомендуется проведение углублённой диагностики причин органной дисфункции, включая оценку сердечно-сосудистой системы и контроль гемодинамических параметров, с последующей корректировкой лечебной тактики.

4. В условиях позднего неонатального сепсиса сумма баллов nSOFA ≥ 8 должна рассматриваться как индикатор высокого риска летального исхода, что обосновывает необходимость интенсификации терапевтических мероприятий и расширения мониторинга.

5. Шкалы nSOFA и NEOMOD могут применяться в качестве дополнительных инструментов прогнозирования, однако для практического использования предпочтительно применение nSOFA как менее трудоёмкой и клинически более удобной системы.

6. При ведении недоношенных новорождённых с выраженной органной дисфункцией (nSOFA ≥ 5 баллов) следует рассматривать возможность применения ограничительной инфузионной терапии, особенно при наличии признаков гемодинамической нагрузки и повышенного среднего давления в правом желудочке (≥ 29 мм рт. ст.).

7. Суточный объём инфузионной терапии более 100 мл/кг рекомендуется считать потенциально неблагоприятным у пациентов с нестабильной гемодинамикой, особенно при повышенных значениях nSOFA, и

корректировать в соответствии с клиническим состоянием и лабораторными показателями.

8. Динамическое снижение баллов по шкале nSOFA следует оценивать как признак положительного клинического ответа, тогда как нарастание суммы баллов может служить объективным индикатором прогрессирования органной дисфункции и требует пересмотра тактики интенсивной терапии.

9. При отсутствии технической возможности проведения функциональной эхокардиографии рекомендуется использовать шкалу nSOFA как самостоятельный инструмент раннего выявления ухудшения состояния и определения показаний для перевода в стационар более высокого уровня.

10. Целесообразно включение шкалы nSOFA в локальные клинические протоколы оказания помощи недоношенным новорождённым, что позволит повысить стандартизацию оценки тяжести состояния и оптимизировать принятие клинических решений в отделениях интенсивной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С целью повышения прогностической ценности шкалы nSOFA в оценке выживаемости у недоношенных новорождённых в раннем неонатальном периоде целесообразно рассмотреть следующие перспективные направления дальнейших научных исследований:

1. Уточнение пороговых значений шкалы nSOFA. Требуется проведение многоцентровых исследований на расширенных выборках недоношенных новорождённых с различным гестационным возрастом и массой тела при рождении для определения более точных пороговых уровней nSOFA, соответствующих высоким категориям риска.

2. Разработка динамических моделей прогноза, учитывающих изменения nSOFA во времени, представляется перспективным создание математических моделей, основанных на ежедневной оценке органной дисфункции, что позволит прогнозировать риск ухудшения состояния не только в статической, но и в динамической плоскости.

3. Интеграция nSOFA с данными функциональной эхокардиографии и лабораторными биомаркерами. Комбинированный анализ сердечно-сосудистых параметров, маркеров тканевой перфузии и показателей органной дисфункции может повысить точность прогнозирования и оптимизировать выбор терапевтической стратегии.

4. Оценка влияния тактики инфузионной терапии, основанной на nSOFA, на краткосрочные и долгосрочные исходы. Необходимо изучить, влияет ли ранняя коррекция объёма инфузионной нагрузки у пациентов с повышенными значениями nSOFA на частоту бронхолёгочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний, инфекционных осложнений и показатели нейроразвития.

5. Анализ прогностической значимости nSOFA в условиях различных клинических фенотипов критических состояний. Представляет интерес сравнение эффективности шкалы у новорождённых с сепсисом,

респираторным дистресс-синдромом, гемодинамически значимым открытым артериальным протоком, гипотензией различного генеза и хирургическими заболеваниями.

6. Внедрение технологий искусственного интеллекта и машинного обучения

7. Создание автоматизированных систем раннего оповещения, интегрирующих показатели nSOFA, параметры мониторинга и клинико-лабораторные данные, может повысить точность прогнозирования и обеспечить персонализированный подход к лечению.

8. Проведение рандомизированных клинических исследований. Актуальным является изучение влияния ограничительной инфузионной тактики, основанной на nSOFA, на выживаемость и сроки респираторной поддержки, что позволит сформировать доказательную базу для изменения клинических протоколов.

9. Стандартизация использования nSOFA в российских перинатальных центрах.

10. Необходимы исследования по разработке и апробации национальных рекомендаций, а также оценка эффективности внедрения шкалы в практику учреждений разного уровня.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – показатели артериального давления
- АЛТ – фермент аланинаминотрансфераза
- АСТ – фермент аспартатаминотрансфераза
- БЛД – хроническое заболевание легких у недоношенных (бронхолегочная дисплазия)
- ВАКТ – анализ колебаний температуры кожи методом вейвлет-преобразования
- ВЖК – кровоизлияние в систему желудочков головного мозга
- ВПС – анатомические дефекты сердца, присутствующие с рождения
- ВЧОИВЛ – метод высокочастотной осцилляторной вентиляции легких
- ГБУЗ – учреждение здравоохранения, финансируемое из госбюджета
- ГГТ – фермент гамма-глутамилтрансфераза
- ЖКТ – пищеварительный тракт (желудок и кишечник)
- ИВЛ – аппаратная поддержка дыхания (искусственная вентиляция легких)
- КЩС – равновесие кислот и оснований в организме
- ОАК – лабораторное исследование форменных элементов крови
- ОАМ – базовый анализ мочи
- ОАП – физиологически несмыкающийся артериальный проток
- ОНМТ – масса тела при рождении менее 1500 г (очень низкая масса)
- ОПН – отделение, где лечатся новорожденные с патологиями
- ОРВИ – группа инфекций дыхательных путей вирусной природы
- ОРИТ – палата интенсивной терапии и реанимации
- РДС – синдром дыхательных расстройств у новорожденных
- СКФ – расчетная скорость фильтрации почками
- ПОН – состояние полиорганной недостаточности
- СРП – белок, повышающийся при воспалении (С-реактивный)
- ЦНС – совокупность головного и спинного мозга (нервная система)
- ЧСС – число сердечных сокращений в минуту
- ЭНМТ – масса тела менее 1000 г (экстремально низкая масса)

НЭК – тяжелое воспалительное поражение кишечника у новорожденных

BE (base excess) – показатель избытка или дефицита оснований в крови

CRIB II – шкала для оценки риска у младенцев в критическом состоянии

DUOPAP – тип дыхательной поддержки с двойным положительным давлением

HCO_3^- – ион бикарбоната, отражающий кислотно-щелочной баланс

ICAM-1 – молекула, участвующая в межклеточном взаимодействии

FiO_2 – доля кислорода в подаваемой дыхательной смеси

NCPPAP – носовой режим постоянного давления на выдохе

NEOMOD – система оценки степени полиорганной дисфункции у новорождённых

pCO_2 – показатель углекислого газа в артериальной крови

pH – уровень кислотности биологических жидкостей

pO_2 – давление кислорода в артериальной крови

SNAPPE II – индекс тяжести состояния новорождённого, учитывающий перинатальные факторы

SpO_2 – уровень насыщения крови кислородом (сатурация)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Абакарова, Д. А. Прогнозирование неблагоприятных исходов у новорожденных из группы Neonatal Near Miss по шкалам КШОНН, TRIPS, CRIB, nSOFA, NEOMOD / Д. А. Абакарова, Г. Н. Чистякова // Вестник охраны материнства и младенчества. – 2024. – Т. 1, № 2-1. – С. 10–11.
- 2.Александрович, Ю. С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев. – СПб.: Сотис, 2007. – 140 с.
- 3.Анализ структуры критических состояний у новорожденных с врожденными пороками сердца / О. В. Бавыкина, И. В. Демина, Е. А. Белова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 141–142.
- 4.Белоусова, Т. В. Факторы риска развития тромботических осложнений у детей, перенесших критические состояния при рождении / Т. В. Белоусова, А. А. Леонова, В. А. Плюшкин // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 3. – С. 95–100.
- 5.Брыксина, Е. Ю. Патогенетические аспекты перинатальных поражений центральной нервной системы недоношенных детей / Е. Ю. Брыксина // Вестник российских университетов. Математика. – 2013. – Т. 18, № 6 (2). – С. 3312–3314.
- 6.Буданов, П. В. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции / П. В. Буданов, А. Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 61–71.
- 7.Бударова, К. В. Возможности ROC-анализа в интенсивной терапии новорожденных / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, С. И. Сирота // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 88–92.
- 8.Вельков, В. В. Пресепсин – ранний и высокоспецифичный маркер сепсиса: новые возможности / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2014. – № 3 (50). – С. 1–28.
- 9.Виноградова, И. В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни / И. В. Виноградова, М. В.

Краснов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 20–25.

10. Возможности прогнозирования развития критических состояний у новорожденных в зависимости от состояния здоровья матери / О. Б. Жидкова, Е. А. Курзина, Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 4. – С. 213–216.

11. Давыдова, Ю. В. Преждевременные роды: влияние на состояние здоровья женщин и детей / Ю. В. Давыдова, Н. Ю. Бондаренко, А. Ю. Лиманская // Перинатология и педиатрия. – 2017. – № 1. – С. 26–32.

12. Диагностическое и прогностическое значение лимфопенических состояний у новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода / Н. В. Ашиткова, М. В. Дегтярева, Н. Н. Володин [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 49–54.

13. Ерпулева, Ю. В. Выбор энтеральной питательной смеси для детей раннего возраста, находящихся в критических состояниях / Ю. В. Ерпулева, А. У. Лекманов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – Т. 52, № 4. – С. 78–82.

14. Закиров, И. И. Тромбоцитопении новорожденных / И. И. Закиров, А. И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 6. – С. 102–107.

15. Захарова, Л. А. Пластичность нейроэндокринной и иммунной систем в раннем развитии / Л. А. Захарова // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2014. – № 5. – С. 437–447.

16. Инвазивная искусственная вентиляция легких у недоношенных новорожденных в родильном зале: всегда ли она оправдана? / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. Хиенас [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 5. – С. 44–52.

17. Каримова, М. Т. Анализ причин развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных и их исходы / М. Т. Каримова, М.

М. Джураева, Г. Х. Джаборова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2018. – № 1. – С. 5–9.

18. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Н. Б. Мерзлова, Ю. В. Курносков, Л. Н. Винокурова, В. И. Батулин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 121–125.

19. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе / Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин, С. В. Халиуллина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 176–182.

20. Клиническая значимость микробиологического исследования, отделяемого со слизистой верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта у недоношенных новорожденных в первые сутки жизни / О. А. Круг-Йенсен, И. В. Никитина, О. Н. Брагина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 8. – С. 108–123.

21. Клиническое значение углубленной оценки кислородного статуса у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / И. А. Токовая, Г. Ю. Модель, Г. А. Пенжоян [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – № 4 (14). – С. 83–93.

22. Козлова, Е. М. Острая почечная недостаточность у новорожденных / Е. М. Козлова, Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2012. – № 3. – С. 53–69.

23. Краснопольский, В. И. Диагностика, профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / В. И. Краснопольский, Л. С. Логотова, В. В. Малиновская. – М.: Медицина, 2011. – 17 с.

24. Кузьменко, Г. Н. Клиническое значение нарушений регуляции функции эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных / Г. Н. Кузьменко, В. В. Чемоданов, С. Б. Назаров // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 22–27.

25. Кузьмин, В. Н. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве / В. Н. Кузьмин, Л. В. Адамян // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 3 (20). – С. 32–36.

26. Кузьмин, Е. А. Применение процесса гаусса и классификатора нейронной сети в задаче предсказания сепсиса у пациентов / Е. А. Кузьмин, В. Г. Качальский // Евразийский союз ученых. – 2020. – № 5 (74). – С. 35–38.
27. Кулаков, В. И. Новорожденные высокого риска / В. И. Кулаков, Ю. И. Барашнев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 528 с.
28. Милованов, А. Г. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности (руководство для врачей) / А. Г. Милованов, О. Ф. Серова. – М.: Студия МДВ, 2011. – 214 с.
29. Миронов, П. И. Оценка валидности шкалы nSOFA у новорожденных с сепсисом / П. И. Миронов, А. У. Лекманов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 56–61.
30. Михаленко, И. В. Клинико-биохимическая характеристика недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / И. В. Михаленко, Е. В. Михалев, С. П. Ермоленко // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 113–117.
31. Николаева, Г. В. Лактатемия как один из показателей циркуляторной гипоксии у детей группы риска развития ретинопатии недоношенных / Г. В. Николаева // Российская детская офтальмология. – 2017. – № 1. – С. 11–14.
32. Николенко, А. В. Изменения микроциркуляторного звена у здоровых новорожденных раннего неонатального периода и детей раннего возраста / А. В. Николенко, Г. В. Кулижников // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2017. – № 1–2. – С. 26–30.
33. Обзор существующих шкал оценки тяжести состояния новорожденных с критическими ВПС / Е. А. Ординарцева, А. Г. Семьянская, А. Е. Хабаров, К. В. Мумладзе // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 89–92.
34. Основы молекулярной биологии клетки: пер. с англ. / Б. Альбертс, Д. Брей, К. Хопкин [и др.]. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 768 с.
35. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни / О. М. Филькина, О.

Г. Андреюк, Н. В. Долотова, Е. А. Воробьева // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 18–21.

36.Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор) / А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 6. – С. 37–49.

37.Перцева, В. А. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенности течения неонатального периода / В. А. Перцева, Н. И. Захарова // РМЖ. – 2011. – № 19 (31). – С. 1990–1993.

38.Показатели клинического анализа крови у новорожденных, заболевших неонатальным сепсисом / Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко, Е. А. Курзина, Н. А. Петрова // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2012. – № 3. – С. 41–52.

39.Полянина, Э. З. Показатели красной крови у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела на фоне комплексного лечения ранней анемии недоношенных / Э. З. Полянина, М. А. Мелюченкова, И. А. Утешова // Традиционная и инновационная наука: история, современное состояние, перспективы. – Уфа, 2016. – С. 261–265.

40.Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е. Е. Шарашова, К. К. Холматова, М. А. Горбатова, А. М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 5. – С. 5–28.

41.Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией / Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, И. А. Газиева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 2. – С. 66–70.

42.Пьер, К. Ранние маркеры воспаления в диагностике позднего неонатального сепсиса у новорожденных: исследование Nosodiag / К. Пьер // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7, № 2 (24). – С. 92–101.

43. Рагимова, Н. Д. Комплексная оценка состояния недоношенных детей с перинатальной инфекцией / Н. Д. Рагимова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С. 8.
44. Рыбкина, Н. Л. Недоношенные дети: фетоинфантильные потери, заболеваемость, гормональные особенности периода адаптации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33, 14.00.09 / Рыбкина Надежда Леонидовна. – Казань, 2000. – 23 с.
45. Сафина, А. И. Острая почечная недостаточность у новорожденных / А. И. Сафина, М. А. Даминова // Практическая медицина. – 2011. – № 53. – С. 43–50.
46. Сахарова, Е. С. Анемия недоношенных детей. Патогенез, диагностика, лечение и профилактика / Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян, Г. А. Алямовская // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 10–17.
47. Серебрякова, Е. Н. Острые респираторные инфекции у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния с разной тяжестью органических дисфункций: ретроспективное когортное исследование / Е. Н. Серебрякова, И. А. Беляева, Д. К. Волосников // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 469–477.
48. Серебрякова, Е. Н. Прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска летального исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / Е. Н. Серебрякова, Д. К. Волосников // Трудный пациент. – 2016. – Т. 14, № 8–9. – С. 19–22.
49. Ситдииков, Ф. Г. Вагусная регуляция развивающегося сердца / Ф. Г. Ситдииков, А. Р. Гиззатуллин, Н. И. Зиятдинова. – Казань: ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 2016. – 234 с.
50. Современное состояние проблемы выхаживания глубоко недоношенных детей / С. А. Хмилевская, Н. И. Зрячкин, Е. С. Щербатюк [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 81–88.
51. Сравнительная характеристика шкал, используемых для оценки органической дисфункции у новорожденных в раннем неонатальном периоде / Д. А. Абакарова,

Г. Н. Чистякова, С. В. Бычкова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, № 1 (43). – С. 18–26.

52. Сравнительные результаты катамнестического наблюдения детей, перенесших критические состояния неонатального периода / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, О. Т. Кабдрахманова [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 46–50.

53. Устьянцева, И. М. Уровень лактата в крови как прогностический фактор летальности у пациентов с политравмой / И. М. Устьянцева, О. И. Хохлова, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2017. – № 4. – С. 53–58.

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

55. Шелудько, В. С. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): методические рекомендации / В. С. Шелудько. – Пермь: Изд-во ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, 2016. – 80 с.

56. Шкалы оценки тяжести, применимые для новорожденных детей с критическими врожденными пороками сердца / Е. А. Ординарцева, А. Г. Семьянская, К. В. Мумладзе, А. Е. Хабаров // Детские болезни сердца и сосудов. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 100–104.

57. Acute changes in fluid status affect the incidence, associative clinical outcomes, and urine biomarker performance in premature infants with acute kidney injury / D. Askenazi, B. Saeidi, R. Koralkar [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 843–851.

58. Acute kidney injury is a frequent complication in critically ill neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation: a 14-year cohort study / A. J. Zwiers, S. N. de Wildt, W. C. Hop [et al.] // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. R151.

59. Acute kidney injury, fluid overload, and renal replacement therapy differ by underlying diagnosis in neonatal extracorporeal support and impact mortality

- disparately / H. J. Murphy, J. Gien, R. Sahay [et al.] // *Blood Purif.* – 2021. – Vol. 50. – P. 808–817.
60. Advances and pitfalls in using laboratory biomarkers for the diagnosis and management of sepsis / D. Rogic, G.F. Juros, J. Petrik, A.L. Vrancic // *EJIFCC.* – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 114.
61. Aggarwal, R. Fluid and electrolyte management in term and preterm neonates / R. Aggarwal, A. K. Deorari, V. K. Paul // *Indian J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 68. – P. 1139–1142.
62. Ahearne, C. E. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update / C. E. Ahearne, G. B. Boylan, D. M. Murray // *World J. Clin. Pediatr.* – 2016. – Vol. 5. – P. 67–74.
63. Albumin versus normal saline for dehydrated term infants with metabolic acidosis due to acute diarrhea / J. J. Han, H. E. Yim, J. H. Lee [et al.] // *J. Perinatal.* – 2009. – Vol. 29. – P. 444–447.
64. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks / N. Hofer, E. Zacharias, W. Müller, B. Resch // *Neonatology.* – 2012. – Vol. 102, № 1. – P. 25–36.
65. Antimicrobial protein and peptide concentrations and activity in human breast milk consumed by preterm infants at risk of late-onset neonatal sepsis / S. Trend, T. Strunk, J. Hibbert [et al.] // *PloS one.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0117038.
66. Apgar scores at 10 minutes and outcomes in term and late preterm neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy in the cooling era / M. Ayrapetyan, K. Talekar, K. Schwabenbauer [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 36, № 5. – P. 545–554.
67. Arunachalam, A. R. Biomarkers in early onset neonatal sepsis: An update / A. R. Arunachalam, M. Pammi // *Ann. Clin. Med. Microbiol.* – 2015. – Vol. 1, № 2. – P. 1007.
68. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / C. W. Seymour, V. X. Liu, T. J. Iwashyna [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 762–774.

69. Assessment of the independent and synergistic effects of fluid overload and acute kidney injury on outcomes of critically ill children / K. M. Gist, D. T. Selewski, J. Brinton [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 21. – P. 170–177.
70. Assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates: design of a retrospective cohort study / J. G. Jetton, R. Guillet, D. J. Askenazi [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2016. – Vol. 4. – P. 68.
71. Association between early postnatal weight loss and death or BPD in small and appropriate for gestational age extremely low-birth-weight infants / R. Wadhawan, W. Oh, R. Perritt [et al.] // *J. Perinatol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 359–364.
72. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis / R. Alobaidi, C. Morgan, R. K. Basu [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2018. – Vol. 172. – P. 257–268.
73. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants / W. Oh, B. B. Poindexter, R. Perritt [et al.] // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147. – P. 786–790.
74. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration / L. M. Askie, B. A. Darlow, N. Finer [et al.] // *JAMA.* – 2018. - № 319. – P. 2190–2201.
75. Association of fluid overload with patent ductus arteriosus during the first postnatal day / D. Rallis, F. Balomenou, A. Drougia [et al.] // *Minerva Pediatr. (Torino).* – 2021. – Vol. 76. – P. 328–334.
76. Baker, S. Hybridized neural networks for non-invasive and continuous mortality risk assessment in preterm infants / S. Baker, W. Xiang, I. Atkinson // *Comput. Biol. Med.* – 2021. – Vol. 134. – P. 104521.
77. Ballabh, P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage / P. Ballabh // *Clin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 47–67.
78. Barrington, K. J. Fluid restriction for treatment of preterm infants with chronic lung disease / K. J. Barrington, E. Fortin-Pellerin, T. Pennaforte // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 2. – P. CD005389.

79. Bell, E. F. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants / E. F. Bell, M.J. Acarregui // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 2014, № 12. – P. CD000503.
80. Bhandari, V. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis / V. Bhandari // *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 234–245.
81. Cetinkaya, M. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants / M. Cetinkaya, N. Koksall, H. Ozkan // *Am. J. Critical Care.* – 2012. – Vol. 21, № 5. – P. 328–337.
82. Clinical determinants and utility of early postnatal maximum weight loss in fluid management of extremely low birth weight infants / R. P. Verma, S. Shibli, H. Fang, E. Komaroff // *Early Hum. Dev.* – 2009. – Vol. 85. – P. 59–64.
83. Comparative assessment of cytokine pattern in early and late onset of neonatal sepsis / K. S. Khaertynov, S. V. Boichuk, S. F. Khaiboullina [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–8.
84. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis / C. C. Wu, H.M. Lan, S. T. Han [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1–16.
85. Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants / L. B. Mithal, H. L. Palac, R. Yogev [et al.] // *PLOS one.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0168677.
86. Correlation between Neonatal Sepsis and Red Blood Cell Distribution Width (RDW) / M. S. Salim, A. M. Abdelmuktader, A. El-Hamid [et al.] // *Fayoum University Med. J.* – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 71–78.
87. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock / B. Wang, G. Chen, Y. Cao [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 271–275.
88. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score / G. Parry, J. Tucker, W. Tarnow-Mordi [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1789–1791.

89. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU / J. Janota, J. Simak, Z. Stranak [et al.] // *Irish J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 177, № 1. – P. 11–17.
90. Dempsey, E. M. Permissive hypotension in the extremely low birth weight infant with signs of good perfusion / E. M. Dempsey, F. Al Hazzani, K. J. Barrington // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2009. – Vol. 94. – P. F241–F244.
91. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Shankar-Hari, G. S. Phillips, M. L. Levy [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 775–787.
92. Development and validation of a nomogram for predicting late-onset sepsis in preterm infants on the basis of thyroid function and other risk factors: Mixed retrospective and prospective cohort study / Y. Huang, X. Yu, W. Li [et al.] // *J. Adv. Res.* – 2020. – Vol. 24. – P. 43–51.
93. Diagnosis and management of early-onset neonatal sepsis (eos) among high-risk neonates in Kisumu teaching and referral hospital and Homabay county referral hospital, Western Kenya / J. M. Naulikha, O. T. Orindi, A. S. Amollo, C. O. Obonyo // *Clin. Med. Case Rep.* – 2018. – № 2. – P. 1.
94. Dong, Y. Late-onset neonatal sepsis: recent developments / Y. Dong, C. P. Speer // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. 257–263.
95. Early fluid overload is associated with mortality and prolonged mechanical ventilation in extremely low birth weight infants / F. Y. Matsushita, V. U. Krebs, A. A. Ferraro, W. B. de Carvalho // *Eur. J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 179. – P. 1665–1671.
96. Early onset neonatal sepsis; diagnostic value of some laboratory tests / R. T. S. Licona, D. G. E. Fajardo, G. R. A. Ferrera, A. Mazariegos // *Int. J. Med. Surg. Sci.* – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 1109–1114.
97. Echocardiographic effects of high and low volumes of maintenance fluid administration in low-birth-weight infants / D. Warburton, E. F. Bell, B. S. Stonestreet, W. Oh // *Dev. Pharmacol. Ther.* – 1983. – Vol. 6. – P. 45–54.

98. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants / E. F. Bell, D. Warburton, B. S. Stonestreet, W. Oh // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 302. – P. 598–604.
99. Effective factors of INSURE method failure in treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants / N. Danaie, M. Seddigh, R. Ghorbani, S. Nooripour // *Int. J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 5, № 11. – P. 6069– 6076.
100. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling / S. Sarkar, J. D. Barks, I. Bhagat, S. M. Donn // *J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 558–563.
101. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling / S. Sarkar, J. D. Barks, I. Bhagat, S. M. Donn // *J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 29, № 8. – P. 558-63.
102. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth / J. Madar, C. C. Roehr, S. Ainsworth [et al.] // *Resuscitation.* – 2021. – Vol. 161. – P. 291–326.
103. Evaluation of organ dysfunction scores for allocation of scarce resources in critically ill children and adults during a healthcare crisis / L. N. Sanchez-Pinto, W. F. Parker, A. Mayampurath [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 49. – P. 271–281.
104. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in preterm infants with late-onset infection / N. Fleiss, S. A. Coggins, A. N. Lewis [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2021. – Vol. 4. – P. e2036518.
105. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in preterm infants with necrotizing enterocolitis / A. N. Lewis, D. de la Cruz, J. L. Wynn [et al.] // *Neonatology.* – 2022. – Vol. 119. – P. 334–344.
106. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in neonates with respiratory distress syndrome: A retrospective cohort study / S. Shi, J. Guo, M. Fu [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – P. 911444.
107. Fernandez, D. N. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz / D. N. Fernandez, R. J. D. de Estrada, C. F. Diaz // *Rev. Cubana Pediatría.* – 2010. – Vol. 82, № 2. – P. 15.

108. Fetal leucocyte count in rhesus disease / N. P. Davies, A. G. Buggins, R. J. Snijders [et al.] // *Arch. Dis. Childhood.* – 1992. – Vol. 67, № 4. – P. 404–406.
109. Finding covert fluid: methods for detecting volume overload in children on dialysis / M. Allinovi, M. A. Saleem, O. Burgess [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 2327–2335.
110. Fluid accumulation in critically ill children / R. Alobaidi, R. K. Basu, A. DeCaen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48. – P. 1034–1041.
111. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury / J. Bouchard, S. B. Soroko, G. M. Chertow [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – P. 422–427.
112. Fluid overload in critically ill children / R. Raina, S. K. Sethi, N. Wadhvani [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2018. – Vol. 6. – P. 306.
113. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children / A. A. Arikan, M. Zappitelli, S. L. Goldstein [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 13. – P. 253–258.
114. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants / B. E. Stephens, R. A. Gargus, R. V. Walden [et al.] // *J. Perinatol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 123–128.
115. Fluid status in the first 10 days of life and death/bronchopulmonary dysplasia among preterm infants / S. Soullane, S. Patel, M. Claveau [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2021. – Vol. 90. – P. 353–358.
116. Gestational age and birthweight for risk assessment of neurodevelopmental impairment or death in extremely preterm infants / A. A. Salas, W. A. Carlo, N. Ambalavanan [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2016. – Vol. 101. – P. F494–F501.
117. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 / L. Liu, H. L. Johnson, S. Cousens [et al.] // *Lancet.* – 2012. – № 379 (9832). – P. 2151–2161.

118. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 3027–3035.
119. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability / C. Chelazzi, G. Villa, P. Mancinelli [et al.] // *Crit. Care*. – 2015. – Vol. 19. – P. 26.
120. Harigopal, S. *Neurology: neonatology questions and controversies* / S. Harigopal // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 234.
121. Harsha, S. S. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in predicting mortality and morbidity in NICU / S. S. Harsha // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9. – P. SC10–SC12.
122. Hierarchical maturation of innate immune defences in very preterm neonates / A. A. Sharma, R. Jen, R. Brant [et al.] // *Neonatology*. – 2014. – Vol. 106, № 1. – P. 1–9.
123. Hourly kinetics of critical organ dysfunction in extremely preterm infants / O. C. Lavilla, K. B. Aziz, A. C. Lure [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2022. – Vol. 205. – P. 75–87.
124. Hunziker, S. Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients / S. Hunziker, J. Stevens, M.D. Howell // *Am. J. Med.* – 2012. – Vol. 125. – P. 283–291.
125. Immature to total neutrophil ratio as an early indicator of early neonatal sepsis / E. Saboohi, F. Saeed, R.N. Khan, M. A. Khan // *Pakistan J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 241.
126. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants / L. J. Schlapbach, M. Aebischer, M. Adams [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128. – P. e348–e357.
127. Impaired microvascular perfusion improves with increased incubator temperature in preterm infants / O. Genzel-Boroviczény, T. Seidl, E. Rieger-Fackeldey [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2007. – Vol. 61, № 2. – P. 239–242.
128. Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age / J. E. Tyson, N. A. Parikh, J. Langer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1672–1681.

129. Jing, R. Role and mechanism of mitophagy in ventilator-induced lung injury in rats / R. Jing, L. Pan // *Chin. Crit. Care Med.* – 2017. – № 29. – P. 6–10.
130. Kan, B. An immunological perspective on neonatal sepsis / B. Kan, H. R. Razzaghi, P. M. Lavoie // *Trends Mol. Med.* – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 290–302.
131. Lemmon, M. E. Allocating resources across the life span during COVID-19- Integrating neonates and children into crisis standards of care protocols / M. E. Lemmon, R. D. Truog, P. A. Ubel // *JAMA Pediatrics.* – 2020. – Vol. 175. – P. 347-348.
132. Lindower, J. B. Water balance in the fetus and neonate / J. B. Lindower // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 22. – P. 71–75.
133. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy / A. Perez, S. Ritter, B. Brotschi [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163. – P. 454–459.
134. Low albumin levels are independently associated with neonatal acute kidney injury: a report from AWAKEN Study Group / A. Nada, D. Askenazi, J. C. Kupferman [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2021. – Vol. 37. – P. 1678-1686.
135. Lung ultrasound: a novel technique for detecting fluid overload in children on dialysis / M. Allinovi, M. Saleem, P. Romagnani [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2017. – Vol. 32. – P. 541–547.
136. Matics, T. J. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children / T. J. Matics, L. N. Sanchez-Pinto // *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol. 171, № 10. – P. e172352.
137. Minimum duration of antibiotic treatment based on blood culture in rule out neonatal sepsis / N. U. R. Durrani, N. Rochow, J. Alghamdi [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 528–532.
138. Morton, S. U. Fetal physiology and the transition to extrauterine life / S. U. Morton, D. Brodsky // *Clin. Perinatol.* – 2016. – Vol. 43. – P. 395–407.
139. Multiple gene-to-gene interactions in children with sepsis: a combination of five gene variants predicts outcome of life-threatening sepsis / P. Jabandziev, M. Smerek, J. Michalek [et al.] // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 1–9.

140. Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants / J. Sonntag, M. H. Wagner, J. Waldschmidt [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1998. – Vol. 33. – P. 481–484.
141. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project / M. Palta, D. Gabbert, M. R. Weinstein, M. E. Peters // *J. Pediatr.* – 1991. – Vol. 119. – P. 285–292.
142. Nair, A. The reliability of surgical Apgar score in predicting immediate and late postoperative morbidity and mortality: a narrative review / A. Nair, A. Bharuka, K. Rayani // *Rambam Maimonides Med. J.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. e0004.
143. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology / S. McIntyre, K. B. Nelson, S. B. Mulkey [et al.] // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 26. – P. 101265.
144. Neonatal Sequential Organ Failure Assessment (NSOFA) in early prediction of morbidities and mortality in neonates with perinatal asphyxia – a prospective cohort study / A. Sajjan, S. Charki, V. J. Prakash, M. M. Pati // *Int. J. Pharm. Clin. Res.* – 2024. – Vol. 16, № 2. – P. 580–585.
145. Neonatal Sequential Organ Failure Assessment (nSOFA) score within 72 hours after birth reliably predicts mortality and serious morbidity in very preterm infants / I. Berka, P. Korcek, J. Janota, Z. Stranak // *Diagnostics.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1342.
146. Neurological consequences of systemic inflammation in the premature neonate / A. Patra, H. Huang, J.A. Bauer, P. J. Giannone // *Neural Regener. Res.* – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. 890.
147. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers / K. Reinhart, M. Bauer, N. C. Riedemann, C. S. Hartog // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 609–634.
148. O'Connor, M. E. Fluid overload / M. E. O'Connor, J. R. Prowle // *Crit. Care Clin.* – 2015. – Vol. 31. – P. 803–821.
149. Operational recommendations for scarce resource allocation in a public health crisis / M. R. Ehmman, E. K. Zink, A. B. Levin [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 159. – P. 1076–1083.

150. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration / S. L. Goldstein, H. Currier, C. Graf [et al.] // *Pediatrics*. – 2021. – Vol. 107. – P. 1309–1312.
151. Park, S. A. Factors influencing ventilator-associated pneumonia in cancer patients / S. A. Park, S. S. Cho, G. J. Kwak // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2021. – Vol. 15. – P. 5787–5791.
152. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock / D. De Backer, D. Orbegozo Cortes, K. Donadello, J. L. Vincent // *Virulence*. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 73–79.
153. Perinatal asphyxia / World Health Organization. – Режим доступа: <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/newborn-health/perinatal-asphyxia> (Дата обращения: 23.01.2023).
154. Polyuria and impaired renal blood flow after asphyxia in preterm fetal sheep / J. S. Quaedackers, V. Roelfsema, C. J. Hunter [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* – 2021. – Vol. 286, № 3. – P. R576–R583.
155. Postoperative outcomes based on crystalloid administration in pediatric patients with necrotizing enterocolitis undergoing laparotomy / X. Xie, S. Guo, C. Deng, C. Guo // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99. – P. e21987.
156. Pre-and perinatal characteristics associated with apgar scores in a review and in a new study of dutch twins / V. V. Odintsova, C. V. Dolan, C. E. Van Beijsterveldt [et al.] // *Twin Res. Hum. Genet.* – 2019. – Vol. 22, № 3. – P. 164–176.
157. Predicting mortality in extremely low birth weight infants: Comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels / J. H. Park, Y. S. Chang, S. Y. Ahn [et al.] // *PloS one*. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. e0192232.
158. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants / M. M. Laughon, J. C. Langer, C. L. Bose [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 183. – P. 1715–1722.
159. Prediction of death for extremely low birth weight neonates / N. Ambalavanan, W. A. Carlo, G. Bobashev [et al.] // *Pediatrics*. – 2024. – Vol. 116. – P. 1367–1373.

160. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis / M. Adib, Z. Bakhshiani, F. Navaei [et al.] // *Iran. J. Basic Med. Sci.* – 2023. – Vol. 15, № 2 – P. 777.
161. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIIns) / M. Stocker, W. Van Herk, S. El Helou [et al.] // *Lancet.* – 2023. – № 390 (10097). – P. 871–881.
162. Quantifying the correlation between photoplethysmography and laser Doppler flowmetry microvascular low-frequency oscillations / I. Mizeva, C. Di Maria, P. Frick, S. Podtaev, J. Allen // *J. Biomed. Optics.* – 2024. – Vol. 20, № 3. – P. 037007.
163. Rainaldi, M. A. Pathophysiology of birth asphyxia / M. A. Rainaldi, J. M. Perlman // *Clin. Perinatol.* – 2023. – Vol. 43. – P. 409–422.
164. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants / K. W. So, T. F. Fok, P. C. Ng [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2023. – Vol. 76. – P. F43–46.
165. Randomized trial of high nutrient density formula versus standard formula in chronic lung disease / M. S. Fewtrell, C. Adams, D. C. Wilson [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2023. – Vol. 86. – P. 577–582.
166. Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution / K. Reinhart, R. Daniels, N. Kissoon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 377. – P. 414–417.
167. Red blood cell transfusion and clinical outcomes in extremely low birth weight preterm infants / Y. C. Wang, O. W. Chan, M. C. Chiang, P. H. Yang // *Pediatr. Neonatol.* – 2021. – Vol. 58, № 3. – P. 216–222.
168. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis / S. L. Martin, S. Desai, R. Nanavati [et al.] // *J. Maternal-Fetal. Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32, № 12. – P. 1925–1930.
169. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy / X. Liu, S. Jary, F. Cowan, M. Thoresen // *Epilepsia.* – 2023. – Vol. 58. – P. 1902–1911.

170. Relationship between serum albumin levels and infections in newborn late preterm infants / C. Yang, Z. Liu, M. Tian [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2024. – Vol. 22. – P. 92–98.
171. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association / D. D. Marshall, M. Kotelchuck, T. E. Young [et al.] // *Pediatrics.* – 2023. – Vol. 104. – P. 1345–1350.
172. Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome / L. Marseglia, G. D'Angelo, R. Granese, R. Falsaperla // *Free Radic. Biol. Med.* – 2019. – Vol. 142. – P. 132–137.
173. Segar, J. L. A physiological approach to fluid and electrolyte management of the preterm infant: Review / J. L. Segar // *J. Neonatal Perinatal Med.* – 2020. – Vol. 13. – P. 11–19.
174. Sepsis-associated electroencephalographic changes in extremely low gestational age neonates / J. B. Helderan, C. D. Welch, X. Leng, T. M. O'Shea // *Early Hum. Developm.* – 2010. – Vol. 86, № 8. – P. 509–513.
175. Severe bronchopulmonary dysplasia is associated with higher fluid intake in very low-birth-weight infants: a retrospective study / M. M. Guo, C. H. Chung, F. S. Chen [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 155–162.
176. Shusterman, V. Spontaneous skin temperature oscillations in normal human subjects / V. Shusterman, K.P. Anderson, O. Barnea // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* – 1997. – Vol. 273, № 3. – P. R1173–R1181.
177. Simon, L. V. Apgar Score / L. V. Simon, M. F. Hashmi, B. N. Bragg // *Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing.* – Florida, 2017.
178. Srikanth, M. Utility of Neonatal Sequential Organ Failure Assessment (nSOFA) score for neonatal mortality prediction / M. Srikanth, N. Kumar // *J. Neonatol.* – 2022. – Vol. 36. – P. 189–193.
179. Stroustrup, A. Randomized controlled trial of restrictive fluid management in transient tachypnea of the newborn / A. Stroustrup, L. Trasande, I. R. Holzman // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 160. – P. 38–43.

180. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants / G. Latini, C. De Felice, R. Giannuzzi, A. Del Vecchio // *Early Hum. Developm.* – 2013. – Vol. 8, №1. – P. 69–73.
181. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT / G. Simbruner, R. A. Mittal, F. Rohlmann [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126. – P. e771–e778.
182. The Apgar score and infant mortality / F. Li, T. Wu, X. Lei [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e69072.
183. The association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and stroke: A PRISMA-compliant meta-analysis / B. Xu, R. Zhan, H. Mai [et al.] // *Medicine.* – 2019. – Vol. 98, № 11. – P. e14696.
184. The association of early postnatal weight loss with outcome in extremely low birth weight infants / H. T. Aksoy, N. Guzoglu, Z. Eras [et al.] // *Pediatr. Neonatol.* – 2019. – Vol. 60. – P. 192–196.
185. The barriers to the prevention of ventilator-associated pneumonia from the perspective of critical care nurses: A qualitative descriptive study / V. Atashi, H. Yousefi, H. Mahjobipoor, A. Yazdannik // *J. Clin. Nurs.* – 2018. – Vol. 27. – P. 1161–1170.
186. The effects of maternal preeclampsia on inflammatory cytokines and clinical outcomes in premature infants / S. C. Cakir, B. A. Dorum, N. Koksall, H. Ozkan // *Pakistan J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 26.
187. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review / C. Fleischmann-Struzek, D. M. Goldfarb, P. Schlattmann [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6. – P. 223–230.
188. The impact of fluid balance on outcomes in critically ill nearterm/term neonates: a report from the AWAKEN study group / D. T. Selewski, A. Akcan-Arikan, E. M. Bonachea [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2019. – Vol. 85. – P. 79–85.
189. The impact of fluid balance on outcomes in premature neonates: a report from the AWAKEN study group / D. T. Selewski, K. M. Gist, A. T. Nathan [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2020. – Vol. 87. – P. 550–557.

190. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810.
191. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis / J. L. Wynn, M. S. Kelly, D. K. Benjamin [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 34, № 7. – P. 633-639.
192. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States / J. D. Horbar, E. M. Edwards, L. T. Greenberg [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol. 171. – P. e164396.
193. Ventilator-associated pneumonia in premature newborns admitted to the intensive care unit / K. Jiang, C. Wang, C. Sun [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 11, № 5. – P. 4695–4701.
194. Volpe, J. J. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy / J. J. Volpe // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 72. – P. 156–166.
195. We absolutely had the impression that it was our decision-A qualitative study with parents of critically ill neonates who participated in end-of-life decision making / M. F. Beyer, K. Kuehlmeier, P. Mang [et al.] // *Children (Basel)*. – 2022. – Vol. 10. – P. 46.
196. Wilkinson, D. The window of opportunity for treatment withdrawal / D. Wilkinson // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2011. – Vol. 165. – P. 211-215.
197. Woodcock, T. E. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy / T. E. Woodcock, T. M. Woodcock // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 108. – P. 384–394.
198. Wynn, J. L. A neonatal Sequential Organ Failure Assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants / J. L. Wynn, R. A. Polin // *Pediatr. Res.* – 2020. – Vol. 88, №1. – P. 85-90.
199. Youssef, M. R. L. Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) scoring system in prediction of mortality in premature babies / M. R. L. Youssef // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9. – P. SC08–SC11.