

УДК: 616/618-008.64-025.13:616-001.8]-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.5

ІНТЕГРОВАНА МОДЕЛЬ ПРЕДИКЦІЇ
РОЗВИТКУ ОРГАННИХ ДИСФУНКЦІЙ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ З АСФІКСІЄЮ
ТА ПРИКЛАДНІ ТОЧКИ
ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

*Н.С. Артёмова, О.В. Коробка,
В.І. Похилько, С.М. Цвіренко,
О.М. Ковальова*

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»
(м. Полтава, Україна)

Резюме

Актуальність. Причини розвитку асфіксії добре відомі, проте дебати щодо важливості антенатальних та інтранатальних чинників у розвитку асфіксії досі продовжуються. Ідентифікація чітких предикторів розвитку дисфункції вітальних і невітальних органів дозволить удосконалити існуючі алгоритми спостереження за новонародженими, які перенесли гіпоксію/асфіксію, та приймати рішення щодо своєчасного застосування у них персоналізованих лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на зниження смертності, захворюваності, інвалідності дітей та підвищення якості їх життя.

Мета роботи. Обґрунтування та розробка інтегрованої моделі предикції розвитку органних дисфункцій та удосконалення алгоритму спостереження за новонародженими з асфіксією в ранньому неонатальному періоді.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 72 доношені дитини з асфіксією та 35 здорових новонароджених, які народилися в перинатальному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського та Полтавському міському клінічному пологовому будинку впродовж 2011-2013 рр. Досліджено асоціації між розвитком дисфункції органів та факторами ризику, що характеризують соматичний, акушерський, анте-/інтранатальний анамнез матері, стан дитини, об'єм первинної реанімації, а також між метаболічними, запальними та судинними біомаркерами. Предикцію уражень органів та систем новонародженого розглянуто з точки зору патофізіологічних механізмів циркуляторних та нециркуляторних адаптаційних реакцій при асфіксії, коли на тлі підвищення церебрального, коронарного та надниркового кровотоку відбувається зниження перфузії у нирках, легенях, шлунково-кишковому тракті, печінці та порушення їх функцій.

Результати дослідження. Запропонована інтегрована модель предикції уражень вітальних та невітальних органів демонструє незначну роль анте- та інтранатальних чинників у прогнозуванні розвитку мультиорганної дисфункції. З'ясовано, що прогностична модель розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, яка включає слабкість пологової діяльності (ВШ 13,2), введення 0,9% розчину натрію хлориду під час первинних реанімаційних заходів (ВШ 9,2), рівень ЛДГ > 1700 од/л (ВШ 7,4) та креатиніну > 110 ммоль/л (ВШ 15,9) на 1 добу життя має площу під ROC кривою – 0,8711. Розвиток дисфункції міокарду достовірно асоціюється з рівнем глюкози < 3,3 ммоль/л (ВШ 11,6), сечовини > 7,0 ммоль/л (ВШ 21,3) та $NO_2^- + NO_3^- < 21$ мкмоль/л у сечі (ВШ 15,2) і прогностична модель її розвитку має площу під ROC кривою – 0,8368. Прогностичні моделі розвитку уражень невітальних органів, зокрема дисфункції ШКТ (оцінка за шкалою Апгар < 5 балів на 5 хвилині, введення 4% розчину $NaHCO_3$ під час проведення реанімаційних заходів, рівень глюкози < 3,3 ммоль/л, сечовини < 6,0 ммоль/л) та гострого ураження нирок (оцінка за шкалою Апгар < 4 бали на 5 хвилині життя, меконіальна аспірація), мають відповідні площі під ROC кривими – 0,8424 та 0,8054.

Зважаючи на патофізіологічні механізми розвитку органних дисфункцій у новонароджених при асфіксії запропоновано ймовірні 4 клінічні сценарії перебігу вказаного захворювання, які дозволяють припустити час, коли відбувалася гіпоксична/асфіксична подія.

Удосконалено алгоритм спостереження за дітьми з ймовірною або наявною гіпоксичною подією. Зокрема, при наявності у дитини щонайменше однієї з вказаних ознак: сентинельної події, оцінки за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5 хвилині життя, рН пуповинної крові менше 7,25, застосуванні ШВЛ під час реанімації, додатково до рекомендацій, викладених у Наказі МОЗ України №225 від 28.03.2014 р., доцільно в акушерських стаціонарах II рівня призначати новонародженим такі дослідження: загальний аналіз крові, глюкоза, креатинін, сечовина в сироватці крові та в акушерських стаціонарах III рівня додатково ще визначати $NO_2^- + NO_3^-$ в сечі.

Висновки. Обґрунтовано інтегровану модель предикції розвитку органних дисфункцій у новонароджених з асфіксією, визначено прикладні аспекти її застосування та запропоновано алгоритм спостереження за новонародженими, стан яких оцінено менше за 7 балів на 5 хвилині життя.

Ключові слова: новонароджені; асфіксія; біомаркери; прогностична модель; дисфункція.

Вступ

Перинатальна асфіксія є однією з основних причин смертей новонароджених як у світі, так і в Україні, при цьому вона має значний медичний та економічний тягар на системи охорони здоров'я багатьох держав у зв'язку з високою інвалідизацією дітей та розвитком несприятливих наближених і віддалених поліорганних ускладнень [1-3].

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я щодня у світі помирають 18 000 дітей від попереджувальних хвороб і обставин, при цьому більшість з них можна запобігти шляхом зменшення кількості ускладнень, пов'язаних із передчасним народженням, асфіксією і важкими інфекціями [1].

Можливості для поліпшення здоров'я ново-

народжених є безпрецедентними саме зараз, тому що нам відомо набагато більше, ніж раніше, щодо ефективних інтервенцій і шляхів надання послуг, підходів до збільшення охоплення медичною допомогою усіх, хто її потребує, а також щодо заходів із підвищення якості надання медичної допомоги.

Патофізіологічні циркуляторні та нециркуляторні механізми захисту вітальних органів (мозку, серця, наднирників) від дії гіпоксії/асфіксії добре вивчено [4]. Але не у всіх новонароджених вони працюють однаково та послідовно. Науковці припускають, що варіабельність генетично детермінованих адаптивних та компенсаторних механізмів при асфіксії сприяє різному перебігу мультиорганної дисфункції у пацієнтів, які на перший погляд мали однакову гіпоксичну подію [4, 5].

Фізіологія плоду суттєво структурно і функціонально відрізняється від новонародженого. Перехід від внутрішньоутробного до позаутробного життя вимагає швидких, складних і добре зрежисованих кроків для забезпечення виживання новонароджених. При цьому асфіксія докорінно змінює фізіологію переходу дитини з внутрішньоутробного до позаутробного життя, що вимагає чіткого розуміння та вдумливого підходу до менеджменту постраждалих новонароджених, особливо у перші години життя.

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі дисфункції органів, залишаються недостатньо з'ясованими, особливо складним є розуміння взаємодії різних метаболічних шляхів у окремого індивідуума.

Мета роботи

Обґрунтування та розроблення інтегрованої моделі предикції розвитку органних дисфункцій та удосконалення алгоритму спостереження за новонародженими з асфіксією в ранньому неонатальному періоді

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення мети проведено багатоцентрове дослідження «випадок-контроль», в яке включено 72 доношені дитини з асфіксією та 35 здорових новонароджених, які народились у перинатальному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського та Полтавському міському клінічному пологовому будинку упродовж 2011-2013 рр. Критерії включення дітей в основну групу: гестаційний вік більше за 37 тижнів, маса тіла більше за 2500 г при народженні, оцінка за шкалою Апгар менше ніж 7 балів на 5 хв. та рН пуповинної крові менше ніж 7,25. Критерії виключення: неонатальний сепсис, великі вади розвитку, будь-яке підвищення білірубину в перші 24 години життя, передчасне народження та маса тіла при народженні менше за 2500 г.

Для встановлення клініко-генетичних детермінант розвитку дисфункцій вітальних та невітальних органів, пацієнтів з асфіксією поділено на дві групи – діти з дисфункцією органу та без дисфункції. До групи новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) віднесено дітей (n=28), які мали помірну або важку стадію за Sarnat і Sarnat (за Наказом МОЗ № 312

від 2007р.) та до групи дітей без ГІЕ – новонароджених (n=44), які не мали проявів зазначеного стану. До групи новонароджених з дисфункціями міокарду (ДМ) віднесено дітей (n=13), які мали клініко-інструментальні симптоми ураження серця, підтвержені кардіологом, а саме глухі серцеві тони, тахікардію, порушення циркуляції, а також електрокардіографічні зміни (співвідношення T/QRS та зміни ST сегменту), та у групу дітей без ДМ – немовлят (n=59), які не мали таких ознак. До групи дітей з гострим ураженням нирок (ГУН) віднесено новонароджених з рівнем креатиніну у сироватці крові > 130 мкмоль/л (n=52), а до групи дітей без ГУН – немовлят з його нормальним рівнем (n=20). До групи дітей з дихальними розладами (ДР) віднесено дітей, які потребували застосування штучної вентиляції легень (n=52), а до групи дітей без ДР – новонароджених, які її не потребували (n=20). До групи дітей з дисфункціями шлунково-кишкового тракту (ДШКТ) віднесено дітей (n=29), які мали харчову інтолерантність (залишковий об'єм у шлунку перед наступним годуванням, збільшення об'єму живота більше за 2 см за останні 8 годин та послаблені перистальтичні шуми при аускультатії), дисфункцію печінки (підвищення рівня трансаміназ, гіперамоніємія), а в групу дітей без ДШКТ – немовлят без вказаних симптомів (n=43).

Досліджували асоціації між розвитком дисфункції органу та факторами ризику, що характеризують соматичний, акушерський, анте-/інтранатальний анамнез матері, стан дитини, обсяги первинної реанімації. Вивчення біомаркерів розвитку дисфункції органу відбувалось за трьома кластерами: загальні запальні біомаркери (кількість лейкоцитів, відсоток палочкоядерних нейтрофілів, концентрація СРБ та IL1 і IL6 у сироватці крові); метаболічні біомаркери (ЛДГ, креатинін, сечовина, електроліти, АлТ, АсТ у сироватці крові та глюкоза, рН, рСО₂, ВЕ у крові) та судинний біомаркер – концентрація NO₂⁻ + NO₃⁻ в сечі/

Статистична обробка одержаних результатів відбувалась за допомогою пакету прикладної програми STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США). Для визначення зв'язків між окремими показниками та побудови прогностичних клінічних моделей використовували простий та множинний логістичний регресійний аналіз. Діагностична точність прогностичних моделей оцінювалась розрахунками чутливості, специфічності, позитивного та негативного предиктивних значень та показника AUC (area under the curve) – площі під ROC кривою. Всі значення p були двосторонні, при цьому значення p < 0,05 розглядалось як достовірне.

Отримані результати та їх обговорення. Серед обстежених новонароджених, які були оцінені 4-6 балів на 5 хвилині життя за шкалою Апгар, так і серед новонароджених із оцінкою 0-3 балів, досі часто фіксувалися дисфункції органів, зокрема синдром дихальних розладів, відповідно, у 54,3% та 89,2% дітей, артеріальна гіпотензія – у 37,1% та 48,6% дітей, дисфункції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – у 22,9% та 56,8% дітей, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія – у 20 % та 56,8% дітей, гостре ураження нирок – у 11,43% та 43,2% дітей та дисфункції міокарду – у 17,1% та 18,9% дітей.

Предикцію уражень органів та систем новона-

родженого розглянуто з точки зору патофізіологічних механізмів циркуляторних та нециркуляторних адаптаційних реакцій у новонароджених при асфіксії, коли на тлі підвищення церебрального, коронарного та надниркового кровотоку, відбувається зниження перфузії у нирках, легенях, шлунково-кишковому тракті, печінці та порушення їх функцій [6]. Тобто у плода/дитини створюються всі умови для порушення функціонування невітальних органів.

Історично діагноз асфіксія у новонароджених ототожнювався з діагнозом гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), проте наше дослідження показало, що у дітей, які народилися з оцінкою за шкалою Апгар менше за 7 балів, за умови відсутності в них проявів гіпоксично-ішемічної енцефалопатії фіксувались дисфункції інших органів, що свідчить про важливість передбачення та прогнозування розвитку уражень органів та систем організму навіть за умови відсутності клінічних ознак ураження мозку.

Аналізуючи в цілому детермінанти розвитку як вітальних, так і невітальних органів, можна підтвердити думку інших вчених щодо незначної ролі анте- та інтранатальних факторів ризику (ФР) у розвитку мультиорганної дисфункції. У нашому дослідженні тільки слабкість пологової діяльності достовірно асоціювалася з розвитком ГІЕ, а меконіальна аспірація – ГУН. Що стосується оцінки за шкалою Апгар та заходів із первинної реанімації, то оцінка < 5 балів на 5 хвилині життя достовірно асоціювалася лише з розвитком дисфункцій невітальних органів. Ми пояснюємо це тим, що при асфіксії саме останні можуть компенсувати ураження вітальних органів за рахунок циркуляторних реакцій, тому при підгострому незначному інсульті ураження серця та мозку може

не відбутись, проте нирки, легені та ШКТ можуть постраждати. Вважаємо, що при оцінці < 7 балів на 5 хвилині, навіть при відсутності проявів ГІЕ та дисфункції міокарду, у новонародженого з асфіксією повинен відбуватись ретельний моніторинг за станом невітальних органів.

Із заходів первинної реанімації з розвитком ГІЕ достовірно асоціювалось введення фізіологічного розчину, а з розвитком дисфункції ШКТ – введення 4 % розчину NaHCO_3 . Ми вважаємо, що введення цих розчинів без аргументованих показань може бути додатковим пошкоджуючим фактором та посилювати ризики розвитку дисфункції мозку та ШКТ. Про індивідуалізований підхід щодо менеджменту новонароджених із асфіксією свідчить і наявність достовірного зв'язку між розвитком дихальними розладами і добовим об'ємом рідини на 1 добу життя дитини.

Ключовими біомаркерами розвитку органних дисфункцій у дітей із асфіксією, за нашими даними, є рівень глюкози, сечовини, ЛДГ та креатиніну сироватки крові. Зокрема, низький рівень глюкози достовірно асоціюється з розвитком дисфункцій міокарду та шлунково-кишкового тракту, що, швидше за все, зумовлено ішемією печінки при асфіксії [4], а рівень креатиніну > 110 мкмоль/л та ЛДГ > 1700 Од/л з ГІЕ. Із розвитком ДМ достовірно пов'язаний рівень $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- < 21$ мкмоль/л в сечі. На нашу думку, саме знижений рівень NO може зменшувати коронарний кровоток за рахунок недостатньої компенсаторної вазодилатації, яка відбувається при асфіксії.

Застосування сучасних статистичних методів дозволило нам розробити прогностичні моделі розвитку уражень вітальних та невітальних органів з високими операційними характеристиками (рис.1).

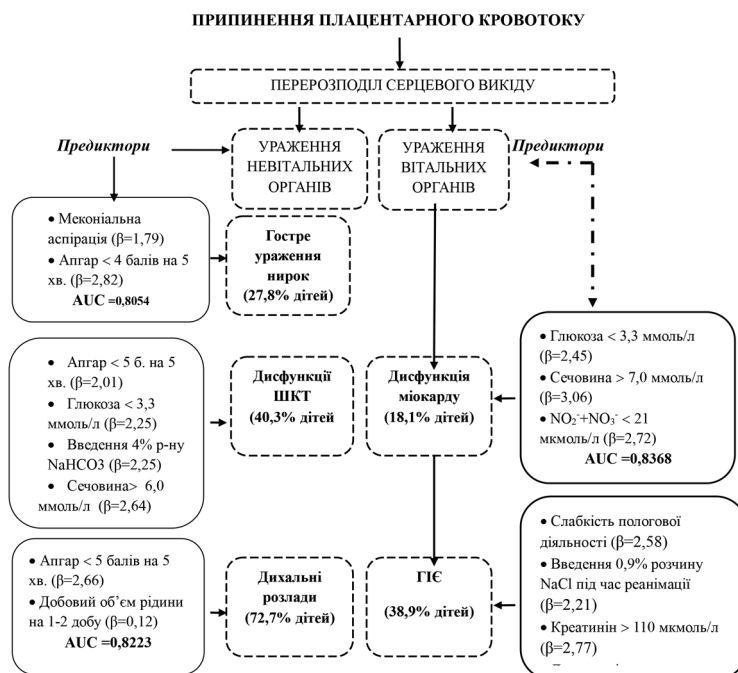


Рис 1. Інтегрована прогностична модель розвитку органних дисфункцій

Ми вважаємо, що результати нашого дослідження, крім прогнозування, дозволять нам визначити приблизний час здійснення гіпоксичної події, яка може відбуватись під час вагітності, під час пологів, а також пролонгуватися і після народження, при цьому клінічні прояви гіпоксичної/асфіксичної події будуть залежати від адаптації та рівня компенсації з боку невітальних органів.

Оцінюючи наукові джерела щодо сучасних поглядів на патогенез розвитку асфіксії, а також ре-

зультати власних досліджень, ми припускаємо, що після гіпоксичної події на анте-інтранатальному етапах, динаміка стану дитини після народження може відбуватись за 4-ма клінічними сценаріями (рис.2). Перший клінічний сценарій, коли стан дитини відносно стабільний без ознак дисфункції невітальних органів, що свідчить про неважку нетривалу гіпоксичну подію, при якій циркуляторні механізми адаптації скомпенсували і не викликали ураження органів.



Рис 2. Клінічні сценарії стану новонародженого після гіпоксичної події

При другому клінічному сценарії стан дитини є стабільним, але можуть спостерігатися незначні прояви дисфункцій органів, які були скомпрометовані гіпоксією у підгострій формі. На нашу думку, дуже важливим є виявлення ознак мультиорганних дисфункцій якомога раніше саме у дітей, які оцінені були менше 7 балів за шкалою Апгар, яким проводилась ШВЛ будь-якої тривалості, і особливо в дітей, чиї матері мали сентинельні (граничні) події: зміну ЧСС плода під час фетального моніторингу, розрив матки, відшарування плаценти, пролапс або травми пуповини тощо.

У нашому дослідженні частина новонароджених із асфіксією не демонструвала значного циркуляторного колапсу при народженні. У цих випадках інсульт швидше за все, відбувся в підгострій формі, що дозволило плоду «самостійно реанімуватись» в утробі матері. Пологи були неускладненими і новонароджений не потребував серйозного втручання. У таких дітей важку асфіксію спочатку може бути не встановлено, але в подальшому, у межах 12 до 24 годин можуть виникнути ураження органів та систем організму дитини [7]. Тому саме діти з підгострим інсультом потребують пильної уваги і ретельного моніторингу щодо розвитку у них дисфункції будь-якого органу.

При третьому клінічному сценарії стан дитини важкий, зі значними проявами мультиорганних дисфункцій вітальних та невітальних органів, що,

на нашу думку, може свідчити про важку та тривалу гіпоксичну подію. Саме аналіз ознак ураження багатьох органів допоможе акушерам-гінекологам сконцентрувати свою увагу на відповідних часових проміжках ймовірного виникнення гіпоксії.

При четвертому клінічному сценарії, який відбувається при короткотривалій, але «тотальній» асфіксії спостерігається важке ураження вітальних органів без проявів дисфункцій невітальних органів, що зумовлено скоріш за все швидкоплинністю патогенетичного процесу та відсутністю часу для компенсації з боку невітальних органів.

Одержані результати дослідження дозволили нам розробити діагностичний алгоритм спостереження за дітьми з ймовірною гіпоксичною подією. При наявності в дитини щонайменше однієї з вказаних нижче ознак: сентинельна подія (відсутня варіабельність або децелерації при електронному фетальному моніторингу, розрив матки, відшарування плаценти, пролапс або травми пуповини), оцінка нижче за 7 балів на 5 хвилині життя за шкалою Апгар, рН пуповинної крові < 7,25, застосування ШВЛ під час реанімації додатково до рекомендацій, що викладені в новому Наказі МОЗ із первинної реанімації №225 від 2014 року, проводити додаткове обстеження:

- акушерські стаціонари II рівня – загальний аналіз крові, глюкозу, креатинін, сечовину, АЛТ, АСТ, ЛДГ у сироватці крові,

- акушерські стаціонари III рівня – визначення оксиду азоту в сечі.

Висновки

1. Обґрунтовано інтегровану модель предикції розвитку органних дисфункцій у новонароджених, які оцінені менше, ніж 7 балів на 5 хв. життя за шкалою Апгар, з метою раннього виявлення у дитини ураження органів і систем, а також попередження розвитку у неї ранніх і віддалених несприятливих наслідків.

2. Запропоновано інтегровану оцінку ступеня ураження усіх органів та систем у новонародженого з асфіксією з метою визначення ймовірного часу виникнення гіпоксичної події.

3. Розроблено алгоритм спостереження за но-

вонародженими, який полягає у додатковому обстеженні дітей, у яких констатовано щонайменше одну з нижче вказаних ознак: сентинельну подію, оцінка нижче за 7 балів на 5 хвилині життя за шкалою Апгар, рН пуповинної крові менше за 7,25, застосування ШВЛ під час реанімації.

Перспективи подальшого дослідження полягають у подальшому вивченні факторів ризику розвитку органних дисфункцій у новонароджених з асфіксією на ранніх стадіях та попередженню віддалених несприятливих наслідків ураження органів і систем при гіпоксичній події.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Maternal, newborn, child and adolescent health Every Newborn Action Plan consultation 2014. World Health Organization [Internet]. [updated 2014 June; cited 2017 Nov 2]. Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/newborn/enap_consultation/en/

2. Знаменська ТК, Шунько ЄС, Ковальова ОМ, Похилько ВІ, Мавропуло ТК. Пріоритети Національного плану дій з припинення попереджувальних смертей новонароджених в рамках глобальної стратегії ООН «Кожна Жінка, кожна Дитина». Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(1):5-11.

3. Lawn JE, Bahl R, Bergstrom S, Bhutta ZA, Darmstadt GL, Ellis M, et al. Setting research priorities to reduce almost one million deaths from birth asphyxia by 2015. *PLoS Med.* 2011;8(1): e1000389. doi: 10.1371/journal.pmed.1000389.

4. Polglase GR, Ong T, Hillman NH. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clinics in Perinatology.* 2016;43(3):469-83.

5. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):152-5.

6. Harteman JC, Groenendaal F, Benders MJ, Huisman A, Blom H J, de Vries LS. Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatric Research.* 2013;73:80-86.

7. Похилько ВІ. Асфіксія у новонароджених: патогенез, діагностика та лікування (клініко-експериментальні дослідження) [дисертація]. Київ: ДУ "Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології АМН України", Полтава: ВДНЗ України «Укр. мед. стоматол. акад.»; 2010. 434 с.

ИНТЕГРИРОВАННАЯ МОДЕЛЬ ПРЕДИКЦИИ РАЗВИТИЯ ОРГАННЫХ ДИСФУНКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С АСФИКСИЕЙ И ПРИКЛАДНЫЕ ТОЧКИ ЕЁ ПРИМЕНЕНИЯ

*Н.С. Артёмова, О.В. Коробка, В.И. Похилько,
С.Н. Цвиренко, Е.М. Ковальова*

Высшее государственное образовательное
заведение Украины «Украинская медицинская
стоматологическая академия»
(г. Полтава, Украина)

Резюме

Актуальность. Причины развития асфиксии хорошо известны, однако дебаты о важности антенатальных и интранатальных факторов в развитии асфиксии до сих пор продолжаются. Идентификация четких предикторов развития дисфункции витальных и невитальных органов позволит усовершенствовать существующие алгоритмы наблюдения за новорожденными, которые перенесли гипоксию/асфиксию, и принимать решение о своевременном применении у них персонализированных лечебно-диагностических мероприятий, направленных на снижение смертности, заболеваемости, инвалидности детей и повышение качества их жизни.

Цель работы. Обоснование и разработка интегрированной модели предикции развития органных дисфункций и усовершенствование алгоритма наблюдения за новорожденными с асфиксией в раннем неонатальном периоде.

INTEGRATED MODEL FOR THE PREDICTION OF ORGANIC DYSFUNCTIONS DEVELOPMENT IN NEWBORNS WITH ASPHYXIA AND APPLIED POINTS OF ITS IMPLEMENTATION

*N.S. Artyomova, O.V. Korobka, V.I. Pokhylko,
S.M. Tsvirenko, O.M. Kovalova*

The Higher State Educational Establishment of
Ukraine «Ukrainian Medical
Stomatological Academy»
(Poltava, Ukraine)

Summary

Relevance of the research. The causes of asphyxia are well known, but the debates about the importance of antenatal and intranatal factors in its development are still continue. Identification of clear predictors for the development of the dysfunction in vital and non-vital organs will improve the existing algorithms for monitoring neonates who are suffered of hypoxia/asphyxia, and will enable the doctors to make decisions on the timely use of personalized therapeutic and diagnostic measures aimed at reducing mortality, morbidity, childhood disability and enhancing the quality of their life.

The aims of the research are substantiation and development of the integrated model for prediction of organ dysfunctions, and improvement of the algorithm for monitoring newborns with asphyxia in the early neonatal period.

Материалы и методы. В исследование было включено 72 доношенных ребенка с асфиксией и 35 здоровых новорожденных, родившихся в перинатальном центре Полтавской областной клинической больницы имени Н. В. Склифосовского и Полтавском городском клиническом роддоме в течение 2011-2013 гг. Исследованы ассоциации между развитием дисфункции органа и факторами риска, характеризующими соматический, акушерский, ante/интранатальный анамнез матери, состояние ребенка, объемы первичной реанимации, а также, между метаболическими, воспалительными и сосудистыми биомаркерами. Предицию поражений органов и систем новорожденного рассмотрено с точки зрения патофизиологических механизмов циркуляторных и нециркуляторных адаптационных реакций при асфиксии, когда на фоне повышения церебрального, коронарного и надпочечникового кровотока происходит снижение перфузии в почках, легких, желудочно-кишечном тракте, печени и нарушение их функций.

Результаты исследования. Предложенная интегрированная модель предикции поражений витальных и невитальных органов демонстрирует незначительную роль ante- и интранатальных факторов в прогнозировании развития мультиорганной дисфункции. Установлено, что прогностическая модель развития гипоксически-ишемической энцефалопатии, которая включает слабость родовой деятельности (ВШ 13,2), введение 0,9% раствора натрия хлорида во время первичных реанимационных мероприятий (ВШ 9,2), уровень ЛДГ > 1700 Ед/л (ВШ 7,4) и креатинина > 110 ммоль/л (ВШ 15,9) в 1-е сутки жизни имеет площадь под ROC кривой – 0,8711.

Развитие дисфункции миокарда достоверно ассоциируется с уровнем глюкозы < 3,3 ммоль/л (ВШ 11,6), мочевины > 7,0 ммоль/л (ВШ 21,3) и $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- < 21$ мкмоль/л в моче (ВШ 15,2) и прогностическая модель его развития имеет площадь под ROC кривой 0,8368. Прогностические модели развития поражений невитальных органов, в частности дисфункция ЖКТ (оценка по шкале Апгар < 5 баллов на 5 минуте, введение 4% раствора NaHCO_3 при проведении реанимационных мероприятий, уровень глюкозы < 3,3 ммоль/л, мочевины < 6,0 ммоль/л) и острого поражения почек (оценка по шкале Апгар менее 4 баллов на 5 минуте жизни, меконалная аспирация), имеют соответственно площади под ROC кривыми – 0,8424 и 0,8054.

Учитывая патофизиологические механизмы развития органных дисфункций у новорожденных при асфиксии, предложено вероятные 4 клинические сценария течения указанного заболевания, которые позволяют предположить время, когда происходило гипоксическое/асфиксическое событие.

Усовершенствовано алгоритм наблюдения за детьми с вероятным или имеющимся гипоксическим событием. В частности, при наличии у ребенка не менее одного из указанных признаков: sentinelное событие, оценка по шкале Апгар ниже 7 баллов на 5 минуте жизни, рН пуповинной крови менее 7,25, применение ИВЛ во время реанимации, дополнительно к рекомендациям, изложенным в Приказе МЗ №225 от 28.03. 2014 р г., целесообразно назначать в акушерских стационарах II уровня следующие исследования: общий анализ крови, глюкозу, креатинин, мочевину в сыворотке крови и в акушерских стационарах III уровня, дополнительно к указанному выше, $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ в моче.

Выводы. Обосновано интегрированную модель предикции развития органных дисфункций у новорожденных с асфиксией, определены прикладные аспекты ее применения и предложен алгоритм наблюдения за новорожденными, состояние которых оценено менее 7 баллов на 5 минуте жизни.

Ключевые слова: новорожденные; асфиксия; биомаркеры; прогностическая модель; дисфункция.

Materials and methods. The study included 72 full-term infants with asphyxia and 35 healthy newborns who were born at the perinatal centre of M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital and Poltava City Clinical Maternity Hospital in 2011-2013. We studied the associations between the development of organ dysfunction and risk factors characterizing the somatic, obstetric, antenatal/intranatal history of the mother, the condition of the infant, the volume of primary resuscitation, as well as the metabolic, inflammatory and vascular biomarkers. The prediction of lesions of organs and systems of the newborn is considered from the point of view of pathophysiological mechanisms of circulatory and non-circulatory adaptation reactions in newborns with asphyxia, when against the background of increased cerebral, coronary and adrenal blood flow, there is a decrease in perfusion in the kidneys, lungs, gastrointestinal tract, liver and their dysfunctions.

Results of the research. The proposed integrated model for the prediction of lesions of vital and non-vital organs demonstrates the insignificant role of ante and intranatal factors in the prognosis of multiorgan dysfunction development. It was determined that the prognostic model for the development of hypoxic and ischemic encephalopathy, which includes poor uterine contraction strength (odds ratio 13.2), administering 0.9% solution of sodium chloride during primary intensive care (OR 9.2), LDH level >1700 units/l (OR 7.4) and creatinine >110 mmol/l (OR 15.9) for 1 day of life has an area under the ROC curve of 0.8711. The development of myocardial dysfunction is reliably associated with glucose levels <3.3 mmol/l (OR 11.6), urea >7.0 mmol/l (OR 21.3) and $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- < 21$ mmol/l in urine (OR 15.2) and the prognostic model of its development has an area under the ROC curve of 0.8368. The prognostic models for the development of lesions of non-vital organs, in particular, the dysfunction of the gastrointestinal tract (Apgar score of <5 points on the 5th min., administering 4% NaHCO_3 solution during the course of reanimation measures, glucose level <3.3 mmol/l, urea <6.0 mmol/l) and acute myocardial infarction (Apgar score <4 points on the 5th min. of life, meconial aspiration), have the corresponding areas under the ROC curves – 0.8424 and 0.8054.

Taking into account the pathophysiological mechanisms of organ dysfunction development in newborns with asphyxia, 4 possible clinical scenarios were suggested for the aforementioned disease, which allow to assume the time hypoxic / asphyxial episode.

The algorithm for monitoring infants with possible or present hypoxic episode has been improved, in particular, if a child has at least one of the following symptoms: sentinel event, Apgar score less than 7 points on the 5th min. of life, pH of umbilical cord blood less than 7.25, use of artificial lung ventilation during resuscitation. In addition to the recommendations provided by the Order of the Ministry of Healthcare No. 255 as of 2014, it is advisable to prescribe the following studies: complete blood count, blood glucose level, creatinine, urea in blood serum at the obstetrical inpatient establishments of the 2nd level, and in addition to the abovesaid – $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ in the urine – for obstetric hospitals of the 3rd level.

Conclusions. The integrated model for the prediction of organ dysfunctions development in newborns with asphyxia has been substantiated; the applied points of its implementation have been determined; and the algorithm for monitoring the newborns with a score less than 7 points on the 5th min. of life has been suggested.

Key words: newborns; asphyxia; biomarkers; prognostic model; dysfunction.

Контактна інформація:

Похилько Валерій Іванович – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна.

Контактна адреса: вул. Лермонтова, 4, кв. 22, м. Полтава, 36038, Україна.

Контактний телефон: +380565307770

e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Researcher ID: H-6284-2017

Scopus Author ID: 36621271200

Контактная информация:

Похилько Валерій Іванович - д.м.н., профессор, проректор по научно-педагогической и воспитательной работе, профессор кафедры педиатрии №1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина.

Контактный адрес: ул. Лермонтова, 4, кв. 22, г. Полтава, 36038, Украина.

Контактный телефон: +380565307770

e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Researcher ID: H-6284-2017

Scopus Author ID: 36621271200

Contact Information:

Pokhylko Valeriy - MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department №1 with Propaedeutics and Neonatology of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine.

Contact address: Lermontova Str., 4/22, Poltava, 36038, Ukraine

Contact phone: +380565307770

e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Researcher ID: H-6284-2017

Scopus Author ID: 36621271200

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© Н.С. Артьомова, О.В. Коробка, В.І. Похилько,
С.М. Цвіренко, О.М. Ковальова, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© N.S. Artyomova, O.V. Korobka, V.I. Pokhylko,
S.M. Tsvirenko, O.M. Kovalova, 2017

Надійшло до редакції 06.10.2017
Підписано до друку 03.12.2017