МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

# На правах рукописи

## ОВЧАРЕНКО

СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

# УДК 616-001.8-036.17-002-053.31-074-085.36-039.74:612.017.1(043.3)

Диагностика и интенсивная терапия системного ВОСПАЛИтельного ответа у новорожденных, которые перенесли тяжелую асфиксию при рождении

14.01.30 – анестезиология и интенсивная терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Межирова Нина Матвеевна,

доктор медицинских наук, профессор

ХАРЬКОВ – 2016

**СОДЕРЖАНИЕ**

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ 3

ВВЕДЕНИЕ 5

## РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 10

РАЗДЕЛ 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 33

2.1. Общая характеристика больных 33

2.2. Характеристика функциональных и лабораторных методов   
исследований 44

2.3. Методы анализов клинических наблюдений 48

РАЗДЕЛ 3

БИОХИМИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ АСФИКСИЮ ПРИ РОЖДЕНИИ 50

РАЗДЕЛ 4

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕПРОТЕИНИЗИРОВАННОГО ГЕМОДИАЛИЗАТА ИЗ КРОВИ МОЛОЧНЫХ ТЕЛЯТ ПРИ СИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ОТВЕТЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ АСФИКСИЮ ПРИ РОЖДЕНИИ 72

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 86

ВЫВОДЫ 103

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 105

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 106

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота.

БТШ – белки теплового шока

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДГКМТ – депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ – интерлейкин

ЛПС – липополисахарид

КУЗО ОДКБ – коммунальное учреждение здравоохранения Областная детская клиническая больница

СВО – системный воспалительный ответ

СМ – средние молекулы

ФНО – фактор некроза опухоли

ЧД – частота дыхания

CD – кластер дифференцировки

CR – рецептор комплемента

LBP – липополисахаридсвязывающий протеин

NO – оксид азота

TLR – Toll-гомологичный белок (Toll-like receptor)

SatO2 – насыщение крови кислородом

РО2 – парционное давление кислорода

РСО2 – парционное давление углекислого газа

PIP – положительное давление на вдохе (positive inspiratory

presser)

PEEP – положительное давление на выдохе (positive expiratory presser)

FiO2 – концентрация кислорода

Tin – инспираторное время (time inspiratory)

SIPPV – синхронизированная вентиляция с перемежающимся положительным давлением (Synchronized Intermittent Pressure Positive Ventilation)

СРАР – вспомогательный режим вентиляции (constant positive

airway presser)

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы.** Частота рождения детей в асфиксии составляет 1-1,5%, с отклонением от 9% (у детей со сроком гестации менее 36 недель) до 0,5% (при сроке гестации более 37 недель). Велик также уровень смертности от асфиксии - 15-25%, а 25-30% детей остаются инвалидами (Гараев В.Р., 2011).

Метаболический пожар у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, сопровождается дискоординацией жизненно важных функций организма: нарушением дыхания, кровообращения, микроциркуляции и др. (Знаменская Т.К., 2011, Капустина О., 2013), что позволяет предположить участие в патогенезе последствий асфиксии системного воспалительного ответа (СВО) (Снисарь В.И., 2001).

Разработка клинико-лабораторных критериев диагностики СВО существенно расширила использование этого понятия в клинической практике, который применяют не только при септических состояниях, но и при тяжелом течении ряда асептических процессов. Проявления СВО в виде шока с последующей полиорганной дисфункцией, переходящей в полиорганную недостаточность, являются основными причинами высокой летальности в клинической практике (Авдеева М.Г., 2003).

На современном этапе развития неонатальной реаниматологии интенсивно изучаются вопросы диагностики респираторного, волемического, реологического компонентов патологических состояний и их коррекции, а аспекты диагностики и лечения СВО остаются малоизученными (Бережной Г.С., 2013).

Лечение СВО является актуальной проблемой в современной медицине. До настоящего времени не разработано единого подхода к ее решению (Лопатенко Д.Е., 2014). Патогенез СВО включает в себя три основных звена: 1) образование эндотоксина; 2) увеличение продукции цитокинов и 3) активация эндотелия, согласно которым и строится терапия СВО (Ярустовський М.Б., 2014, Афанасьева Г.А., 2014).

Сейчас достаточно много внимания уделяется изучению фармакологической коррекции нарушений метаболизма оксида азота при эндотелиальной дисфункции. Известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия вазопротекторов, среди которых обращает внимание депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят (ДГКМТ), который ускоряет регенерацию тканей; нормализует и поддерживает энергетический метаболизм и окислительное фосфорилирование, обеспечивая высокоэнергетическими фосфатами клетки, находящиеся в условиях дефицита питания; повышает утилизацию кислорода, стимулирует транспорт глюкозы в клетки, находящиеся в условиях гипоксии и истощения метаболических ресурсов; ускоряет репаративные и регенеративные процессы в поврежденных тканях; повышает синтез коллагена, стимулирует пролиферацию и миграцию клеток (Чуканова Е.И., 2007).

Немногочисленные и неоднородные результаты исследований по диагностике и лечению СВО, отсутствие подобных исследований у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, определяют актуальность выбранной нами темы.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Диссертационная работа является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры детской хирургии и детской анестезиологии Харьковского национального медицинского университета «Изучение влияния эферентных факторов и противомикробных препаратов на различные морфологические формы микроорганизмов с учетом биоритмов их существования при гнойно-септических осложнениях у детей», № госрегистрации 0111U006854. Автор является непосредственным исполнителем исследований по изучению показателей системного воспалительного ответа в новорожденных с тяжелыми формами гнойно-воспалительных заболеваний.

**Цель исследования.** Повышение эффективности диагностики и лечения системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении путем проведения биохимических исследований показателей воспаления и введения в комплекс интенсивной терапии этим больным депротеинизированного гемодиализата из крови молочных телят.

Задачи исследования:

1. Определить начальную стадию системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

2. Установить биохимическую картину системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

3. Изучить динамику биохимических показателей системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, в зависимости от исхода заболевания.

4. Оценить эффективность применения депротеинизированного гемодиализата из крови молочных телят в комплексе интенсивной терапии системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

*Объект исследования:* системный воспалительный ответ у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

*Предмет исследования:* биохимические показатели воспаления в плазме крови новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, до и после применения депротеинизированного гемодиализата из крови молочных телят.

*Методы исследования:* общеклинические, иммунологические, биохимические, инструментальные и статистические методы.

**Научная новизна полученных результатов.** Дополнены научные данные про участие системного воспалительного ответа в патогенезе острой асфиксии.

Уточнено биохимическую картину системного воспалительного ответа у новорожденных перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

Получила дальнейшее развитие разработка прогностических факторов течения системного воспалительного ответа у новорожденных перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

Усовершенствовано лечение системного воспалительного ответа у новорожденных перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

**Практическое значение полученных результатов.** Разработан и клинически апробирован патогенетически обоснованный способ ранней диагностики системного воспалительного ответа у новорожденный, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, который на основании динамической оценки уровней интерлейкина-1β, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-4, метаболитов оксида азота позволяет мониторировать течение системного воспалительного ответа в неонатальном периоде.

Разработан способ прогнозирования течения и исхода заболевания у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении на основе биохимических исследований уровней интерлейкина-1β, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-4, метаболитов оксида азота (Патент України на корисну модель № 84755, МПК G01N 33/00, «Спосіб прогнозування летального випадку у новонароджених з синдромом системної запальної відповіді, які перенесли тяжку асфіксію при народженні», від 25.10.2013 р.).

Предложено использование в комплексе интенсивной терапии новорожденных с системным воспалительным ответом, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, депротеинизированного гемодиализата из крови молочных телят.

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре детской хирургии и детской анестезиологии Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ) и в клиническую практику КУЗО ОДКБ № 1 г. Харькова, регионального перинатального центра КУЗО ОКБ ЦЭМП та МК, акушерского физиологического отделения Государственного учреждения «Дорожная клиническая больница» станции Харьков СТГО «Южная железная дорога».

**Личный вклад автора.** Анализ литературных данных по теме диссертации, организация выполнения исследования, проведение лабораторных работ по определению концентраций интерлейкина-1β, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-4, метаболитов оксида азота. Создана компьютерная база тематических больных, проведена статистическая обработка результатов исследования, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации.

**Апробация результатов работы.** Основные результаты работы докладывались и обсуждались на конференции молодых ученых «Медицина третьего тысячелетия» (Харьков, 17 января 2012 года); областной научно-практической конференции врачей педиатров «Актуальные вопросы педиатрии» (Харьков, 31 мая 2012 года); научно-практической конференции с международным участием «Современные теоретические и практические аспекты клинической медицины» (Одесса, 2012 г.); конференции молодых ученых и студентов «Медицина третьего тысячелетия» (Харьков, 15 января 2013 года); IV международной научно-практической конференции молодых ученых (Винница, 17 – 18 мая 2013 года); конференции молодых ученых «Медицина третьего тысячелетия» (Харьков, 14 января 2014 года); научно-практической конференции врачей педиатров с международным участием «Проблемные вопросы диагностики и лечения детей з соматической патологией» (Харьков, 20 марта 2014 года).

**Публикации.** Результаты исследования опубликованы в11 научных трудах, 6 из них – в специализированных изданиях, которые аттестованы Министерством образования и науки, молодежи и спорта Украины (из них 1 статья в моноавторстве), одна в иностранном издании, получено 1 патент Украины на полезную модель, одна статья в других изданиях, 4 тезисов докладов в материалах международных и отечественных съездов и конгрессов.

**РАЗДЕЛ 1**

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Системный воспалительный ответ (СВО) – это системная воспалительная реакция в ответ на различные тяжелые повреждающие воздействия инфекционной и неинфекционной природы [102].

Определение системного воспаления академик В. А. Чернышев сформулировал следующим образом: «Это типовой, мультисиндромный, фазовоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях».

По этиологии причины СВО могут быть самыми разнообразными. Наиболее часто в современной литературе встречается классификация факторов повреждения, описывающая механизм патологического воздействия:

1. Механическое повреждение тканей (ожоги, краш-синдром).

2. Глобальный дефицит перфузии (шоковый синдром, остановка кровообращения).

3. Регионарный перфузионный дефицит (тромбоэмболия, сосудистая травма).

4. Наличие ишемизированных некротизированных тканей (инфаркт миокарда, панкреатит).

5. Микробная инвазия (иммунодефицит, хирургия, травма, инфицирование, нозокомиальное инфицирование).

6. Выброс эндотоксина (грамнегативный сепсис, кишечная транслокация).

7. Абсцессы (интраабдоминальные, интраперитонеальные).

Однотипность клинических проявлений СВО при различных видах патологии определяется патогенетическими механизмами его развития [1, 65].

Ключевая роль в патогенезе СВО отводится эндотоксину или липополисахариду (ЛПС), источником которого является сапрофитная грамотрицательная флора желудочно-кишечного тракта. ЛПС является поверхностной структурой внешней мембраны грамотрицательных бактерий, он обладает широким спектром биологического воздействия на организм хозяина [7, 38, 110, 121, 165].

В течение жизни макроорганизма некоторое количество кишечного эндотоксина постоянно проникает в лимфатическую систему и кровь из воротной вены, несмотря на то, что слизистая желудочно-кишечного тракта представляет собой мощный барьер [58].

Отсутствие токсических реакций на наличие в системном кровотоке ЛПС объясняется наличием в организме природных гуморальных и клеточных антиэндотоксических систем, способных достаточно эффективно связывать и детоксицировать ЛПС, снижая его биологическую активность в тысячи раз.

Антиэндотоксиновый иммунитет является одним из факторов естественной защиты организма. В физиологических условиях адекватно функционирующие эндотоксинсвязывающие факторы организма обеспечивают достаточно эффективную защиту от вредных последствий действия высоких концентраций ЛПС [62].

При развитии различных инфекционных процессов, стрессе, а также заболеваниях неинфекционного генеза увеличивается проникновение интестинального ЛПС в системный кровоток, что приводит к истощению факторов антиэндотоксинового иммунитета, снижению титра антиэндотоксиновых антител.

А.Л. Потапов считает, что уменьшение концентрации в плазме специфических антиэндотоксиновых иммуноглобулинов не связано с угнетением гуморального иммунитета в целом, поскольку состояние антиэндотоксинового иммунитета является независимым фактором [79, 80, 152].

Причинами увеличения проникновения ЛПС в системный кровоток могут быть как нарушения барьерной функции стенки кишечника (непосредственное ее повреждение, нарушения микроциркуляции в сосудах брыжейки), так и массовое разрушение бактерий [125].

Известно, что ЛПС индуцирует секрецию цитокинов клетками макроорганизма, которые являются неотъемлемой составляющей любого воспалительного процесса [57].

Каким же образом ЛПС влияет на продукцию цитокинов?

Циркулирующий в системном кровотоке ЛПС взаимодействует с находящимся в плазме липополисахаридсвязывающим протеином (LBP), образуя комплекс LBP-ЛПС [118, 119].

Рецептором для комплекса LBP-ЛПС и ЛПС является кластер дифференцировки (CD), при этом сродство данного рецептора с комплексом LBP-ЛПС в тысячу раз сильнее, чем с несвязанным ЛПС.

Кластер дифференцировки в той или иной степени экспрессируется на мембране всех клеток макроорганизма, особенно обильно на мембране моноцитов, макрофагов, нейтрофилов. Данный рецептор присутствует в плазме и в растворимом виде [12].

Задачей СD является презентация ЛПС и LBP-ЛПС следующему рецептору комплемента (CR), который и обеспечивает трансмембранную передачу сигнала внутрь клетки [54].

Подобно CR действует Toll-гомологичный белок (Toll-like receptor, далее TLR). Разница между ними в том, что TLR способен узнавать не только комплекс CD-LBP-ЛПС (реже CD-ЛПС), но и комплекс CD-LBP-белки теплового шока (БТШ).

Так как СD способен образовывать комплексы с ЛПС и с БТШ, его справедливо считают центральной молекулой запуска воспалительной реакции.

Клетки макроорганизма, а также микробы при стрессе и повреждении начинают продуцировать БТШ, которые сигнализируют о повреждении собственной клетки. Кроме этого, в большом количестве БТШ продуцируют эндотелиальные клетки, активированные цитокинами.

Рецептор комплемента и Toll-гомологичный белок (CR и TLR) являются мембранными белками, имеющими принципиально общую схему строения. В их составе выделяют три главных домена:

1) внеклеточный домен – надмембранный внешний участок, обеспечивающий адгезию;

2) трансмембранный домен, пронизывающий мембрану клетки и обеспечивающий передачу сигнала внутрь клетки;

3) цитоплазматический домен, обеспечивающий дальнейшую внутриклеточную передачу сигнала, которая представляет собой включение внутриклеточных каскадных химических реакций, ведущих к диссоциации ядерного фактора транскрипции (NFkb) от ингибиторных протеинов. Образовавшийся NFkb транспортируется в ядро, где активирует синтез и выделение цитокинов [59, 104, 111, 115, 122, 154, 160, 169, 178].

Цитокины опосредованно влияют на функциональную активность и выживаемость клеток, а также на стимуляцию или ингибирование их роста. Они обеспечивают согласованность действий иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия, а их накопление в крови многими учеными рассматривается как СВО [1, 3, 5, 132, 147].

Цитокины – это белково-пептидные молекулы, они продуцируются только ядерными клетками макроорганизма. Термин «цитокины» предложен S. Cohen в 1974 г. Состоят цитокины из одной-двух, реже более полипептидных (гомо- и гетерологичных) цепей (мономеры, димеры, тримеры) с молекулярной массой от 8 до 90 кД, в основном 15 – 35 кД.

Цитокины считают филогенетически древними молекулами, которые появились в онтогенезе до эволюции лимфоцитов и иммуноглобулинов. Поэтому не удивительно, что их действие выходит за рамки органов и систем макроорганизма. Одни и те же цитокины, воздействуя на различные клетки организма, вызывают разные биологические эффекты [88, 132, 147].

Цитокины обеспечивают оптимальный метаболический гомеостаз и являются необходимыми трансмиттерами межклеточного взаимодействия. Процессы их синтеза и секреции идут постоянно.

В малых концентрациях цитокины обладают широким спектром полезных свойств. Они являются своеобразным межклеточным языком, позволяющим клеткам общаться и взаимодействовать, объединяя свои усилия.

В физиологических условиях цитокины действуют вблизи их синтеза, выполняя регулирующую и защитную функции.

Преимущественная локальность их эффектов обусловлена непродолжительностью их «жизни». Тем не менее, цитокины успевают проявить свою биологическую активность, мгновенно реагируя с соответствующими рецепторами, которые экспрессированы практически на всех клетках организма.

Цитокины могут находиться в трех формах – внутриклеточной, мембраносвязанной и секретируемой.

Различают интракринный, аутокринный, паракринный и эндокринный механизм действия цитокинов.

1. Интракринный механизм – действие цитокинов внутри клетки продуцента; связывание цитокинов со специфическими внутриклеточными рецепторами.

2. Аутокринный механизм – действие секретируемого цитокина на саму секретирующую клетку.

3. Паракринный механизм – действие цитокинов на близкорасположенные клетки и ткани.

4. Эндокринный механизм – действие цитокинов на расстоянии от клеток-продуцентов. С помощью этих механизмов цитокины регулируют внутриклеточные, межклеточные и межсистемные взаимодействия [2, 86].

Биологический эффект цитокинов реализуется через рецепторные молекулы, локализующиеся на цитоплазматической мембране всех клеток организма, кроме эритроцитов. Наличие общих структур в рецепторах может обусловливать функциональное сходство ряда цитокинов.

Кроме того, существуют общие групповые рецепторы, способствующие устранению избытка цитокинов. Эти рецепторы также находятся на клеточной цитоплазматической мембране и способны связываться с цитокином с той же аффинностью, что и истинные рецепторы, однако они не способны при связывании передавать какой-либо сигнал внутрь клетки. Их справедливо считают своеобразными ингибиторами цитокинов.

Растворимые рецепторы – это отщепленные ферментом внеклеточные домены мембранных рецепторов.

Растворимые рецепторы сохраняют высокую аффинность в отношении «своих» цитокинов и благодаря этому, связываясь с ними, способны нейтрализовать данные цитокины, препятствуя их доступу к мембранным рецепторам. Такие рецепторы также считаются ингибиторами цитокинов.

Кроме этого, растворимые рецепторы могут участвовать в транспорте цитокинов в очаг поражения и в выделении их из организма.

После соединения цитокина с истинным рецептором комплекс «цитокин – рецептор» может быть транспортирован в ядро, где он предположительно осуществляет контроль над внутриядерными процессами, повышает или понижает посттранскрипционную активность генов, влияет на синтез ДНК.

Роль цитокинов в патогенезе СВО сложна и неоднозначна. Большинство описанных цитокинов способны вызывать секрецию других цитокинов (а в некоторых случаях и свою).

Анализ литературных данных не позволяет связывать проявление СВО с каким-либо одним цитокином.

Цитокины могут проявлять синергический (что наиболее вероятно в условиях патологии) и антагонистический эффект, что в конечном итоге может даже приводить к формированию нового эффекта, неизвестного ни для одного отдельно взятого цитокина.

Взаимодействие различных цитокинов, сложная синхронизация их поступления в системный кровоток способствуют развитию широкого спектра патологических изменений при СВО, важную роль в появлении которых имеет функциональное состояние клеток-мишеней, органов и систем пациента до развития патологического процесса, индивидуальной способности продуцировать те или иные цитокины. В настоящее время известно более 200 цитокинов [21, 52, 124, 137].

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

1. Интерлейкины (ИЛ).

2. Интерфероны.

3. Факторы некроза опухоли (ФНО).

4. Хемокины.

5. Колониестимулирующий фактор.

Цитокины делят на провоспалительные и противовоспалительные.

Противовоспалительные цитокины противодействуют системному воспалению в организме. Они подавляют синтез провоспалительных цитокинов. Среди них доминируют такие, которые в целом снижают иммунный ответ. Они угнетают синтез истинных рецепторов к провоспалительным цитокинам, стимулируют выработку ферментов, отщепляющих внеклеточные домены мембранных рецепторов, а также увеличивают продукцию мембранных рецепторов, которые не способны передать какой-либо сигнал внутрь клетки (ингибиторы цитокинов). При этом активация генов, отвечающих за производство противовоспалительных цитокинов, осуществляется провоспалительными цитокинами.

Провоспалительные цитокины регулируют воспалительные изменения в макроорганизме, вызываемые патогенными микроорганизмами, вирусами или аутоиммунными процессами [25,177, 179].

Провоспалительные цитокины воздействуют на гипоталамические и гипофизарные центры, вызывают лихорадку, медленноволновой сон, аноре­ксию, усиливают пролиферацию глии, повышают секрецию ряда нейропептидов (включая эндорфины), кортикотропин-релизинг фактора, адренокортикотропный гормон, соматотропный гормон, лютеотропного гормона, пролактина.

Доказано, что провоспалительные цитокины избирательно активируют симпатическую нервную систему в селезенке, почечной ткани, гипоталамусе, что является необходимым для развития острофазовых реакций [71].

Цитокины могут оказывать прямое действие на надпочечники, повышая таким образом содержание кортикостероидов в крови.

Продукция стероидов половыми железами также модулируется цитокинами [50].

При действии на гепатоциты отмечается усиление секреции белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок и др.) и снижение синтеза альбумина.

В печени цитокины также ингибируют синтез липопротеинлипазы, что ведет к снижению утилизации липидов и возникновению лактат-ацидоза [183].

Провоспалительные цитокины способствуют повышению концентрации меди и снижению уровня цинка и железа в сыворотке крови.

Активируя остеокласты, провоспалительные цитокины усиливают резорбцию кости, высвобождение Са остеокластами, усиливают катаболическое действие, протеолиз и гликолиз мышечной ткани. Под их влиянием происходит деградация хрящевой ткани, активация (повреждение) синовиальных клеток.

Провоспалительные цитокины обусловливают ответ костного мозга на воспаление, они мобилизуют резервные силы костного мозга на всех уровнях дифференцировки клеток миелоцитарного ростка, обусловливают развитие лейкоцитоза (со сдвигом лейкоформулы влево), который меняется нарастающей лейкопенией и появлением в системном кровотоке все более юных клеточных форм (вплоть до мегакариоцитобластов).

Цитокины вызывают миграцию иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления [73]. Логично, что чем крупнее патологический очаг, тем массивнее миграция иммунокомпетентных клеток.

Полиморфноядерные лейкоциты и другие клетки, циркулирующие в системном кровотоке, как бы орошают цитокинами друг друга и все, что их окружает. При этом цитокинами активируется эндотелий сосудов.

Активированная эндотелиальная клетка, кроме цитокинов и прочих воспалительных медиаторов, в большом количестве продуцирует БТШ. Белки теплового шока в большинстве своем представлены различными ингибиторными белками, которые образовались в результате внутриклеточной диссоциации активированного эндотелиоцита.

Белки теплового шока, подобно ЛПС, способны инициировать процесс продукции цитокинов, таким образом, образуется еще один порочный круг: активированная провоспалительными цитокинами эндотелиальная клетка секретирует БТШ, которые, в свою очередь, усиливают продукцию провоспалительных цитокинов [43].

В процессе жизнедеятельности организма эндотелий играет существенную роль в поддержании общего гомеостаза [36].

Он синтезирует огромное количество биологически активных веществ, контролирующих сосудистый тонус, свертывающую и противосвертывающую системы.

А. К. Кирсанова считает, что генерализованная активация эндотелия является ключевым патогенетическим фактором развития СВО, а И.Н. Лейдерман убежден, что СВО – это симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов [44, 99].

Секретируемые эндотелием вещества, контролирующие сосудистый тонус [13, 66] (эндотелиальные модуляторы сосудистого тонуса), делятся на две группы:

1) вазодилататоры (оксид азота (NO), простациклин, недифференцированный гиперполяризующий фактор);

2) вазоконстрикторы (эндотелин-1, эндотелин-2, эндотелин-3).

Важная роль в регуляции сосудистого тонуса отводится NO. В химическом отношении NO представляет собой небольшую липофильную молекулу, состоящую из одного атома азота и из одного атома кислорода и имеющую непарный электрон, что превращает ее в высокореактивный свободный радикал, беспрепятственно проникающий через биологические мембраны и легко вступающий в реакции с другими соединениями.

За работы по изучению NO как важнейшей сигнальной молекулы трое американских ученых в 1998 г. удостоены Нобелевской премии.

Оксид азота является самым мощным из известных эндогенных вазодилататоров. Он синтезируется из L-аргинина при участии NO-синтаз [182].

Внутриклеточным фактором активации NO-синтаз является кальций, который в комплексе с белком кальмодулином переводит фермент в активное состояние, а стимуляторами активности NO-синтаз являются провоспалительные цитокины [46, 87, 95 ,].

Обнаруженное влияние NO на проницаемость кишечного барьера и бактериальную транслокацию способствует образованию еще одного порочного круга: повышенная транслокация ЛПС в системном кровотоке увеличивает продукцию цитокинов, а цитокины стимулируют синтез NO.

Оксид азота в норме не накапливается и не депонируется в сосудистой стенке. В покое тонус сосудов поддерживается его постоянной базальной секрецией [14, 37].

При повышенной продукции провоспалительных цитокинов концентрация NO может в 1000 раз превышать нормальные показатели.

Избыточное накопление NO влечет за собой вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудистой стенки для макромолекул, интестициальный отек, расстройства микроциркуляции, которые играют основную роль в нарушении тканевой оксигенации [32, 53, 77, 84, 140, 142].

В развитии СВО наиболее значимую роль играет такой «типовой» патофизиологический процесс, как ишемия.

В процессе проявления ишемии регистрируются повышенная транслокация эндотоксина, увеличенная продукция цитокинов, лейкостаз, гиперактивация гранулоцитов, активация системы комплемента, повреждения эндотелия, что часто влечет за собой возникновение полиорганной дисфункции, развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, нередко заканчивающиеся необратимой полиорганной недостаточностью.

Одним из первых в борьбу с гипоксией включается механизм продукции эндотелинов.

В ответ на гипоксию эндотелиальными клетками высвобождаются эндотелины (сосудосуживающие вещества), а наибольшим вазоконстрикторным эффектом обладает эндотелин-1.

Он связывается со специфическими рецепторами, находящимися на поверхности клеток гладкой мускулатуры, вызывая вазоконстрикцию [23].

Несмотря на то, что эндотелины быстро выводятся из системного кровотока, местная констрикция сохраняется из-за медленного распада эндотелинов на клеточном уровне.

Высокая концентрация эндотелинов вызывает повышение артериального давления (АД), общее периферическое сосудистое сопротивление, снижает ударный объем, ухудшает диастолическое наполнение желудочков. Клинически это проявляется гипертонией и тахикардией.

Поэтому избыточное накопление вазоактивных соединений при СВО, в частности NO и эндотелинов, сопровождается неоднозначным изменением тонуса сосудов: вазодилатирующий эффект нередко сочетается с вазоконстрикцией и развитием локальной ишемии.

Сосуды малого диаметра синтезируют больше NО, чем крупные. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети.

Активирование провоспалительными цитокинами эндотелиальных клеток неизменно влечет за собой нарушение в свертывающей системе крови: из эндотелиальных клеток высвобождается тканевой тромбопластин (III фактор свертывания крови) и активируется внешний механизм формирования протромбиназы при участии VII плазменного фактора и IV (ионов Ca+).

Под влиянием протромбиназы (фактор Xa) в присутствии фактора V происходит протеолитическое расщепление протромбина (гликопротеида, образовавшегося в печени, – II фактор), благодаря чему появляется фермент тромбин, обладающий свертывающей активностью [15, 49, 109, 151, 163].

Тромбин участвует во многих реакциях, начиная с полимеризации фибрина и активации тромбоцитов до выделения эндотелием NO.

Избыток тромбина удаляется антитромбином III, однако его большая часть связывается со специальным эндотелиальным рецептором – тромбомодулином.

Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза. Тромбин, присоединившись к тромбомодулину, приобретает новые качества, образуя антиагрегантный и антитромботический комплекс, который препятствует свертыванию и тормозит фибринолиз.

Итак, эндотелий сосудов посредством рецептора тромбомодулина блокирует самый активный фактор свертывания – тромбин.

В физиологических условиях эндотелиальные клетки поддерживают тромборезистентность сосудистой стенки не только благодаря тромбомодулину, но и за счет образования других естественных антикоагулянтов.

В случае развития СВО активированные эндотелиальные клетки теряют тромбомодулин из-за повышенной концентрации тромбина в системном кровотоке.

При этом наблюдается снижение экспрессии и других важных естественных антикоагулянтов, что сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови [113].

Естественно, что в каждом конкретном случае патологии можно выявить определенную специфику инициирующих механизмов активации коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев системы гемостаза. Но в динамике патологии, в связи с каскадом взаимомодулирующих реакций гемостаза, теряются специфические особенности расстройств коагуляционного потенциала крови [126].

При этом возникает фаза гиперкоагуляции с последующей гипокоагуляцией потребления [31, 85].

Таким образом, анализ литературных данных позволяет выделить три основных этапа развития СВО:

1. Повышение транслокации ЛПС в системном кровотоке.

2. Повышение синтеза и выделения цитокинов.

3. Активация эндотелия сосудов:

а) нарушение сосудистого тонуса;

б) нарушение свертывания крови.

Клинические критерии синдрома системного воспалительного ответа, как и сама дефиниция, были предложены Роджером К. Боуном (иногда его называют Боне) в 1991 году на Согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества медицины критических состояний, которая прошла в Чикаго (США).

Клиническим критерием этого синдрома является наличие хотя бы двух из следующих признаков:

1) температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С;

2) частота сердечных сокращений более 90 в 1 мин;

3) частота дыхания более 20 в 1 мин;

4) количество лейкоцитов в периферической крови более 12 × 109/л или менее 4 × 109/л (или не менее 10 % незрелых клеток).

Термин синдром системного воспалительного ответа и его критерии были повсеместно признаны, однако в процессе обсуждения в медицинских кругах высказывались мнения, что критерии синдрома системного воспалительного ответа малоспецифичны и недостаточно полно характеризуют это клиническое состояние [44, 47].

Примечательно, что участники Международной конференции, посвященной проблемам критериев синдрома системного воспалительного ответа, состоявшейся в 2001 году, критически отнеслись к существующей терминологии, но оставили ее без изменений, признав полезной для дальнейшего использования как клиницистами, так и исследователями.

Из недостатков было отмечено, что существующие критерии не позволяют оценить этапность и прогнозированность реакции макроорганизма на агрессию.

На этой конференции была предложена так называемая классификация PIRO, которая была опубликована в 2003 году. По ней оценивают ряд факторов, важных в развитии СВО, таких как предрасположенность, инфекция, органная дисфункция.

Классификация была создана с целью более детальной характеристики пациентов с СВО.

Система PIRO включает некоторые новые направления в диагностике СВО, учитывая большое количество индивидуальных особенностей пациентов. Однако для рутинной клинической диагностики эта система еще не используется.

На данном этапе система представляет собой рудиментарную и служит скорее стимулятором генерации идей и направлений для будущих исследований.

Чтобы оценить действительную эффективность этого подхода, требуется накопление результатов практической работы.

Многие авторы считают целесообразным использовать комплексную диагностическую оценку с применением биохимических и инструментальных методов подтверждения СВО [60, 76].

С позиции этапности развития СВО можно выделить последовательность диагностических исследований.

Первичные биохимические патогенетические показатели включают в себя:

1. Определение титра антител к ЛПС и к БТШ [105].

2. Выявление СD с помощью моноклональных антител [64].

3. Обнаружение CR и TLR.

В настоящее время эти методы не получили широкого клинического применения, так как они неспецифичны, трудоемки, дорогостоящи, а также требуют специального оборудования, условий хранения и дополнительной подготовки персонала.

4. Определение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в настоящее время широко применяется с исследовательской и практической целью [21, 28, 30, 70, 81, 82, 83, 100, 101, 114].

Однако, несмотря на значительную физиологическую роль и диагностическую ценность этих исследований, невозможно проводить однозначную интерпретацию состояния системы цитокинов.

Пожалуй, лишь одномоментная оценка уровня нескольких оппозитных подгрупп может более корректно отражать смещение цитокинового баланса [10, 19, 20, 27, 28, 39, 93, 98, 175].

Кроме этого, количество цитокинов в системном кровотоке является индивидуальным для каждого макроорганизма. Поэтому диагностическую ценность представляет только динамическое наблюдение за уровнем цитокинов [20, 51, 55, 56, 70, 75, 96].

5. Этап активации эндотелия сосудов отражается уровнем NO, эндотелинов и показателями свертывающей системы крови. В настоящее время разработаны методы количественного определения в сыворотке крови конечных продуктов оксида азота – нитратов и нитритов, которые отражают суммарную продукцию NO.

Для определения уровня метаболитов NO используют электрохимические, флюоресцентные и хемилюминесцентные методы, капиллярный электрофорез, газовую хроматографию и масс-спектрометрию. Однако данные методы являются сложными, трудоемкими и дорогостоящими, поэтому наиболее приемлемо для клиники колориметрическое измерение концентрации нитрит-иона.

Исследования подтверждают, что уровень метаболитов NO в сыворотке крови достаточно точно отражает степень активности NO-синтетазы.

Поэтому уровень конечных продуктов NO отражает концентрацию NO в организме [94, 108, 176].

Уровень эндотелинов в плазме определяют радиоиммунологическим и иммуноферментным методами.

Лабораторные исследования гемостаза (число тромбоцитов, уровень фибриногена, тромбиновое время, протромбиновое время, парциальное тромбопластиновое время, уровень антитромбина III, тромбомодулина, уровень фибриногена, этаноловый и протаминсульфатный тесты) позволяют выявить наклонность к тромбообразованию, гиперкоагуляционные сдвиги, гипокоагуляционные расстройства [5, 11, 14, 15, 31, 33, 45].

Так как описанный выше патогенетический процесс не протекает изолированно, целесообразно определять и другие (вторичные) показатели СВО: СОЭ, лейкоцитарный индекс интоксикации [4, 78, 89].

Важное значение для определения глубины системного воспалительного ответа имеют такие биохимические показатели, как альфа1-антитрипсин, альфа1-кислый гликопротеин, альфа2-HS-гликопротеин, амилоид А белок, антитрипсин III, альфа1-антихимотрипсин, гаптоглобин, глобулин, связывающий кортикостероиды, ингибитор интер-альфа трипсина, бета-микроглобулин, протеин S, С3, С-реактивный белок, трансферрин, ферритин, орозомукоид, церулоплазмин, прокальцитонин, общий белок, средние молекулы (СМ), креатинин, мочевина и др. [9,61, 91, 92, 97, 107,174].

Таким образом, анализ литературных данных по проблеме СВО свидетельствует о значительном интересе исследователей и клиницистов к этой патологии.

Сложность патогенеза СВО обусловливает неоднозначные позиции ученых в отношении его диагностики.

Существующие на сегодняшний день исследования по ранней диагностике СВО дорогостоящи, трудоемки, требуют специальной материальной базы, что и определяет необходимость разработки диагностических алгоритмов, доступных клиническим учреждениям.

Лечение СВО является актуальной проблемой в современной медицине. В настоящее время не разработано единого подхода к ее решению.

Патогенез СВО включает в себя три основных звена:

1) образование эндотоксина,

2) увеличение выработки цитокинов4

3) активация эндотелия, - соответственно которым и строится терапия СВО.

Влияние на уровень эндотоксина: в настоящее время с целью снижения концентрации эндотоксина применяется полимиксин В [155] , селективная сорбция [90, 161], фотодинамическая терапия [8], при проведении которых уровень эндотоксина снижается.

Исследования, проведенные на базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в Москве, свидетельствуют о том, что процедура селективной сорбции эндотоксина вызывает достоверное снижение уровня эндотоксин и прокальцитонина в крови, сопровождается тенденцией к улучшению показателей гемодинамики, газообмена в легких и снижению тяжести органной дисфункции.

В то же время мы отметили неоднозначное влияние селективной сорбции эндотоксина на показатели иммунной системы.

Элиминация эндотоксина, уменьшение количества погибших лейкоцитов и содержание циркулирующих иммунных комплексов могут способствовать снижению антигенной нагрузки на иммунокомпетентные клетки и выраженности генерализованной воспалительной реакции.

С другой стороны, увеличение апоптоза мононуклеаров, снижение метаболической активности нейтрофилов, сдвиг популяционного состава лимфоцитов в сторону увеличения количества В-лимфоцитов могут способствовать дисфункции иммунной системы.

Исходя из вышеизложенного, оценка влияния селективной сорбции эндотоксина на показатели иммунной системы требуют дельнейшего изучения [7, 35, 72, 90, 125, 133, 136, 154, 161, 158, 173].

Антимикробная терапия является основной этиологической составляющей лечения СВО.

Общие положения выбора антибактериальной терапии следующие: предпочтительней использование антибактериальных препаратов цитостатического действия [62, 68].

Выбор препаратов до уточнения этиологии заболевания осуществляется по деэскалационному принципу.

При уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности, антибактериальное лечение коррегируется путем смены препарата, перехода на монотерапию или перехода на препараты более узкого, целенаправленного действия.

Предпочтение отдается препаратам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и другие биологические барьеры организма, и создающим достаточную терапевтическую концентрацию в ликворе, веществе мозга и других тканях организма (легочная ткань), а также препаратам с наименьшей токсичностью, при этом обязательно учитывается характер органных нарушений у ребенка.

Управление цитокиновым балансом рассматривается в настоящее время в качестве новой мишени воздействия.

Сотрудники кафедры неонатологии Российского государственного университета г. Москвы во главе с профессором Н.Н. Володиным провели исследование, в котором для патогенетического лечения СВО применяли препараты рекомбинантного интерлейкина-2. Результаты свидетельствовали об уменьшении интенсивности СВО [6, 106, 164].

И. Р. Малыш, изучая влияние анальгоседации на продукцию цитокинов, пришел к выводам, что обезболивание в определенной степени предотвращает истощение цитокиновой системы.

В настоящее время ведутся разработки схем лечения [63], однако, сложность состоит в подборе дозировки, так как уровни цитокинов индивидуальны и варьируют в широких пределах.

Практическая реализация и правильный выбор стратегии цитокинокоррегирующей терапии затруднен из-за нерешенности принципиальных вопросов: сложность определения цитокинов и их дозировки [6, 63].

Следующим направлением лечения СВО является влияние на функциональную активность эндотелия.

В настоящее время достаточно большое внимание уделяется изучению путей фармакологической коррекции нарушений метаболизма оксида азота при эндотелиальной дисфункции [48, 157].

Известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп.

Такие лекарственные препараты принципиально можно разделить на вазодилататоры и вазоконстрикторы.

Вазодилататоры представлены четырьмя группами препаратов:

1. замещающие естественные проективные эндотелиальные субстанции (стабильные аналоги PGI2, нитровазодилататоры, r-tPA);
2. ингибиторы или антагонисты эндотелиальных констрикторных факторов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты ангиотензин II-рецепторов, ингибиторы TxA2-синтетазы и антагонисты ТxФ2-рецепторов);
3. цитопротективные вещества: свободнорадикальные скавенгеры супероксиддисмутазы и пробукол, лазароидный ингибитор продукции свободных радикалов;
4. гиполипидемические препараты.

Препараты, обладающие вазоконстрикторным действием, снижающие синтез оксида азота:

1. глюкокортикостероиды,
2. метиленовый синий [40, 48].

Однако исследований по их эффективности при нарушении функциональной активности эндотелия у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, в доступной нам литературе мы не встретили.

Из препаратов, обладающих многогранным действием на гомеостаз, мы обратили внимание на препарат из группы вазопротекторов депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят (ДГКМТ).

В тестах in vitro, а также во время доклинических и клинических исследований выявлено, что ДГКМТ ускоряет регенерацию тканей; нормализует и поддерживает энергетический метаболизм и окислительное фосфорилирование, обеспечивает высокоэнергетическими фосфатами клетки, находящиеся в условиях дефицита питания; повышает утилизацию кислорода in vitroи стимулирует транспорт глюкозы в клетки, находящиеся в условиях гипоксии и истощения метаболических ресурсов; ускоряет репаративные и регенеративные процессы в поврежденных тканях; повышает синтез коллагена; стимулирует пролиферацию и миграцию клеток.

Таким образом, ДГКМТ оказывает защитное действие в отношении тканей, находящихся в состоянии гипоксии и дефицита питания, способствует регенерации тканей.

Абсорбция, распределение и элиминация активного компонента препарата ДГКМТ не поддаются изучению обычными фармакокинетическими методами, поскольку он содержит низкомолекулярные компоненты плазмы крови и форменных элементов крови, которые в норме присутствуют в организме людей и животных.

В процессе изучения фармакокинетики выявлено, что действие препарата развивается через 20 мин (10 – 30 мин) после инъекции, его эффект сохраняется на протяжении 3 ч после введения.

ДГКМТ стимулирует утилизацию кислорода тканями в условиях гипоксии, обеспечивает усиление транспорта глюкозы через биологические мембраны, повышает синтез внутриклеточной АТФ и увеличивает долю аэробного гликолиза [148].

Нормализация церебральной утилизации глюкозы приводит к меньшему повреждению ткани мозга при ишемии [184].

ДГКМТ оказывает нейропреотективное действие, препятствуя разрушению клеточных мембран, нормализует активность Na+-, K+- АТФазы и способствует стабилизации ионного градиента, предотвращая необратимые повреждения клеток.

В условиях оксидантного стресса ДГКМТ осуществляет блокаду перекисного окисления липидов и предотвращает синтез оксида азота, благодаря чему осуществляется антиоксидантное действие.

Препарат оказывает нормализующее действие на клеточное дыхание, ускоряя ауторепарацию митохондрий тканей мозга [148, 170].

Положительное влияние применения ДГКМТ у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы и их последствиями гипоксически ишемического генеза отмечают сотрудники Санкт-Петербургской академии последипломного образования В. М. Шайтор и А. Б. Бичун.

На фоне применения препарата они выявили улучшение гемодинамики в вертебро-базилярном бассейне головного мозга наряду с отчетливой положительной динамикой неврологического состояния.

Клиническая эффективность применения ДГКМТ была подтверждена у больных с цереброваскулярными нарушениями [146, 186].

С клинической точки зрения представляется важным, что препарат эффективен для терапии больных с острой цереброваскулярной патологией. Нормализация мозгового кровотока связана с непосредственным действием препарата. Стимуляция утилизации кислорода при гипоксии приводит к тому, что в эндотелии сосудов нормализуется анаэробный метаболизм[16].

Также было доказано, что ДГКМТ увеличивает деформируемость эритроцитов [135, 145], что приводит к уменьшению вязкости крови. Сочетание нормализации вязкости крови и повышения регионарного мозгового кровообращения являются весьма важными компонентами действия препарата при цереброваскулярной патологии.

Другим важным механизмом действия является снижение цитотоксичности и клеточного отека мозга, а уменьшение перифокального отека мозга приводит к значительному снижению тяжести неврологического дефицита [143, 144].

**РАЗДЕЛ 2**

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**2.1. Общая характеристика больных**

Для изучения клинико-биохимической картины системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, и оценки эффективности терапии нами были систематизированы результаты биохимических и клинических исследований у 66 новорожденных, которые находились на лечении в КУЗО Областная детская клиническая больница № 1 (ОДКБ № 1) г. Харькова.

Из них в отделении патологии новорожденных с третьих суток жизни находились на лечении 16 условно здоровых новорожденных, перенесших при рождении асфиксию легкой степени (контрольная группа).

В отделении анестезиологии и интенсивной терапии со вторых суток жизни на лечении находилось 50 больных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, (рабочая группа). Они были доставлены неонатальной бригадой плановой консультативной и экстренной медицинской помощи из родильных домов Харьковской области (рис. 2.1).

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась путем сопоставления результатов исследования 34 больных, которым применялись стандартные схемы лечения данного патологического состояния (основная группа), и 16 новорожденных, в комплекс интенсивной терапии которых входил депротеинезированый гемодиализат из крови молочных телят (изучаемая группа).

Результаты клинического и биохимического наблюдения у 34 больных новорожденных основной группы явились основой оценки тяжести СВО, его прогнозирования и исхода. Из них 26 новорожденных выжили? (I группа), у 8 – летальный исход (II группа).

|  |
| --- |
| **66 новорожденных**  **Рабочая группа**  **(n=50)**  **Контрольная группа (n=16)**  **Изучаемая группа**  **(n=16)**  **Основная группа**  **(n=34)**  **І группа (n=26)**  **II группа (n= 8)** |
| Рис. 2.1. Схема распределения больных. |

Среди 66 новорожденных было 35 мальчиков и 31 девочка.

Все дети со сроком гестации, соответствующим доношенной беременности.

Масса тела при рождении 3000 ± 350,0 г.

Длина тела – от 48 см.

Поскольку возраст матери и состояние ее здоровья, количество беременностей, наличие различных заболеваний до и во время беременности влияют на состояние гомеостаза новорожденного, нами проведен анализ этих показателей (табл. 2.1, 2.2).

Возрастной состав матерей был представлен следующим образом: 22 женщины были в возрасте от 19 до 25 лет, 18 – от 26 до 30 лет и 10 – от 31 до 39 лет. Первая беременность отмечалась у 19 женщин, вторая – у 15, третья – у 10, а у 6 женщин было четыре и более беременностей.

*Таблица 2.1*

**Заболеваемость женщин до наступления беременности**

|  |  |
| --- | --- |
| Заболевание | Абсолютное число |
| Гипертоническая болезнь | 2 |
| Хронические воспалительные генитальные заболевания | 6 |
| Хронические воспалительные экстрагенитальные заболевания | 2 |
| Сахарный диабет | 6 |
| Ожирение | 16 |
| Здоровые | 18 |

Наши данные, приведенные в таблице 2.1, свидетельствуют о том, что в структуре заболеваемости женщин до наступления беременности преобладает ожирение, которое наблюдалось у 16 женщин, хронические воспалительные заболевания отмечались у 8 женщин, сахарный диабет – у 6 женщин, гипертоническая болезнь – у 2, и лишь 18 женщин были абсолютно здоровы.

Кроме того, во время беременности возможно обострение латентно протекающих хронических процессов (табл. 2.2).

Как видно из таблицы 2.2, у большинства женщин отмечалась угроза прерывания беременности, анемия и патологическая прибавка массы тела, токсикоз первой половины беременности был у 3 женщин, гестоз – у 5 беременных.

Заболевания вирусно-бактериальной этиологии отмечались у 13 женщин.

*Таблица 2.2*

**Заболеваемость женщин во время беременности**

|  |  |
| --- | --- |
| Заболеваемость | Абсолютное число |
| Токсикоз первой половины беременности | 3 |
| Гестоз | 5 |
| Угроза прерывания беременности | 21 |
| Обострение хронических генитальных инфекций | 6 |
| Обострение хронических экстрагенитальных инфекций | 2 |
| Острое респираторное заболевание | 3 |
| Анемия беременных | 18 |
| Патологическая прибавка массы тела | 16 |
| Инфекционные заболевания | 2 |
| Здоровые | 10 |

Большое значение для состояния новорожденного имеет течение родов и послеродового периода (табл. 2.3).

*Таблица 2.3*

**Анализ течения родов и послеродового периода**

|  |  |
| --- | --- |
| Течение родов и послеродового периода | Абсолютное число |
| Острое респираторное заболевание | 3 |
| Преждевременная отслойка плаценты | 20 |
| Длительный безводный период | 17 |
| Медикаментозная родостимуляция | 4 |
| Кесарево сечение | 23 |
| Эндометрит | 5 |

Нашим исследованием выявлено, что родоразрешение путем кесарева сечения проходило у 23 женщин, преждевременная отслойка плаценты – у 20, длительный безводный период – у 17.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о наличии большого количества причин для развития внутриутробной гипоксии и острой интранатальной асфиксии у наблюдаемых детей.

Оценка тяжести асфиксии проводилась на первой и пятой минуте жизни новорожденного по шкале Апгар (табл. 2.4).

У всех наблюдавшихся новорожденных на первой минуте жизни оценка по шкале Апгар не превышала 3 балла.

*Таблица 2.4*

**Оценка степени тяжести асфиксии по шкале Апгар на 1-й минуте жизни**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Баллы | ЧСС | Дыхание | Цвет кожных покровов | Мышечный тонус | Рефлексы |
| 0 | - | 29 | 42 | 48 | 42 |
| 1 | 11 | 21 | 8 | 2 | 8 |
| 2 | 39 | - | - | - | - |

Как видно из таблицы 2.4, основанием для диагностики острой асфиксии являлось нарушение функции дыхания у всех больных: у 29 новорожденных спонтанное дыхание отсутствовало, у 21 ребенка отмечалось нерегулярное, стридорозное, с продолжительным апноэ, брадикардия менее 100 ударов в минуту отмечалась у 11 детей.

Преобладал цианоз кожных покровов и слизистых оболочек, мышечная атония и отсутствие рефлекса с задней стенки глотки на введение катетера.

Мероприятия по оказанию неотложной помощи новорожденным, родившимся в асфиксии, заключались в обеспечении свободной проходимости дыхательных путей с последующей интубацией трахеи и протезированием функции внешнего дыхания согласно приказу Министерства охраны здоровья Украины от 08.06.2007 г. № 312 «Первичная реанимация и послереанимационная помощь новорожденным».

В результате оказания неотложной помощи оценка по шкале Апгар на 5-й минуте составляла: 4 балла у 5 новорожденных, 5 баллов у 11 больных, 6 баллов у 22 детей и 7 баллов у 12 новорожденных.

В течение первых суток жизни новорожденные госпитализировались в отделение анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КУЗО ОДКБ № 1.

Транспортировка осуществлялась неонатальной бригадой плановой консультативной и экстренной медицинской помощи.

При поступлении общее состояние всех больных оценивалось как крайне тяжелое за счет кардио-респираторной и церебральной недостаточности.

Кожные покровы были бледно-розовые у 28 новорожденных, бледно-розовые с мраморным рисунком – у 16, бледные – у 6.

Слизистые оболочки розовые у 13 больных, у остальных – бледно-розовые, кроме того, у 4 новорожденных имела место их кровоточивость, у 5 больных отмечалось уменьшение подкожно-жирового слоя, у 12 больных – отечность подкожно-жировой клетчатки.

Температура тела у всех больных была в пределах нормальных значений.

Мышечная гипотония отмечалась у 37 новорожденных, и у 13 – сохранялась мышечная атония.

Функция внешнего дыхания у всех больных протезировалась аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ), аускультативно дыхание проводилось во все отделы легких.

У большинства новорожденных пульс был ритмичный, его частота варьировала от 110 до 140 уд./мин.

3 больных прослеживалась тенденция к брадикардии 95 – 105 уд./мин., у 6 – тахикардия 140 – 160 уд./мин. Артериальное давление у всех больных поддерживалось в пределах возрастной нормы.

При этом у 11 больных использовались катехоламины в дозе от 5 до 20 мкг/кг/мин.

Аускультативно у всех больных тоны сердца были приглушенные, ритмичные, без патологических шумов.

У всех детей передняя брюшная стенка не напряжена, живот не вздут, хотя перистальтика кишечника вялая. Печень у 21 новорожденного выступала из-под края реберной дуги до 2 см, у остальных детей пальпировалась у края реберной дуги. Селезенка пальпировалась у 47 новорожденных у края реберной дуги, у 3 – не пальпировалась. У всех больных меконий отходил.

Диурез у 38 новорожденных был более 1 мл/кг в час, а у 12 новорожденных снижен (0,5 – 0,9 мл/кг в час). Мочевина, креатинин и общий белок были в пределах нормальных значений.

Размеры большого родничка варьировали от 1,5×1,5 см до 2,5×2,5 см. У 35 новорожденных родничок выполнен, у 9 – отмечалось выбухание родничка, у 6 – родничок был запавшим. У 12 новорожденных отмечалось расхождение по сагиттальному шву до 0,5 см, у 3 новорожденных отмечалось захождение, у остальных больных захождений и расхождений костей свода черепа не было.

В неврологическом статусе у всех детей отмечался синдром церебрального угнетения (глубокий ступор или кома, резкое угнетение спонтанной двигательной активности, плавающие движения глазных яблок или неподвижность взора с центрированным положением глаз, генерализованное снижение мышечного тонуса в виде позы «лягушки», гиподинамия, симметричное угнетение периостальных и сухожильных рефлексов, рефлексов периода новорожденности церебрального и спинального уровней, преобладание парасимпатического тонуса с наличием миоза, артериальной гипотензии, брадикардии, брадипноэ или периодических апноэ, усиление бронхиальной и слюнной секреции, в ряде случаев усиление перистальтики кишечника).

У 18 новорожденных отмечалось сочетание синдрома угнетения с гипертензионно-гидроцефальным и судорожным синдромами.

Периодически синдром угнетения сменялся признаками синдрома повышенной рефлекторной возбудимости. Такая смена состояний характеризовалась периодическим возбуждением, тремором, беспокойством, появлением горизонтального нистагма, преимущественно сходящимся страбизмом.

При сочетании тремора с протрузией глазных яблок, появлением симптома Грефе, «заходящего солнца», выбуханием родничка и расхождением черепных швов состояние расценивалось как гипертензионно-гидроцефальный синдром.

Судорожный синдром при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС характеризовался преимущественно тоническими судорогами, которые проявлялись приступами, похожими на децеребрацию, длящимися обычно менее одной минуты и заключающимися в ретракции шейных мышц и экстензии рук и ног, приступообразном нарушении дыхания, напоминающем затянувшийся вдох.

В ряде случаев нами фиксировались клонические и генерализованные клонические судороги, которые представляли собой ритмическое подергивание какой-либо из частей тела, обычно с частотой 3 в секунду, немедленно купировавшиеся введением раствора сибазона 0,5 % из расчета 15 мг/кг болюсно.

При нейросонографическом исследовании определялась эхографическая картина отека мозга у 38 больных, которая характеризовалась повышением общей эхогенности паренхимы мозга, отсутствием четкой дифференциации анатомических структур, сжатием желудочковой системы, снижением пульсации мозговых сосудов.

Перивентрикулярная ишемия диагностирована у 24 детей, перивентрикулярное уплотнение – у 18 больных, внутрижелудочковые кровоизлияния 1 и 2-й степени отмечались у 8 новорожденных и у 2 – ишемия таламуса.

При рентгенологическом исследовании легких очагово-инфильтративных изменений не выявлено.

Как известно, после рождения новорожденного происходит заселение организма микробной флорой (табл. 2.5).

*Таблица 2.5*

**Микробиологическая картина новорожденных, родившихся в тяжелой асфиксии**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возбудитель | Объект исследования | | | | |
| Нос | Зев | Кровь | Пупочная ранка | Трахея |
| S. еpidermidis | 7 | 12 | 6 | 14 | 4 |
| E. faecium | 3 | 6 | 2 | 5 | - |
| A. сalcoaceticum | 3 | 4 | - | - | 2 |
| P. аeruginosa | 4 | 6 | - | - | - |
| S. saprophylicum | 3 | 2 | - | 5 | - |
| C. diversus | 2 | - | - | - | - |
| K. pneumoniae | 3 | - | - | - | 3 |
| Enterococcus | - | - | - | 3 | 4 |
| Str. spp | - | 2 | - | - | 2 |
| Cand. pseudorf. | - | 2 | - | - | - |

Как видно из таблицы 2.5, наибольшему обсеменению, преимущественно S. epidermidis, подверглись слизистые верхних дыхательных путей (нос, зев) и остаток пуповины, в меньшей мере – трахея. Бактериологическое исследование слизи из носа, зева, трахеи и определение резистентности микробной флоры к антибиотикам проводилось согласно Приказа МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Уніфіковані мікробіологічні методи дослідження, що застосовуються в клініко-діагностичних лабораторіях лікувальних профзакладів».

Анализ гемограммы наблюдаемых больных показал, что у большинства детей при поступлении не отмечалось признаков анемии: количество эритроцитов на уровне 5,5×1012/л, гемоглобина – 188 г/л, Нt – 54 %. Содержание тромбоцитов 172×109/л свидетельствовало о наличии тромбоцитопении.

Снижение уровня тромбоцитов ниже 39×109/л было у 4 детей, что в совокупности с клиническими проявлениями в виде кровоточивости из мест инъекций и слизистых расценивалось как ДВС-синдром.

У большинства больных уровень лейкоцитов находился в пределах 18×109/л, СОЭ не превышала 5 мм/час, среднее ее значение составило 3,75 мм/час.

Кроме того, рассчитывался лейкоцитарный индекс интоксикации, отражающий интенсивность иммунной реакции на антигенную инвазию.

Лейкоцитарный индекс интоксикации у всех больных на всем протяжении наблюдений оставался ниже 1, что свидетельствовало об отсутствии бактериальной агрессии в патогенезе заболевания.

Период ранней адаптации осложнялся постгипоксической энцефалопатией, что усугубляло нарушения гомеостаза, способствовало сохранению и нарастанию метаболических и дыхательных расстройств.

Терапия дыхательной недостаточности начиналась с восстановления свободной проходимости дыхательных путей (интубация, санация трахеобронхиального дерева), обеспечения ИВЛ респираторами Leoni-2. Протезирование функции внешнего дыхания предусматривало поддержание насыщения крови кислородом (SatO2) в пределах 90 – 91 %, РО2 30 – 45 мм рт. ст., РСО2 45 – 50 мм рт. ст., рH 7,25 – 7,3 с дыхательным объемом 6 – 8 мл/кг путем коррекции PIP (positive inspiratory presser), PEEP (positive expiratory presser), FiO2 (концентрация кислорода), Tin (time inspiratory), ЧД (общая и аппаратная частота дыханий).

Параметры ИВЛ в режиме Synchronized Intermittent Pressure Positive Ventilation (SIPPV) в первые сутки жизни были такими: PIP 28 – 26 см вод. ст.; PEEP 5 – 6 см вод. ст.; FiO2 50 – 60 %; Tin 0,38 – 0,4 с; ЧДапп. 50 в мин.

В связи с расстройствами гемодинамики, сопровождающимися развитием метаболического ацидоза, большое значение уделяли своевременной инфузионной терапии.

Последняя преследовала цель поддержания эффективного кровотока, коррекции кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, дезинтоксикацию.

В качестве венозного доступа использовали преимущественно катетеризацию периферических вен, и только у 8 больных была произведена катетеризация подключичной вены.

В состав инфузионных сред входили растворы кристаллоидов глюкозы 5 и 10 %, хлорида натрия 0,9 %, из расчета 80 – 100 мл/кг в сутки.

Инфузия осуществлялась при помощи шприцевых дозаторов ЮСП-100 «UTAS» (Украина).

При выраженной сердечной недостаточности использовали кардиотонический эффект дофамина, который применяли в дозе 5 – 10 мкг/кг/мин.

Необходимая доза препарата подбиралась индивидуально для каждого больного. При отмене дофамина соблюдался принцип постепенности.

Антибактериальная терапия включала комбинацию антибиотиков широкого спектра действия: цефалоспоринов и аминогликозидов.

Препараты вводили внутривенно, разделив суточную дозу на два – три введения. С третьих суток жизни начинали применение противогрибковых препаратов.

Лечение ДВС-синдрома начинали с применения гепарина, начальная доза которого составила 200 – 300 ЕД/кг в сутки, предусматривая четырехкратное внутривенное введение.

При необходимости доза гепарина постепенно повышалась и доводилась до 500 ЕД/кг. При необходимости восполнения плазменных факторов применялась свежезамороженная плазма в дозе 0,5 мл.

Таким образом, для решения поставленных задач проводилось наблюдение и обследование одного из самых тяжелых контингентов больных, а именно новорожденных, перенесших острую интранатальную асфиксию, повлекшую за собой развитие тяжелой дыхательной недостаточности и повреждение центральной нервной системы.

Особенностью патологического состояния у всех новорожденных было отсутствие клинических очагов воспаления.

**2.2. Характеристика функциональных и лабораторных методов исследований**

С момента поступления все дети находились в открытых реанимационных системах Lifetherm 2001 (Германия), обеспечивающих поддержание температуры тела.

Состояние больных контролировалось при помощи мониторов реанимационных «Pasport-2» (Нидерланды).

Используемая нами карта реанимации и интенсивной терапии предусматривала почасовое отражение динамики следующих показателей: кожная температура, насыщение крови кислородом, частота дыхания, частота сердечных сокращений, артериальное давление, диурез.

Особое значение в контроле над потерей жидкости и проведением инфузионной терапии приобретает динамика массы тела ребенка, которая измерялась каждые шесть часов на фоне подсчета шестичасового баланса жидкости, для чего проводилась катетеризация мочевого пузыря одноразовыми катетерами.

У всех больных с целью выявления характера и обширности поражения головного мозга использовали нейросонографическое исследование при помощи аппаратов MYLAB-25Gold (MedPriBor GmbH, Италия) и HD-7 (PHILIPS, США) в первые, пятые и седьмые сутки.

С диагностической целью всем детям проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки аппаратом «Рентген-40» (Россия), исследование клинического анализа крови, мочи, исследовались показатели кислотно-щелочного состояния.

Все новорожденные, поступая в отделение реанимации, подвергались тщательному бактериологическому исследованию.

Предметом изучения служили посевы из верхних дыхательных путей, трахеи, интубационной трубки, пупочного остатка, крови.

Повторные посевы проводились каждые 3 – 4 дня и являлись основой для коррекции антибактериальной тактики.

Все биохимические исследования в нашей работе проводились в одно и то же время на первые, третьи, пятые и седьмые сутки.

Подавляющее большинство токсических субстанций в виде облигатных и факультативных токсинов образуется в результате повышенного катаболизма белков, которые являются поставщиком токсинов на всех уровнях катаболической цепочки.

На самом верхнем уровне это денатурированные белки, на среднем уровне это пул «молекул средней массы», на нижнем уровне – креатинин и мочевина, один из которых происходит из мышечных белков, а другая (мочевина) является продуктом дезактивации аммиака.

Из этой схемы становится понятен выбор лабораторных критериев тяжести интоксикации: концентрация среднемолекулярных пептидов, уровень креатинина, мочевины и цистатина С в крови.

Уровень средних молекул в сыворотке крови больных определяли по методике Badd A. и Seribner B. (1975) с использованием трихлоруксусной кислоты.

Количество мочевины определяли по Бертло, креатинина – по методу Яффе, цистатин С – иммуноферментным методом на анализаторе «Labline-90» (Австрия) с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «ELISA» (США).

Поскольку цитокины являются неотъемлемой частью любого воспаления, а повышение их уровня в системном кровотоке характеризует выраженность воспалительного процесса, мы исследовали как провоспалительные цитокины (интерлейкин-1β, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α), так и противовоспалительные (интерлейкин-4) иммуноферментным методом на анализаторе «Labline-90» (Австрия) с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «Вектор БЕСТ» (Россия).

Согласно инструкции в каждую лунку специального планшета, который входит в состав набора, добавляли по 100 мкл раствора для разведения проб и по 100 мкл калибровочных растворов, стандартов и опытных образцов. Планшет инкубировали 2 часа при tº 37 ºC для интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) или 2 часа при tº 18 – 25 ºC для интерлейкина-4 (ИЛ-4) на шейкере.

После этого лунки промывали 5 раз буфером для промывания, а потом в каждую лунку добавляли по 100 мкл соответствующего коньюгата и инкубировали 1 час при tº 37 ºC для ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α или 30 мин. при tº18 – 25 ºC для ИЛ-4 на шейкере.

Потом лунки промывали 5 раз буфером для промывания и в каждую лунку добавляли по 100 мкл коньюгата № 2 для ИЛ-1β, ФНО-α или субстратного раствора тетраметибензидина для ИЛ-4 и ИЛ-6.

Планшет инкубировали 30 мин. при tº 37 ºC (2 часа при tº18 – 25 ºC для ИЛ-4) на шейкере. После этого лунки промывали 5 раз буфером для промывания, добавляли по 100 мкл субстратного раствора тетраметибензидина и оставляли на 30 мин. в темноте при комнатной температуре. Реакцию останавливали, добавляя в каждую лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 5 мин. измеряли оптическую плотность проб при длине волны 450 нм (референс-фильтр 630 нм). Количество интерлейкинов или ФНО-α рассчитывали по калибровочному графику, который строили параллельно с пробами, используя прилагаемые к набору калибровочные растворы. Содержание ИЛ и ФНО-α определяли в пикограммах на миллилитр сыворотки (пг/мл).

Содержание суммарных метаболитов оксида азота определяли по методу L. C. Green с соавт. в модификации В. О. Метельськой и Н.Г. Гумановой. Сыворотку крови разводили 96 % этиловым спиртом в соотношении 1 : 2, тщательно перемешивали и центрифугировали 15 мин. при 2000 об./мин. К 0,5 мл центрифугата добавляли 0,5 мл 0,025 % раствора реактива Гриссa в 15 % уксусной кислоте и 0,5 мл 0,8 % раствора хлористого ванадия.

Пробы инкубировали 30 мин. при 37 ºС и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 540 нм против дистиллированной воды.

Количество суммарных метаболитов оксида азота рассчитывали по калибровочному графику, который строили параллельно с пробами, используя раствор NaNO2. Содержание суммарных метаболитов определяли в мкмолях в миллилитре сыворотки (мкмоль/мл).

Содержание нитритов определяли по методу Т. В. Звягиной в модификации В. О. Метельской и Н. Г. Гумановой. Сыворотку крови разводили 96 % этиловым спиртом в соотношении 1: 2, тщательно перемешивали и центрифугировали 15 мин. при 2000 об./мин. К 0,5 мл центрифугата добавляли 0,5 мл 0,025 % раствора реактива Гриссa в 15 % уксусной кислоте.

Пробы инкубировали 30 мин. при 37 ºС и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 540 нм против дистиллированной воды.

Количество нитритов рассчитывали по калибровочному графику, который строили параллельно с пробами, используя раствор NaNO2. Содержание нитритов определяли в мкмолях в миллилитре сыворотки (мкмоль/мл).

Содержание нитратов рассчитывали по разнице показателей суммарных метаболитов и нитритов.

Биохимические исследования проводились экспресс-лабораторией отделения анестезиологии и интенсивной терапии КУЗО ОДКБ № 1 (зав. отделением С.И. Бевз) и центральной научно-исследовательской лабораторией Харьковского национального медицинского университета (зав. лабораторией Т. А. Иваненко).

Кроме того, в работе использованы протоколы патологоанатомического вскрытия и результаты гистологического изучения органов (зав. патологоанотомическим отделением А. В. Постников).

**2.3. Методы анализов клинических наблюдений**

Для статистической обработки данных использовался пакет программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 6.0.

На первом этапе расчета были получены дискриптивные (описательные) статистики для показателей, измеряемых в количественной шкале. Такими характеристиками являются: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха выборки.

Распределение всех анализируемых количественных показателей достоверно отличались от нормального (критерий Колмогорова−Смирнова), поэтому в тексте дальнейшего изложения для их характеристики преимущественно использовались медиана (50-й процентиль) и 25 и 75-й процентили (верхний и нижний квартили).

Для определения различий между группами применялись методы непараметрической статистики, так как если распределение далеко от нормального, то критерии, основанные на оценках среднего и дисперсии (параметрические критерии), дадут неверные результаты.

Так, для связанных выборок (динамика лечения) использовались критерий знаков и критерий Вилкоксона; для несвязанных выборок (разбиение на подгруппы по признаку) − критерии Колмогорова−Смирнова и Манна−Уитни.

Для исследования влияния независимой переменной на зависимую применялись непараметрические аналоги дисперсионного анализа − критерий Краскела−Уоллиса и медианный тест.

**РАЗДЕЛ 3**

**БИОХИМИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ**

**АСФИКСИЮ ПРИ РОЖДЕНИИ**

В начале нашего исследования мы стремились дать ответ на вопрос: есть ли проявления СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении?

Для этого мы провели сравнительную оценку показателей функциональной активности эндотелия, а также системного воспаления на первые и третьи сутки жизни у 50 новорожденных: из которых 34 больных детей – основная группа и 16 условно здоровых детей – контрольная группа (табл. 3.6).

*Таблица 3.6*

**Сравнительная оценка показателей СВО у новорожденных детей на первые сутки жизни (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели, ед. изм. | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| ИЛ-4,  пг/мл | Контрольная | 23,77 | 21,10 | 13,78 | 47,2 | 15,41 | 27,96 | 9,832 |
| Основная | 20,67 | 18,87 | 14,24 | 30,96 | 17,3 | 24,31 | 4,471 |
| ИЛ-6,  пг/мл | Контрольная | 130,60 | 119,36 | 74,96 | 223,21 | 87,79 | 155,9 | 55,689 |
| Основная | 141,96 | 140,43 | 69,35 | 201,11 | 125,79 | 170,80 | 36,934 |
| ИЛ-1β,  пг/мл | Контрольная | 17,29 | 15,38 | 10,26 | 43,18 | 13,03 | 17,95 | 8,632 |
| Основная | 19,75 | 21,38 | 9,33 | 27,38 | 14,87 | 24,41 | 6,454 |
| ФНО-α, пг/мл | Контрольная | 42,65 | 34,93 | 26,54 | 129,56 | 31,41 | 42,73 | 24,217 |
| Основная | 53,70 | 48,19 | 31,22 | 82,15 | 44,19 | 65,75 | 16,377 |

Продолжение таблицы 3.6

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тромбо-циты, ×109/л | Контрольная | 198,45 | 181,0 | 76,0 | 501,0 | 135,0 | 202,0 | 110,534 |
| Основная | 183,92 | 177,0 | 34,0 | 460,0 | 120,0 | 218,0 | 86,684 |
| Нитриты,  мкмоль/мл | Контрольная | 51,52 | 51,40 | 37,22 | 74,02 | 46,07 | 54,44 | 10,176 |
| Основная | 49,56 | 48,04 | 35,93 | 75,08 | 41,53 | 53,17 | 12,291 |

Как видно из таблицы 3.6, на первые сутки жизни уровни противовоспалительного цитокина ИЛ-4 не отличались в обеих группах, при этом в контрольной группе он равен 21,10 (пг/мл),а в основной 18,87 (пг/мл). Уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6 на первые сутки также не отличались в обеих группах.

В контрольной группе уровень ИЛ-6 равен 119,36 пг/мл, в основной 140,43 пг/мл.

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1β в контрольной группе на первые сутки жизни равен 15,38 (пг/мл), а в основной 21,38 (пг/мл), при этом уровень ИЛ-1β в основной группе достоверно выше (р ≤ 0,05), чем в контрольной.

Уровень провоспалительного цитокина ФНО-α на первые сутки жизни в контрольной группе равен 34,93 (пг/мл), в основной 48,19 (пг/мл).

В основной группе уровень ФНО-α достоверно выше чем в контрольной группе.

Количество тромбоцитов на первые сутки жизни в контрольной группе ровно 181,0×109/л, а в основной группе 177,0×109/л, что соответствует возрастной норме.

Уровни нитритов в контрольной и основной группах не отличаются и равны 51,40 и 48,04 (мкмоль/мл).

*Таблица 3.7*

**Сравнительная оценка показателей интоксикации у новорожденных детей на первые сутки жизни (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели, ед. изм. | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| СМ,  у.е. | Контрольная | 4,088 | 3,75 | 1,49 | 7,6 | 1,8 | 6,03 | 2,233 |
| Основная | 4,009 | 4,04 | 2,08 | 6,37 | 2,5 | 5,24 | 4,009 |
| Цистатин С, нг/мл | Контрольная | 2278,2 | 2295,6 | 1793,500 | 2603,00 | 2102,70 | 2426,50 | 229,61 |
| Основная | 1757,7 | 1789,1 | 1257,300 | 2334,40 | 1457,55 | 1988,30 | 370,181 |

Как видно из таблицы 3.7, уровень СМ повышен в обеих группах: в контрольной группе на 1-е сутки жизни равен 3,75 у.е., а в основной группе 4,04 у.е..

На третьи сутки жизни показатели воспаления и функциональной активности эндотелия несколько изменились.

Результаты представлены в таблице 3.6.

*Таблица 3.8*

**Сравнительная оценка показателей СВО у новорожденных детей на третьи сутки жизни (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели, ед. изм. | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| ИЛ-4,  пг/мл | Контрольная | 20,11 | 18,73 | 9,62 | 32,07 | 16,71 | 22,90 | 5,886 |
| Основная | 27,10 | 23,94 | 13,05 | 43,94 | 18,23 | 35,16 | 10,029 |
| ИЛ-6,  пг/мл | Контрольная | 131,21 | 104,85 | 71,81 | 224,75 | 91,22 | 158,46 | 54,748 |
| Основная | 136,29 | 128,09 | 28,58 | 217,43 | 91,69 | 204,47 | 54,879 |
| ИЛ-1β,  пг/мл | Контрольная | 17,34 | 16,51 | 9,23 | 32,41 | 14,15 | 17,95 | 5,527 |
| Основная | 18,59 | 16,36 | 9,54 | 70,87 | 12,31 | 20,92 | 10,508 |
| ФНО-α, пг/мл | Контрольная | 43,76 | 42,15 | 25,76 | 77,85 | 39,02 | 45,66 | 11,536 |
| Основная | 51,09 | 44,98 | 28,10 | 94,44 | 40,78 | 59,12 | 19,582 |

*Продолжение таблицы 3.8*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тромбо-циты, ×109/л | Контрольная | 197,70 | 199,70 | 74,60 | 308,40 | 136,80 | 248,30 | 68,100 |
| Основная | 148,07 | 126,50 | 34,00 | 350,00 | 86,00 | 215,00 | 82,718 |
| Нитриты,  мкмоль/мл | Контрольная | 55,43 | 56,23 | 41,23 | 78,93 | 47,1 | 58,44 | 10,462 |
| Основная | 45,66 | 44,73 | 31,37 | 64,95 | 37,43 | 51,64 | 8,500 |

Для оценки функциональной активности эндотелия мы использовали значения нитритов, поскольку наши данные свидетельствуют об отсутствии каких бы то ни было изменений со стороны нитратов.

Для наглядности полученных результатов проведено сравнение исследуемых показателей в основной группе и группе контроля.

Разница представлена в процентном отношении (таблица 3.7).

*Таблица 3.9*

**Сравнение показателей воспаления и функциональной активности эндотелия основной группы и группы контроля (% разница по отношению к группе контроля) на 3 сутки**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели  ед. изм. | Группы больных | | Разница, % |
| Контрольная | Основная |
| ИЛ-4, пг/мл | 18,73 | 23,94 | + 28 |
| Тромбоциты, ×109/л | 199,70 | 126,50 | -37 |
| Нитриты, мкмоль/мл | 56,23 | 44,73 | -20 |
| СМ, у.е. | 2,83 | 3,40 | +20 |
| Цистатин С нг/мл | 1993,2 | 2073,6 | +4 |

Как видно из таблицы 3.6, на третьи сутки жизни в основной группе уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 равен 23,94 (пг/мл), что на 28% выше, чем в контрольной группе 18,73 (пг/мл), а также отмечается выраженная тромбоцитопения 126,50×109/л, количество тромбоцитов ниже на 37% чем в контрольной группе 199,70×109/л.

Уровень нитритов в основной группе 44,73 (мкмоль/мл), что на 20% ниже, чем в контрольной 56,23(мкмоль/мл).

Повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 свидетельствует о его усиленной выработке в ответ на воспаление, следствием которого является нарушение функциональной активности эндотелия в виде уменьшения образования оксида азота и тромбоцитопении.

Имеются ли проявления интоксикации у детей, перенесших тяжелую асфиксию при рождении – еще один вопрос, на который мы хотели бы получить ответ.

Для этого мы провели сравнительную оценку количественного показателя интоксикации уровня СМ и цистатина С (табл. 3.10).

*Таблица 3.10*

**Сравнительная оценка показателей интоксикации у новорожденных детей на третьи сутки жизни (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели, ед. изм. | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| СМ,  у.е. | Контрольная | 2,90 | 2,83 | 1,29 | 5,82 | 1,70 | 3,26 | 1,362 |
| Основная | 3,51 | 3,40 | 1,70 | 5,14 | 2,84 | 4,31 | 0,942 |
| Цистатин С, нг/мл | Контрольная | 1960,91 | 1993,20 | 1140,10 | 2420,70 | 1871,00 | 2212,30 | 325,624 |
| Основная | 1936,63 | 2073,60 | 1060,50 | 2459,50 | 1480,30 | 2279,20 | 433,121 |

- нормальное значение уровня цистатина С в сыворотке крови 1043,1±107,5 нг/мл.

- нормальные значения уровней СМ в сыворотке крови 2,60 – 2,80 у.е.

Как видно из таблицы 3.7, уровень СМ у условно здоровых детей находился в пределах возрастной нормы 2,83 у.е., в то время как у больных новорожденных уровень СМ был выше на 20% и равнялся 3,4 у.е.

Повышение цистатина С у всех детей свидетельствовало об увеличенной нагрузке на выделительную функцию почек.

Таким образом, совокупность результатов биохимических исследований в виде повышения уровня цитокинов ИЛ-4 на 28%, уменьшения образования оксида азота на 28%, снижения содержания тромбоцитов на 37% и повышения уровней СМ на 20%, что является, с нашей точки зрения, начальным этапом СВО.

Одной из задач нашего исследования являлось изучение биохимической картины СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, в связи с чем были проанализированы результаты биохимических исследований у 34 новорожденных основной группы на протяжении семи суток жизни.

Динамика показателей воспаления представлены в таблице 3.11.

*Таблица 3.11*

**Динамика показателей воспаления в основной группе (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели, ед. изм. | Сутки | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| ИЛ-4,  пг/мл | 3 | 27,10 | 23,94 | 13,05 | 43,94 | 18,23 | 35,16 | 10,029 |
| 5 | 26,88 | 22,62 | 16,54 | 39,16 | 20,82 | 36,23 | 8,629 |
| 7 | 25,16 | 23,49 | 13,84 | 37,47 | 17,64 | 33,84 | 9,227 |
| ИЛ-6,  пг/м | 3 | 136,29 | 128,09 | 28,58 | 217,43 | 91,69 | 204,47 | 54,879 |
| 5 | 149,46 | 120,77 | 75,90 | 222,47 | 91,62 | 209,64 | 62,061 |
| 7 | 107,52 | 103,78 | 78,59 | 157,72 | 88,86 | 119,30 | 25,454 |

*Продолжение таблицы 3.11*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ИЛ-1β,  пг/мл | 3 | 18,59 | 16,36 | 9,54 | 70,87 | 12,31 | 20,92 | 10,508 |
| 5 | 19,71 | 18,26 | 10,46 | 37,13 | 10,77 | 29,64 | 10,180 |
| 7 | 15,81 | 16,67 | 11,08 | 18,87 | 13,85 | 17,75 | 2,7139 |
| ФНО-α, пг/мл | 3 | 51,09 | 44,98 | 28,10 | 94,44 | 40,78 | 59,12 | 19,582 |
| 5 | 48,42 | 45,27 | 33,56 | 73,17 | 38,63 | 56,39 | 13,070 |
| 7 | 48,34 | 48,39 | 35,32 | 65,95 | 36,88 | 57,47 | 12,039 |

Данные, представленные в таблице 3.11 свидетельствуют о стойком сохранении нарушений показателей цитокинового обмена ( ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α) в течении семи суток.

Относительная стабильность данных показателей не отображает направленность воспалительного процесса , так как в основную группу входят выжившие и больные с летальным исходом.

Показатели функциональной активности эндотелия и интоксикации в основной группы представлены в таблице 3.12.

*Таблица 3.12*

**Динамика показателей функциональной активности эндотелия и интоксикации в основной группе (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели, ед. изм. | Сутки | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| Нитриты, мкмоль/мл | 3 | 45,66 | 44,73 | 31,37 | 64,95 | 37,43 | 51,64 | 8,500 |
| 5 | 45,65 | 42,51 | 33,46 | 67,58 | 40,52 | 50,18 | 10,123 |
| 7 | 55,85 | 50,80 | 46,82 | 98,61 | 46,82 | 59,19 | 14,463 |
| Тромбоциты, × 109/л | 3 | 148,07 | 126,50 | 34,00 | 350,00 | 86,00 | 215,00 | 82,719 |
| 5 | 166,66 | 166,00 | 118,00 | 218,00 | 162,00 | 170,00 | 31,747 |
| 7 | 169,60 | 156,50 | 76,00 | 501,00 | 127,00 | 200,00 | 93,425 |

*Продолжение таблицы 3.12*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| СМ,  у.е. | 3 | 3,51 | 3,40 | 1,70 | 5,14 | 2,84 | 4,31 | 0,942 |
| 5 | 3,40 | 3,44 | 1,19 | 6,20 | 2,28 | 3,86 | 1,393 |
| 7 | 4,54 | 5,03 | 2,06 | 5,63 | 3,61 | 5,63 | 1,114 |

Данные представленные в таблице 3.9 свидетельствуют о сохранении тромбоцитопении, умеренно сниженном уровне нитритов и нарастании уровня СМ в основной группе к седьмым суткам заболевания.

Таким образом, биохимическая картина СВО в этой группе больных создает впечатление вялотекущего, бесцветного процесса, не отражающего исход заболевания, однако ведь в этой группе были и больные, которые умерли, поэтому справедливо предположить, что биохимическая картина СВО у них иная.

В связи с этим нами проанализированы результаты биохимических исследований показателей воспаления у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении в группе больных, которые выжили – 26 новорожденных (I группа), и в группе больных с летальным исходом – 8 новорожденных (II группа).

Результаты исследования представлены в таблице 3.13.

Как следует из таблицы 3.13, биохимическая картина СВО у больных I группы характеризуется стабильностью показателей ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α , однако отмечается повышение уровня ИЛ-4 на 32%к 7-м суткам жизни, т.е. течение СВО у них определяется активностью противовоспалительного цитокина ИЛ-4.

Иная картина отмечается у больных II группы.

В таблицах: 3.12; 3.13; 3,14 представлено сравнение показателей воспаления в группах выздоровевших новорожденных и больных с летальным исходом заболевания.

*Таблица 3.13*

**Результаты динамического исследования показателей системного воспалительного ответа в исследуемых группах (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показа-тели,  ед. изм. | Сутки | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| ИЛ-4,  пг/мл | 3 | І | 24,73 | 22,89 | 13,05 | 42,25 | 17,16 | 29,25 | 9,056 |
| ІІ | 29,76 | 28,40 | 18,23 | 43,94 | 19,97 | 39,55 | 10,681 |
| 5 | І | 27,90 | 26,92 | 16,54 | 39,16 | 21,60 | 36,23 | 8,986 |
| ІІ | 20,82 | 20,82 | 20,82 | 20,82 | 20,82 | 20,82 | 0 |
| 7 | І | 28,36 | 30,32 | 18,06 | 37,47 | 18,85 | 35,16 | 8,283 |
| ІІ | 15,53 | 15,53 | 13,84 | 17,22 | 13,84 | 17,22 | 1,806 |
| ИЛ-6,  пг/мл | 3 | І | 116,08 | 116,47 | 28,58 | 204,47 | 91,69 | 138,64 | 38,494 |
| ІІ | 159,01 | 171,85 | 74,90 | 217,43 | 101,49 | 216,52 | 62,499 |
| 5 | І | 139,43 | 118,89 | 75,90 | 222,47 | 91,62 | 208,83 | 61,456 |
| ІІ | 209,64 | 209,64 | 209,64 | 209,64 | 209,64 | 209,64 | 0 |
| 7 | І | 110,86 | 112,98 | 78,59 | 157,72 | 81,34 | 121,58 | 29,206 |
| ІІ | 97,50 | 97,50 | 96,39 | 98,61 | 96,39 | 98,61 | 1,186 |
| ИЛ-1β,  пг/мл | 3 | І | 19,68 | 17,08 | 9,54 | 70,87 | 12,31 | 20,92 | 13,537 |
| ІІ | 17,36 | 15,49 | 12,00 | 26,46 | 13,23 | 21,49 | 6,342 |
| 5 | І | 18,05 | 15,38 | 10,46 | 37,13 | 10,77 | 19,18 | 10,066 |
| ІІ | 29,64 | 29,64 | 29,64 | 29,64 | 29,64 | 29,64 | 0 |
| 7 | І | 16,75 | 16,87 | 12,82 | 18,87 | 16,62 | 18,46 | 2,142 |
| ІІ | 12,97 | 12,97 | 11,08 | 14,87 | 11,08 | 14,87 | 2,025 |

*Продолжение табл. 3.13*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| ФНО-α, пг/мл | 3 | І | 48,76 | 44,98 | 28,10 | 76,88 | 40,78 | 59,12 | 12,860 |
| ІІ | 53,71 | 45,76 | 28,88 | 94,44 | 36,39 | 71,03 | 28,336 |
| 5 | І | 50,05 | 46,73 | 33,56 | 73,17 | 43,71 | 56,39 | 13,513 |
| ІІ | 38,63 | 38,63 | 38,63 | 38,63 | 38,63 | 38,63 | 0 |
| 7 | І | 52,16 | 55,51 | 35,32 | 65,95 | 41,37 | 59,32 | 11,523 |
| ІІ | 36,87 | 36,87 | 36,68 | 37,07 | 36,68 | 37,07 | 0,208 |

Иная картина отмечается у больных II группы.

В таблицах: 3.12; 3.13; 3,14 представлено сравнение показателей воспаления в группах выздоровевших новорожденных и больных с летальным исходом заболевания.

*Таблица 3.14*

**Сравнение показателей воспаления у выздоровевших новорожденных и больных с больных с летальным исходом заболевания (% разница по отношению к группе выздоровевших новорожденных) на 3 сутки**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели  ед. изм. | Группы больных | | Разница, % |
| І | ІІ |
| ИЛ-4, пг/мл | 22,89 | 28,40 | +24 |
| ИЛ-6, пг/мл | 116,47 | 171,85 | +48 |

На 3-и сутки жизни по сравнению с группой I отмечаются более высокие исходные уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 выше на 24% и 48% соответственно. К 5-м суткам жизни уровни ИЛ-1β и ИЛ-6 значительно выше в группе больных с летальным исходом на 93% и 76% соответственно, тогда как уровни ИЛ-4 и ФНО-α были ниже на 23% и 17% соответственно.

*Таблица 3.15*

**Сравнение показателей воспаления у выздоровевших новорожденных и больных с летальным исходом заболевания (% разница по отношению к группе выздоровевших новорожденных) на 5 сутки**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели  ед. изм. | Группы больных | | Разница, % |
| І | ІІ |
| ИЛ-4, пг/мл | 26,92 | 20,82 | -23 |
| ИЛ-6, пг/мл | 118,89 | 209,64 | +76 |
| ИЛ-1β, пг/мл | 15,38 | 29,64 | +93 |
| ФНО-α, пг/мл | 46,73 | 38,63 | -17 |

*Таблица 3.16*

**Сравнение показателей воспаления у выздоровевших новорожденных и больных с летальным исходом заболевания (% разница по отношению к группе выздоровевших новорожденных) на 7 сутки**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели  ед. изм. | Группы больных | | Разница, % |
| І | ІІ |
| ИЛ-4, пг/мл | 30,32 | 15,53 | -49 |
| ИЛ-6, пг/мл | 112,98 | 97,50 | -14 |
| ИЛ-1β, пг/мл | 16,87 | 12,97 | -23 |
| ФНО-α, пг/мл | 55,51 | 36,87 | -34 |

На 7-е сутки жизни в группе больных с летальным исходом заболевания все исследуемые нами цитокины в той или иной степени были ниже чем у выздоровевших новорожденных. Т.е. биохимическая картина системного воспалительного ответа у новорожденных с летальным исходом заболевания характеризуется истощением цитокиновой системы.

Изучение возможности прогнозирования течения и исхода заболевания предусматривало проведение анализа динамики исследуемых показателей в обеих группах.

Динамика показателей воспаления в группах больных новорожденных представлена в таблицах: 3.17, 3.18, 3,19.

*Таблица 3.17*

**Динамика показателей воспаления у выздоровевших новорожденных и больных с летальным исходом заболевания в течении 3-5 суток (% по отношению к 3 суткам)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели  ед. изм. | Группы больных | сутки | | Разница, % |
| 3 | 5 |
| ИЛ-4, пг/мл | І | 22,89 | 26,92 | +18 |
| ИЛ-6, пг/мл | І | 116,47 | 118,89 | +2 |
| ИЛ-4, пг/мл | ІІ | 28,40 | 20,82 | -27 |
| ИЛ-6, пг/мл | ІІ | 171,85 | 209,64 | +22 |

В группе выздоровевших новорожденных уровень ИЛ-4 повышался на 18%, а уровень ИЛ-6 оставался стабильным в течении 3-5 суток жизни. Тогда как за тот же период у новорожденных с летальным исходом заболевания уровень ИЛ-4 снизился на 27%, а уровень ИЛ-6 напротив повысился на 22%.

*Таблица 3.18*

**Динамика показателей воспаления у выздоровевших новорожденных и больных с летальным исходом заболевания в течении 3-7 суток (% по отношению к 3 суткам)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели  ед. изм. | Группы больных | сутки | | Разница, % |
| 3 | 7 |
| ИЛ-4, пг/мл | І | 22,89 | 30,32 | +32 |
| ИЛ-6, пг/мл | І | 116,47 | 112,98 | -3 |
| ИЛ-4, пг/мл | ІІ | 28,40 | 15,53 | -45 |
| ИЛ-6, пг/мл | ІІ | 171,85 | 97,50 | -43 |

В целом за период с третьих по седьмые сутки жизни уровень ИЛ-4 в группе выздоровевших новорожденных вырос на 32%, а уровень ИЛ-6 оставался стабильным на протяжении всего исследования.

В группе новорожденных с летальным исходом заболевания за тот же период уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 снизились на 45% и 43% соответственно.

*Таблица 3.19*

**Динамика показателей воспаления у выздоровевших новорожденных в течении 5-7 суток (% по отношению к 5 суткам)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели  ед. изм | Группы больных | сутки | | Разница, % |
| 5 | 7 |
| ИЛ-1β, пг/мл | І | 15,38 | 16,87 | +10 |
| ФНО-α, пг/мл | І | 46,73 | 55,51 | +19 |
| ИЛ-1β, пг/мл | ІІ | 29,64 | 12,97 | -56 |
| ФНО-α, пг/мл | ІІ | 38,63 | 36,87 | -5 |

Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α в группе выздоровевших новорожденных умеренно, но повысились на 10% и на 19%, тогда как в группе новорожденных с летальным исходом уровень ИЛ-1β снизился на 56%, уровень ФНО-α существенно не изменился и оставался низким.

Полученные данные свидетельствуют о стабильности воспалительной реакции у выздоровевших новорожденных, за счет своевременного пропорционального усиления синтеза противовоспалительных цитокинов.

В случае если воспалительный процесс не стабилизируется к пятым суткам жизни, происходит истощение цитокиновой системы, что сопровождается летальным исходом заболевания.

Сравнительная характеристика показателей цитокинов, приведенных в таблице 3.11, свидетельствует о том, что уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 на 3-и сутки в

группе выздоровевших ниже, чем в группе больных с летальным исходом (р ≤ 0,05) (рис. 3.2, 3.3).

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 3.2. Динамика уровней ИЛ-4 в исследуемых группах. |
|  |
| Рис. 3.3. Динамика уровней ИЛ-6 в исследуемых группах. |

На 5-е сутки жизни уровни ИЛ-4 и ФНО-α у больных I группы достоверно выше (рис. 3.2, 3.5), а уровни ИЛ-6 и ИЛ-1β достоверно ниже, чем у больных II группы (р ≤ 0,05) (рис. 3.3, 3.4).

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 3.4. Динамика уровней ИЛ-1β в исследуемых группах. |
|  |
| Рис. 3.5. Динамика уровней ФНО-α в исследуемых группах. |

На 7-е сутки жизни у новорожденных II группы уровни показателей воспаления ИЛ-4, ИЛ-1β и ФНО-α достоверно ниже, чем в I группе (р ≤ 0,05) (рис. 3.2, 3.4, 3.5).

Уровень ИЛ-6 достоверно не отличается в обеих группах (рис. 3.3). Стабильность уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 свидетельствует об адекватности системного воспалительного ответа.

Такую стабильность, возможно, обеспечивает нарастающий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4, так как противовоспалительные цитокины угнетающе действуют на синтез провоспалительных.

В группе больных с летальным исходом уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 снижаются к 7-м суткам и становятся достоверно ниже, чем в группе выздоровевших. Это свидетельствует об истощении цитокиновой системы.

Важным звеном патогенеза СВО являются нарушения функциональной активности эндотелия, в связи с чем нами проведено динамическое исследование показателей на протяжении семи суток жизни (табл. 3.20) .

*Таблица 3.20*

**Результаты динамического исследования показателей активности эндотелия (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показа-тели,  ед. изм. | Сутки | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижн. кварт. | Верхн. кварт. | Станд. отклон. | Норма |
| Тромбо-циты,  ×109/л | 3 | І | 169,28 | 140,00 | 53,00 | 350,00 | 115,00 | 215,00 | 75,662 | 180 – 320 |
| ІІ | 111,75 | 81,50 | 34,00 | 250,00 | 55,00 | 168,50 | 84,929 | 180 – 320 |
| 7 | І | 222,50 | 190,50 | 135,00 | 501,00 | 156,50 | 225,00 | 117,989 | 180 – 320 |
| ІІ | 134,33 | 127,00 | 76,00 | 200,00 | 76,00 | 200,00 | 53,150 | 180 – 320 |
| Нитриты, мкмоль/мл | 3 | І | 48,54 | 48,84 | 31,37 | 64,95 | 43,42 | 53,44 | 9,173 | 30 – 50 |
| ІІ | 42,40 | 41,08 | 35,83 | 51,64 | 36,63 | 48,18 | 6,505 | 30 – 50 |
| 7 | І | 65,23 | 59,94 | 46,94 | 98,61 | 51,86 | 74,09 | 18,777 | 30 – 50 |
| ІІ | 48,81 | 48,81 | 46,82 | 50,80 | 46,82 | 50,80 | 2,127 | 30 – 50 |

Из таблицы 3.10 следует, что на 3-и сутки в I группе имеется тенденция к тромбоцитопении (140×109/л), тогда как во II группе наблюдается выраженная тромбоцитопения (81,5×109/л).

Уровень нитритов на третьи сутки у больных, которые выздоровели, достоверно выше (48,84 мкмоль/мл), чем у больных c летальным исходом (41,08 мкмоль/мл).

Данные показатели к 7-м суткам нарастают в I и II группах, при этом в I группе уровень тромбоцитов нормализуется, а во II группе сохраняется тромбоцитопения.

Уровень нитритов у выздоровевших детей остается выше, чем в группе больных с летальным исходом.

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение функциональной активности эндотелия у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, отмечается уже на третьи сутки заболевания в виде тромбоцитопении и снижения уровня метаболитов оксида азота.

Характерно, что сниженный уровень оксида азота и умеренная тромбоцитопения в группе новорожденных с летальным исходом сохраняются и на седьмые сутки заболевания, т. е. изменения в системе эндотелиоцитов у больных с летальным исходом заболевания более значительные, чем у выздоровевших новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

С целью выявления особенностей течения эндогенной интоксикации при СВО проанализирован уровень СМ и цистатин С (табл. 3.21).

Как видно из таблицы 3.11, уровень СМ в обеих исследуемых группах детей уже с 3-х суток жизни превышает нормальное его значение, прогрессивно повышаясь во II группе на 7-е сутки до 5,33 у.е., что, согласно рабочей классификации оценки эндогенной интоксикации, используемой нашей кафедрой, соответствует второй степени интоксикации, тогда как в группе выздоровевших детей тяжесть интоксикации соответствует первой степени.

*Таблица 3.21*

**Результаты динамического исследования показателей, характеризующих интоксикацию (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показа-тели,  ед. изм. | Сутки | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижн. кварт. | Верхн. кварт. | Станд. отклон. |
| СМ,  у.е. | 3 | І | 3,33 | 3,17 | 1,70 | 5,14 | 2,44 | 4,31 | 1,123 |
| ІІ | 3,71 | 3,85 | 2,84 | 4,44 | 3,10 | 4,32 | 0,662 |
| 5 | І | 3,38 | 3,07 | 1,19 | 6,20 | 2,11 | 4,67 | 1,868 |
| ІІ | 3,44 | 3,44 | 3,44 | 3,44 | 3,44 | 3,44 | 0 |
| 7 | І | 3,50 | 3,44 | 2,06 | 4,73 | 3,17 | 3,95 | 0,898 |
| ІІ | 5,33 | 5,33 | 5,03 | 5,63 | 5,03 | 5,63 | 0,320 |
| Цистатин С, нг/мл | 3 | І | 1826,86 | 1984,45 | 1060,50 | 2459,50 | 1480,30 | 2194,80 | 417,385 |
| ІІ | 2137,88 | 2305,85 | 1480,30 | 2459,50 | 1879,70 | 2396,00 | 444,859 |
| 5 | І | 1955,35 | 1844,80 | 1761,50 | 2328,60 | 1786,70 | 2165,70 | 234,109 |
| ІІ | 1787,60 | 1787,60 | 1787,60 | 1787,60 | 1787,60 | 1787,60 | 0 |
| 7 | І | 1856,49 | 1865,70 | 1446,40 | 2222,90 | 1742,10 | 1996,10 | 265,718 |
| ІІ | 2027,10 | 2027,10 | 1944,70 | 2109,50 | 1944,70 | 2109,50 | 116,531 |

Таким образом, на основании представленных в таблицах 3.6, 3.9, 3.11 данных, удалось выявить биохимическую картину СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию.

Так у выздоровевших новорожденных начало СВО обусловлено активацией противовоспалительного цитокина ИЛ-4 на протяжении семи суток наблюдения, а имеющиеся нарушения функциональной активности эндотелия с третьих суток жизни нормализуются к седьмым суткам наблюдения.

У больных с летальным исходом начало системного воспалительного ответа характеризуется активацией как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов на третьи сутки жизни и резким угнетением синтеза всех исследуемых нами цитокинов на седьмые сутки жизни, т.е. сохраняются нарушения функциональной активности эндотелия на фоне истощения цитокиновой системы и нарастания эндогенной интоксикации.

Следует отметить, что отсутствие клинических симптомов, которые составляют базис синдрома системного воспалительного ответа, позволяет констатировать у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, наличие системного воспалительного ответа без развития соответствующего синдрома.

Для выявления зависимости между дыхательными расстройствами, нарушениями цитокиновой и эндотелиальной систем мы сопоставили их показатели.

Протезирование функции внешнего дыхания предусматривало поддержание насыщения крови кислородом (SatO2) в пределах 90 – 91 %, РО2 30 – 45 мм рт. ст., РСО2 45 – 50 мм рт. ст., рH 7,25 – 7,3 дыхательным объемом 6 – 8 мл/кг путем коррекции PIP, PEEP, FiO2, Tin, ЧД. Данные параметров ИВЛ (аппарат Leoni-2) в режиме SIPPV представлены в таблице 3.12.

*Таблица 3.22*

**Динамика параметров ИВЛ у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группы больных | Параметры,  ед. изм. | 1-е сутки | 3-и сутки | 5-е сутки | 7-е сутки |
| I | PIP, см вод. ст. | 28 – 26 | 22 – 25 | 18 – 22 | 15 – 18 |
| PEEP, см вод. ст. | 5 – 6 | 4 – 5 | 4 | 4 |
| FiO2, % | 50 | 40 | 30 | 30 |
| Tin, с | 0,38 | 0,38 | 0,4 | 0,41 |
| ЧДапп. в мин. | 50 | 45 | 40 | 35 |
| ЧДобщ. в мин. | 50 | 50 | 48 | 46 |

*Продолжение таблицы 3.22*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| II | PIP, см вод. ст. | 28 – 26 | 30 – 27 | 28 – 30 | 28 – 31 |
| PEEP, см вод. ст. | 5 – 6 | 5 – 6 | 6 | 6 – 7 |
| FiO2, % | 50 | 60 – 65 | 65 – 70 | 70 |
| Tin, с | 0,38 | 0,37 | 0,37 | 0,36 |
| ЧДапп. в мин. | 50 | 55 | 55 | 56 |
| ЧДобщ. в мин. | 50 | 55 | 55 | 56 |

Из данных таблицы 3.22 видно, что в первые сутки заболевания параметры искусственной вентиляции в обеих группах одинаково жесткие.

На третьи сутки в I группе больных отмечалось умеренное снижение PIP, PEEP, FiО2, при этом у больных появились единичные попытки дыхания, тогда как во II группе попыток самостоятельного дыхания по-прежнему не было, а параметры ИВЛ становились еще жестче.

На пятые сутки заболевания в группе выздоровевших новорожденных отмечается еще более значительное смягчение параметров ИВЛ: снижение PIP, PEEP, FiО2, увеличение инспираторного времени, учащение попыток самостоятельного дыхания, что позволило уменьшить частоту аппаратного дыхания без ущерба насыщения крови кислородом и с сохранением необходимого дыхательного объема.

В группе больных с летальным исходом параметры ИВЛ к пятым суткам существенно не изменились.

На седьмые сутки в группе выздоровевших больных параметры ИВЛ стали значительно мягче, при этом дыхательный объем и насыщение крови кислородом поддерживались в пределах допустимых значений, что позволило перейти на вспомогательный режим вентиляции СРАР, а в группе больных с летальным исходом к седьмым суткам заболевания отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, нарушение газового состава крови (РСО2 > 50 мм рт. ст., pH < 7,25), что требовало более жестких параметров ИВЛ.

Сопоставление динамических показателей функциональной активности эндотелия и параметров ИВЛ позволило выявить следующую зависимость: чем ниже уровни производных оксида азота и тромбоцитов, тем жестче параметры ИВЛ.

Так, на первые сутки жизни в обеих группах параметры ИВЛ не различаются, но на третьи сутки в группе выздоровевших новорожденных параметры ИВЛ становятся мягче, а уровни оксида азота и тромбоцитов достоверно выше, чем в группе больных с летальным исходом, у которых параметры ИВЛ не изменились.

Нарастание показателей функциональной активности эндотелия к 7-м суткам жизни в группе выздоровевших новорожденных сопровождалось еще более значимым смягчением параметров ИВЛ, что позволило перейти к вспомогательной вентиляции легких (СРАР).

При этом в группе больных с летальным исходом сохраняющаяся тромбоцитопения и сниженный уровень производных оксида азота сопровождается ужесточением параметров вентиляции.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило установить взаимосвязь между показателями функциональной активности эндотелия и параметрами ИВЛ: чем ниже уровни производных оксида азота и тромбоцитов, тем жестче параметры ИВЛ, т.е. нарушение функциональной активности эндотелия оказывает негативное влияние на течение дыхательной недостаточности.

Кроме того, представленные данные свидетельствуют о том, что на третьи сутки жизни у всех больных детей нарушения функциональной активности эндотелия сочетаются с активацией цитокиновой системы, что сопровождается жесткими параметрами ИВЛ.

На седьмые сутки жизни в группе выздоровевших новорожденных отмечается нормализация показателей функциональной активности эндотелия на фоне сохраняющегося баланса цитокинов, что сопровождается смягчением параметров вентиляции.

У больных с летальным исходом отмечается иная картина: с 3-х суток жизни имеют место нарушения функциональной активности эндотелия на фоне истощения цитокиновой системы, что влечет за собой ужесточение параметров вентиляции.

Таким образом, мы выявили, что чем выше уровни цитокинов и ниже уровень производных оксида азота, тем более грубые нарушения функции внешнего дыхания, а, следовательно, более жесткие параметры ИВЛ.

Полученные данные позволили прогнозировать течение и исход заболевания:

1. Стабильность уровней исследуемых провоспалительных цитокинов на протяжении семи суток жизни у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, свидетельствует о благоприятном течении СВО.

2. Нарастание уровня средних молекул и резкое снижение содержания ИЛ-4 и ИЛ-6 на 7-е сутки жизни у новорожденного, перенесшего тяжелую асфиксию при рождении, должно рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак для жизни больного.

3. Стойкая тромбоцитопения, низкое содержание оксида азота на фоне несбалансированной цитокинемии является прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания.

Получен патент Украины на полезную модель № 84755 «Способ прогнозирования летального исхода у новорожденных с синдромом системного воспалительного ответа, которые перенесли тяжелую асфиксию при рождении».

**РАЗДЕЛ 4**

**ПРИМЕНЕНИЕ ДЕПРОТЕИНИЗИРОВАННОГО ГЕМОДИАЛИЗАТА ИЗ КРОВИ МОЛОЧНЫХ ТЕЛЯТ ПРИ СИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ОТВЕТЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ АСФИКСИЮ ПРИ РОЖДЕНИИ**

Одним из направлений лечения СВО является влияние на состояние эндотелия. ДГКМТ является ангиопротектором и представляет собой совокупность ряда физиологически активных ингредиентов, которые стимулируют утилизацию кислорода тканями в условиях гипоксии, обеспечивают усиление транспорта глюкозы через биологические мембраны, повышают синтез внутриклеточного АТФ и увеличивают долю аэробного гликолиза.

Стимуляция утилизации кислорода при гипоксии приводит к тому, что в эндотелии сосудов нормализуется анаэробный метаболизм, происходит высвобождение простациклина и оксида азота, обладающих вазодилатирующим эффектом.

Вышеперечисленными механизмами действия данного препарата и обосновано изучение его эффективности при СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

Исследования проводили у 16 новорожденных, в стандартную терапию которых с первых суток заболевания введен ДГКМТ в дозе 0,5 мл/кг в сутки (изучаемая группа), а для контроля эффективности терапии использовали основную группу, которую составили 34 новорожденных, получавшие стандартную терапию, соответствующую протоколам лечения тяжелой асфиксии и гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. таблица

*Таблица 4.23*

**Результаты динамического исследования показателей системного воспалительного ответа в основной и изучаемой группах (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показа-тели,  ед. изм. | Сутки | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| ИЛ-4,  пг/мл | 3 | Основная | 27,10 | 23,94 | 13,05 | 43,94 | 18,23 | 35,16 | 10,029 |
| Изучаемая | 20,59 | 18,08 | 14,35 | 32,52 | 17,1 | 22,10 | 5,581 |
| 5 | Основная | 26,88 | 22,62 | 16,54 | 39,16 | 20,82 | 36,23 | 8,629 |
| Изучаемая | 21,29 | 19,01 | 14,87 | 36,75 | 16,09 | 22,05 | 7,494 |
| 7 | Основная | 25,16 | 23,49 | 13,84 | 37,47 | 17,64 | 33,84 | 9,227 |
| Изучаемая | 20,65 | 20,43 | 13,20 | 28,42 | 19,73 | 21,47 | 4,972 |
| ИЛ-6,  пг/мл | 3 | Основная | 136,2 | 128,09 | 28,58 | 217,43 | 91,69 | 204,47 | 54,879 |
| Изучаемая | 174,81 | 170,74 | 136,4 | 208,95 | 154,88 | 200,24 | 25,108 |
| 5 | Основная | 149,4 | 120,77 | 75,90 | 222,47 | 91,62 | 209,64 | 62,061 |
| Изучаемая | 143,35 | 149,00 | 113,9 | 171,64 | 121,94 | 154,56 | 20,214 |
| 7 | Основная | 107,5 | 103,78 | 78,59 | 157,72 | 88,86 | 119,30 | 25,454 |
| Изучаемая | 120,70 | 116,99 | 89,90 | 159,50 | 109,29 | 127,85 | 23,616 |

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в основной группе стабильный на протяжении всего исследования 23,94(пг/мл), 22,62(пг/мл) и 23,4(пг/мл) на 3,5-е и 7-е сутки соответственно. В изучаемой группе уровень ИЛ-4 на протяжении семи суток жизни существенно не изменялся, но его значения были ниже18,08(пг/мл), 19,01(пг/мл) и 20,43(пг/мл) на 3,5-е и 7-е сутки соответственно.

В основной группе уровень ИЛ-6 снижался на протяжении всего исследования 128,09(пг/мл), 120,77(пг/мл) и 103,78(пг/мл) на 3,5-е и 7-е сутки соответственно.

В основную группу входят выздоровевшие новорожденные получаи больные с летальным исходом заболевания. Мы сравнили показатели воспаления выздоровевших новорожденных получавших стандартную терапию и показатели новорожденных в терапию которых был введен ДГКМТ. Результаты представлены в таблице: 4.22.

*Таблица 4.24*

**Результаты динамического исследования показателей системного воспалительного ответа в группе выздоровевших новорожденных и в изучаемой группе (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показа-тели,  ед. изм. | Сутки | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| ИЛ-4,  пг/мл | 3 | І | 24,73 | 22,89 | 13,05 | 42,25 | 17,16 | 29,25 | 9,056 |
| Изучаемая | 20,59 | 18,08 | 14,35 | 32,52 | 17,1 | 22,10 | 5,581 |
| 5 | І | 27,90 | 26,92 | 16,54 | 39,16 | 21,60 | 36,23 | 8,986 |
| Изучаемая | 21,29 | 19,01 | 14,87 | 36,75 | 16,09 | 22,05 | 7,494 |
| 7 | І | 28,36 | 30,32 | 18,06 | 37,47 | 18,85 | 35,16 | 8,283 |
| Изучаемая | 20,65 | 20,43 | 13,20 | 28,42 | 19,73 | 21,47 | 4,972 |
| ИЛ-6,  пг/мл | 3 | І | 116,08 | 116,47 | 28,58 | 204,47 | 91,69 | 138,64 | 38,494 |
| Изучаемая | 174,81 | 170,74 | 136,4 | 208,95 | 154,88 | 200,24 | 25,108 |
| 5 | І | 139,43 | 118,89 | 75,90 | 222,47 | 91,62 | 208,83 | 61,456 |
| Изучаемая | 143,35 | 149,00 | 113,9 | 171,64 | 121,94 | 154,56 | 20,214 |
| 7 | І | 110,86 | 112,98 | 78,59 | 157,72 | 81,34 | 121,58 | 29,206 |
| Изучаемая | 120,70 | 116,99 | 89,90 | 159,50 | 109,29 | 127,85 | 23,616 |

В изучаемой группе уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 стабильный на протяжении всего исследования 18,08(пг/мл), 19,01(пг/мл) и 20,43(пг/мл) на 3,5-е и 7-е сутки соответственно достоверно ниже на протяжении всего исследования, чем в группе выздоровевших новорожденных получавших стандартную терапию 22,89(пг/мл), 26,92(пг/мл) и 30,32(пг/мл) на 3,5-е и 7-е сутки соответственно, кроме того в этой группе данный показатель нарастал на протяжении всего исследования.

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 в изучаемой группе снижался на протяжении всего исследования 170,74(пг/мл) на третьи сутки, 149,00(пг/мл) на пятые и к седьмым суткам уровни ИЛ-6 существенно не различались в обеих группах, 116,99(пг/мл) в изучаемой и 112,98 (пг/мл) у выздоровевших новорожденных получавших стандартную терапию.

Сравнительный анализ показателей воспаления, противовоспалительного ИЛ-4 и провоспалительного цитокина ИЛ-6, в группе выздоровевших новорожденных получавших стандартную терапию и группе новорожденных в комплекс терапии которых входил ДГКМТ позволил утверждать что препарат ДГКМТ влияет на синтез цитокинов, так как в группе І уровень ИЛ-4 нарастал на протяжении всего исследования, угнетая синтез провоспалительного цитокина, тем самым удерживая их одном уровне на протяжении всего исследования.

В изучаемой группе уровень ИЛ-4 на с третьих суток и до конца исследования находился на одном уровне, при этом он был ниже чем в группе І, уровень ИЛ-6 на третьи сутки был высоким и снижался на протяжении всего исследования став к седьмым суткам схожим по значению с таковым в группе І, что позволяет предположить что препарат ДГКМТ угнетает синтез всех цитокинов.

Высокий уровень провоспалительного цитокина на третьи сутки связан с уменьшением угнетающего влияния противовоспалительных цитокинов синтез которых тоже снижен, при этом за счет действия препарата ДГКМТ происходит и угнетение синтеза и провоспалительных цитокинов, подтверждением этому служит динамическое снижение уровня ИЛ-6 в группе новорожденных в комплекс терапии которых был введен препарат ДГКМТ. К седьмым суткам уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6 существенно не отличаются.

*Таблица 4.25*

**Результаты динамического исследования показателей функциональной активности эндотелия в группе выздоровевших новорожденных и в изучаемой группе (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели,  ед. изм. | Сутки | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| Тромбоциты,  ×109/л | 3 | І | 134,38 | 140,00 | 3,82 | 238,98 | 108,17 | 156,25 | 49,770 |
| Изучаемая | 164,61 | 185,42 | 6,71 | 344,22 | 89,69 | 210,90 | 81,790 |
| 5 | І | 126,06 | 133,76 | 1,79 | 249,05 | 85,89 | 161,83 | 62,280 |
| Изучаемая | 180,62 | 177,65 | 57,44 | 339,93 | 128,58 | 235,46 | 73,600 |
| 7 | І | 181,53 | 178,89 | 30,17 | 383,38 | 112,04 | 224,57 | 78,950 |
| Изучаемая | 292,17 | 300,23 | 92,59 | 429,43 | 256,70 | 337,82 | 69,910 |
| Нитриты,  мкмоль/мл | 3 | І | 48,54 | 48,84 | 31,37 | 64,95 | 43,42 | 53,440 | 9,1726 |
| Изучаемая | 50,09 | 47,39 | 32,46 | 72,37 | 38,73 | 60,940 | 13,201 |
| 5 | І | 47,74 | 45,35 | 33,46 | 67,58 | 37,35 | 57,380 | 13,088 |
| Изучаемая | 43,05 | 41,52 | 29,02 | 59,25 | 36,60 | 50,430 | 9,966 |
| 7 | І | 61,13 | 55,53 | 46,82 | 98,61 | 48,87 | 67,40 | 17,629 |
| Изучаемая | 44,20 | 39,72 | 32,26 | 61,40 | 35,02 | 52,62 | 11,366 |

В группе выздоровевших новорожденных получавших стандартную на третьи и пятые сутки отмечалась тромбоцитопения 140,00×109/л, 133,76×109/л и лишь к седьмым суткам количество тромбоцитов достигло нижней границы возрастной нормы 178,89×109/л.

Тогда как в изучаемой группе количество тромбоцитов достигло нормальных значений уже на третьи сутки 185,42×109/л, на пятые сутки соответствовало нижней границе нормы 177,65×109/л и к седьмым суткам значительно увеличилось до 300,23×109/л.

На третьи сутки уровни нитритов в обеих группах существенно не отличались 48,84 мкмоль/мл в группе выздоровевших новорожденных получавших стандартную терапию и 47,39 мкмоль/мл в изучаемой группе.

К седьмым суткам этот показатель в изучаемой группе был достоверно меньше 39,72 мкмоль/мл, чем в группе выздоровевших новорожденных 55,53мкмоль/мл.

Таким образом можно констатировать, что под влиянием препарата ДГКМТ количество тромбоцитов увеличивается, это косвенно свидетельствует о снижении степени активации эндотелия сосудов, кроме того динамическое снижение уровня нитритов в группе новорожденных в терапию которых входил препарат прямо свидетельствует о снижении функциональной активности эндотелия, что в свою очередь может быть обусловлено снижением синтеза провоспалительных цитокинов.

*Таблица 4.26*

**Результаты динамического исследования показателей функциональной активности эндотелия в группе выздоровевших новорожденных и в изучаемой группе (р ≤ 0,05)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели,  ед. изм. | Сутки | Группы больных | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Нижний квартиль | Верхний квартиль | Станд. отклон. |
| СМ,  у.е. | 3 | І | 3,40 | 3,40 | 1,70 | 5,14 | 2,45 | 4,31 | 1,059 |
| Изучаемая | 1,46 | 1,43 | 1,18 | 1,88 | 1,30 | 1,60 | 0,200 |
| 5 | І | 3,39 | 3,44 | 1,19 | 6,20 | 2,11 | 4,67 | 1,706 |
| Изучаемая | 1,57 | 1,36 | 1,28 | 2,74 | 1,30 | 1,42 | 0,534 |
| 7 | І | 3,96 | 3,78 | 2,06 | 5,63 | 3,32 | 4,91 | 1,146 |
| Изучаемая | 1,39 | 1,22 | 1,18 | 1,96 | 1,20 | 1,40 | 0,302 |

Характерна динамика уровней СМ у наблюдаемых больных (табл. 4.26). У детей основной группы уровень СМ на протяжении всего периода наблюдения превышал нормальные значения, что свидетельствовало о сохранении эндогенной интоксикации.

Кроме того, к седьмым суткам жизни уровень интоксикации вырос, в то время как у больных изучаемой группы уровни СМ находились в пределах нормальных значений, т.е. у больных, получавших препарат ДГКМТ в дозе 0,5 мл/кг в сутки, эндогенная интоксикация не развивалась (рис. 4.10).

На рис. 4.6 наглядно представлена динамика числовых значений содержания тромбоцитов в зависимости от выбранного метода лечения.

Так в течение первых трех суток содержание тромбоцитов снижалось в обеих группах, но в основной группе было более существенным, с третьих по пятые сутки происходило незначительное снижение количества тромбоцитов в обеих группах, а вот на седьмые сутки зафиксировано существенное их повышение в изучаемой группе и умеренное в основной группе больных.

|  |
| --- |
|  |
| Рис 4.6. Динамика изменения содержания тромбоцитов в исследуемых группах.  Однако проанализировав результаты первого и седьмого дня заболевания, мы установили, что количество тромбоцитов в основной группе так и не достигает уровня первых суток, тогда как в изучаемой группе отмечалось не только существенное его повышение относительно первых суток, но и достижение нормальных значений (рис. 4.7). |
|  |
| Рис 4.7. Динамика изменения содержания тромбоцитов в исследуемых группах по отношению к исходным данным. |

В группе выздоровевших новорожденных получавших стандартную на третьи и пятые сутки отмечалась тромбоцитопения и лишь к седьмым суткам количество тромбоцитов достигло нижней границы возрастной нормы.

Тогда как в изучаемой группе количество тромбоцитов достигло нормальных значений уже на третьи сутки, на пятые сутки соответствовало нижней границе норм и к седьмым суткам значительно увеличилось до.

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 4.8. Динамика изменения содержания нитритов в исследуемых группах. |

На третьи сутки уровни нитритов в обеих группах существенно не отличались в группе выздоровевших новорожденных получавших стандартную терапию в изучаемой группе.

К седьмым суткам этот показатель в изучаемой группе был достоверно меньше, чем в группе выздоровевших новорожденных.

Таким образом можно констатировать, что под влиянием препарата ДГКМТ количество тромбоцитов увеличивается, это косвенно свидетельствует о снижении степени активации эндотелия сосудов, кроме того динамическое снижение уровня нитритов в группе новорожденных в терапию которых входил препарат прямо свидетельствует о снижении функциональной активности эндотелия, что в свою очередь может быть обусловлено снижением синтеза провоспалительных цитокинов.

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 4.9. Динамика изменения содержания нитритов в исследуемых группах по отношению к исходным данным. |

Проведенные исследования, направленные на изучение эффективности ДГКМТ в лечении СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, выявили положительное влияние препарата на содержание тромбоцитов и нитритов.

Характерна динамика уровней СМ у наблюдаемых больных. У детей основной группы на протяжении всего периода наблюдения уровень СМ превышал нормальные значения, что свидетельствовало о сохранении эндогенной интоксикации. У больных изучаемой группы в это же время уровни СМ находились в пределах нормальных значений и, более того, были в два раза ниже, чем у больных основной группы, то есть у больных, получавших препарат, эндогенная интоксикация не развивалась.

Подобные результаты исследований в доступной нам литературе не встречались.

Наряду с оценкой биохимической картины нами изучено течение клинической картины.

|  |
| --- |
|  |
| Рис 4.10. Динамика уровней средних молекул в исследуемых группах. |

Динамика клинического состояния больных включала оценку дыхательной функции (табл. 4.15) и неврологического статуса.

*Таблица 4.15*

**Динамика параметров искусственной вентиляции легких у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группы больных | Параметры,  ед. изм. | 1-е сутки | 3-е сутки | 5-е сутки | 7-е сутки |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Основная | PIP, см вод. ст. | 28 – 26 | 22 – 25 | 18 – 22 | 15 – 18 |
| PEEP, см вод. ст. | 5 – 6 | 4 – 5 | 4 | 4 |
| FiO2, % | 50 | 40 | 30 | 30 |
| Tin, с | 0,38 | 0,38 | 0,4 | 0,41 |
| ЧДапп. в мин. | 50 | 45 | 40 | 35 |
| ЧДобщ. в мин. | 50 | 50 | 48 | 46 |

Продолжение табл. 4.15

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Изучаемая | PIP, см вод. ст. | 28 – 26 | 20 – 22 | 15 – 18 | СРАР |
| PEEP, см вод. ст. | 5 – 6 | 4 – 5 | 4 |
| FiO2, % | 50 | 35 | 27 |
| Tin, с | 0,38 | 0,4 | 0,42 |
| ЧДапп. в мин. | 50 | 40 | 32 |
| ЧДобщ. в мин. | 50 | 50 | 45 |

Из данных таблицы 4.15 видно, что в первые сутки заболевания параметры искусственной вентиляции в обеих группах одинаково «жесткие»: высокое давление на вдохе и на выдохе, высокая концентрация кислорода во вдыхаемой смеси, короткое время вдоха, отсутствие попыток дыхания.

На третьи сутки в изучаемой группе больных отмечалось снижение PIP, PEEP, Fio2, при этом у больных появились регулярные попытки дыхания, что позволило уменьшить аппаратную ЧД.

В основной группе изменение (смягчение) параметров PIP, PEEP, Fio2 менее значительное, а попытки самостоятельного дыхания единичные, аппаратная ЧД существенно не изменилась.

На пятые сутки заболевания в изучаемой группе больных имело место еще более значительное изменение параметров ИВЛ: уменьшение PIP, PEEP, Fio2, увеличение инспираторного времени, учащение попыток дыхания. Это что позволило уменьшить частоту аппаратного дыхания с 40 до 32 в минуту без ущерба насыщения крови кислородом и с сохранением необходимого дыхательного объема.

В основной группе параметры ИВЛ к 5-м суткам снижаются незначительно, а частоту дыхания удалось снизить с 45 до 40.

На седьмые сутки в изучаемой группе больных параметры ИВЛ стали значительно «мягче»: низкое давление на вдохе и на выдохе, концентрация кислорода во вдыхаемой смеси составляла 21 %, насыщение крови кислородом (SatO2) в пределах 90 – 91 %, дыхательным объемом 6 – 8 мл/кг, что позволило перейти на вспомогательный режим вентиляции СРАР.

В основной группе больных к седьмым суткам заболевания параметры ИВЛ улучшились незначительно, и возможности перехода на вспомогательный режим вентиляции СРАР не было.

В результате проведенного лечения у всех больных к пятым суткам жизни ступор сменился вялостью, сонливостью, появились слабые рефлексы периода новорожденности сначала церебрального уровня, затем спинального, было отмечено оживление сухожильных и периостальных рефлексов, нарастание мышечного тонуса, а у больных основной группы отмечалась мышечная дистония.

В изучаемой группе больных отсутствие судорог отмечалось с 5-х суток жизни. У больных основной группы синдром угнетения трансформировался у 8 больных в гипертензионно-гидроцефальный (увеличение окружности головы, дилатация боковых желудочков и судорожная готовность), а у 12 новорожденных отмечался синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, сопровождающийся кратковременными клонико-тоническими судорогами до седьмых суток жизни.

У больных изучаемой группы усиление пульсации мозговых сосудов на фоне четкой визуализации анатомических структур мозга отмечалось на двое суток раньше, чем в основной группе.

Следует отметить, что нейросонографические исследования за время пребывания детей в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных не выявили кровоизлияний в структуры мозга в изучаемой группе детей, в то время как в основной группе у 5 детей на 2 – 3 сутки возникали кровоизлияния преимущественно в зоне сосудистых сплетений, что могло приводить к усилению тяжести состояния.

Кроме того, период пребывания детей изучаемой группы в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных сократился на 2 койко-дня в сравнении с основной группой.

Таким образом, применение депротеинизированного гемодиализата из крови молочных телят в комплексной интенсивной терапии у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, сопровождалось положительной клинической и биохимической динамикой.

**АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Асфиксия новорожденных – это патологическое состояние, которое возникает вследствие гипоксии и гиперкапнии плода в анте- и (или) интранатальном периоде, и характеризуется нарушением функций жизненно важных органов и систем ребенка после рождения.

Частота рождения детей в асфиксии составляет 1 – 1,5 %, с колебаниями от 9 % (у детей со сроком гестации менее 36 недель) до 0,5 % (при сроке гестации более 37 недель).

Относительно велика и смертность от асфиксии. Асфиксия новорожденных является основной причиной (10 – 20 %) детского церебрального паралича и других патологических состояний, обусловленных неврологическим дефицитом.

Метаболический пожар у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, сопровождается дискоординацией жизненно важных функций организма: нарушениями дыхания, кровообращения, микроциркуляции и прочее, что позволяет предполагать участие в патогенезе асфиксии и ее последствий системного воспалительного ответа.

В настоящее время проблема системного воспалительного ответа является актуальной во многих отраслях медицины, в том числе и неонатальной реаниматологии [18, 67, 92].

Системный воспалительный ответ – это системная воспалительная реакция в ответ на различные тяжелые повреждающие воздействия инфекционной и неинфекционной природы [102], т.е. «это типовой, мультисиндромный, фазоспецифический патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях» [3, 4].

На современном этапе развития медицины интенсивно изучаются вопросы диагностики респираторного, волемического, реологического компонентов патологических состояний и их коррекции, а аспекты диагностики и лечения системного воспалительного ответа остаются малоизученными.

Немногочисленные и неоднородные результаты исследования по диагностике и лечению системного воспалительного ответа у новорожденных, отсутствие подобных исследований у новорожденных, перенесших асфиксию при рождении, определили актуальность выбранной нами темы.

Учитывая актуальность проблемы, целью работы было повышение эффективности диагностики и лечения системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших асфиксию при рождении. Для достижения цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Определить начальную стадию системного воспалительного ответа.

2. Определить биохимическую картину системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

3. Изучить динамику биохимических показателей системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, в зависимости от исхода заболевания.

4. Оценить эффективность применения депротеинизированного гемодиализата из крови молочных телят в комплексе интенсивной терапии системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

Для изучения клинико-биохимической картины системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, и оценки эффективности терапии нами были систематизированы результаты биохимических клинических исследования у 66 новорожденных, которые находились на лечении в КУЗО Областная детская клиническая больница № 1 г. Харькова, 16 из них – в отделении патологии новорожденных и 50 – в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных.

Результаты клинического и биохимического наблюдения явились основой оценки тяжести СВО у 34 больных (основная группа). Прогнозирование течения СВО и его схода изучено у 26 новорожденных, которые выжили (I группа) и у 8 новорожденных с летальным исходом (II группа).

Контрольную группу составили 16 условно здоровых новорожденных, перенесших асфиксию легкой степени.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась путем сопоставления результатов исследования 34 больных основной группы, которым применялись стандартные схемы лечения данного патологического состояния, и 16 новорожденных, в комплекс интенсивной терапии которых входил депротеинезированый гемодиализат из крови молочных телят (изучаемая группа).

Все больные были доставлены в отделение анестезиологии и интенсивной терапии в первые сутки жизни неонатальной бригадой плановой консультативной и экстренной медицинской помощи из родильных домов Харьковской области.

Среди 66 новорожденных было 35 мальчиков и 31 девочка. Все дети со сроком гестации, соответствующим доношенной беременности. Масса тела при рождении 3000± 350,0 г. Длина тела – от 48 см.

Анализ течения беременности свидетельствует о наличии большого количества причин для развития внутриутробной гипоксии и острой интранатальной асфиксии у наблюдаемых детей. Все дети родились с асфиксией тяжелой степени: оценка по шкале Апгар не превышала 3 баллов.

Мероприятия по оказанию неотложной помощи новорожденным, родившимся в асфиксии, заключались в обеспечении свободной проходимости дыхательных путей с последующей интубацией трахеи и протезированием функции внешнего дыхания согласно приказу Министерства Здравоохранения Украины от 08.06.2007 г. № 312 «Первичная реанимация и послереанимационная помощь новорожденным».

В течение первых суток жизни новорожденные госпитализировались в отделение анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КУЗО ОДКБ № 1 г. Харькова.

Транспортировка осуществлялась неонатальной бригадой плановой консультативной и экстренной медицинской помощи.

При поступлении общее состояние всех больных оценивалось как крайне тяжелое за счет кардио-респираторной и церебральной недостаточности.

Особенностью патологического состояния у всех новорожденных было отсутствие клинических очагов воспаления.

С момента поступления все дети находились в открытых реанимационных системах Lifetherm 2001 (Германия), обеспечивающих поддержание температуры тела.

Состояние больных контролировалось при помощи мониторов реанимационных «Pasport-2» (Нидерланды).

У всех больных с целью выявления характера и обширности поражения головного мозга использовали нейросонографическое исследование при помощи аппаратов MYLAB-25Gold (MedPriBor GmbH, Италия) и HD-7 (PHILIPS, США) в первые, пятые и седьмые сутки.

Все новорожденные, поступая в отделение реанимации, подвергались тщательному бактериологическому исследованию.

Все биохимические исследования в нашей работе проводились на первые, третьи, пятые и седьмые сутки.

Объектом биохимического исследования являлась венозная кровь.

Повышение синтеза цитокинов изучали путем исследования как провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1β, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α), так и противовоспалительных (интерлейкин-4) иммуноферментным методом на анализаторе «Labline-90» (Австрия) с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «Вектор БЕСТ».

Состояние эндотелия сосудов определяли путем подсчета количества тромбоцитов и нитритов (метод Т. В. Звягиной в модификации В.О. Метельськой и Н. Г. Гумановой).

С диагностической целью всем детям проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки аппаратом «Рентген-40» (Россия), клинический анализ крови и мочи.

С целью изучения взаимосвязи эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа определяли уровень средних молекул и цистатина С. Биохимические исследования проводились экспресс-лабораторией отделения анестезиологии и интенсивной терапии КУЗО ОДКБ № 1 и центральной научно-исследовательской лабораторией Харьковского национального медицинского университета.

Результаты исследований были обработаны с использованием пакета программ статистики общего предназначения Statistica for Windows версии 6.0: из дискриптивных (описательных) статистик для показателей, измеряемых в количественных шкалах, нами использованы медиана и среднее значение, распределение всех проанализированных количественных показателей проводилось по критерию Колмогорова–Смирнова, для определения расхождения между группами использовался непараметрический критерий Манна–Уитни.

Нашим исследованием мы стремились дать ответ на вопрос: есть ли проявления СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении? Для этого мы провели сравнительную оценку показателей СВО на третьи сутки жизни у 50 новорожденных: основная группа – 34 больных и контрольная группа – 16 условно здоровых детей и выяснили, что на третьи сутки жизни у больных детей уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 выше, чем в контрольной группе, а также имеется выраженная тромбоцитопения и снижение уровня нитритов (р ≤ 0,05).

Повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 свидетельствует о его усиленной выработке в ответ на воспаление, следствием которого является нарушение функциональной активности эндотелия в виде уменьшения образования оксида азота и тромбоцитопении.

Согласно мнению Афанасьевой А. Н., Одинцовой И. Н., Удут В. В., данные изменения можно было бы рассматривать как защитную реакцию эндотелиальных клеток на асфиксию, которая запускается стремительным связыванием агонистов типа гистамина и тромбина для сохранения целостности сосудов.

При этом функция клеток быстро перестраивается на реализацию прокоагулянтного, вазоконстрикторного и провоспалительного действия, и только присутствие эндогенной интоксикации свидетельствует о дискоординации этих процессов и начале СВО.

Имеются ли проявления интоксикации у детей, перенесших тяжелую асфиксию при рождении? – еще один вопрос, на который мы получили ответ. Для этого мы провели сравнительную оценку количественного показателя интоксикации уровней СМ [8, 17, 22, 26], и цистатина С, которая показала, что у больных новорожденных уровень средних молекул повышался до 3,4 у.е., в то время как у условно здоровых детей находился в пределах возрастной нормы. Повышение цистатина С у всех детей свидетельствовало о снижении выделительной функции почек вследствие увеличенной нагрузки.

Таким образом, выявленные нарушения цитокинового обмена и функциональной активности эндотелия в сочетании с проявлениями эндогенной интоксикации на 3-и сутки жизни рассматриваются нами как ранний этап СВО.

Важным этапом нашего исследования являлось изучение биохимической картины СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, в связи с чем были проведены исследования у 26 больных новорожденных, которые выздоровели (I группа), и у 8 больных, с летальным исходом (II группа).

Мы выяснили, что биохимическая картина у новорожденных, которые выжили, характеризуется стабильностью показателей ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α и повышением уровня ИЛ-4 к 7-м суткам жизни, то есть течение СВО у них определяется активностью противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Теоретические основы развития СВО свидетельствуют о том, что противовоспалительные цитокины непосредственно влияют на синтез провоспалительных [172, 185], то есть противоспалительные цитокины обладают регулирующим действием в поддержании стабильности и адекватности СВО [112, 134, 171].

Полученные нами данные соответствуют данной концепции и свидетельствуют, что развитие СВО у выздоровевших новорожденных обусловлено активацией противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что, возможно, предотвратило прогрессирование СВО за счет формирования определенного цитокинового баланса.

Совсем иная биохимическая картина СВО отмечается у больных с летальным исходом: характерна активация как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов, что свидетельствует об истощении цитокиновой системы, что, согласно концепции Боне, свидетельствует о преобладании противовоспалительного ответа.

В доступной нам литературе аналогичных результатов исследований у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, нами не обнаружено, именно поэтому данное исследование является пионерским, важным и перспективным для улучшения диагностики патологического процесса и его лечения.

Следует отметить, что отсутствие клинических симптомов, которые составляют базис синдрома системного воспалительного ответа [1, 50, 52, 54, 56, 64, 97], позволяет констатировать у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, наличие системного воспалительного ответа без развития соответствующего синдрома.

Полученные нами данные о высоких исходных уровнях ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-1β на 3-и сутки жизни у больных с летальным исходом с последующим равномерным снижением ИЛ-4 к 7-м суткам жизни и резким снижением ИЛ-1β и ИЛ-6 на 7-е сутки согласуются с мнением сотрудников Ереванского государственного медицинского университета и Днепропетровской государственной медицинской академии [39] об изменении направленности СВО и развивающемся истощении цитокинового ресурса.

Аналогичные результаты получены коллективом авторов Северного государственного медицинского университета г. Архангельск [55], свидетельствующие о высоком уровне ИЛ-6 у больных в послеоперационном периоде, которые впоследствии умерли.

Кроме того, нами проанализированы исходные результаты цитокинов у наших больных и больных с осложненной пневмонией по данным исследований Ивано-Франковского национального медицинского университета [98].

Оказывается, что у детей, перенесших тяжелую асфиксию, уровень показателей ИЛ-4 и ФНО-α в три раза ниже, а уровня ИЛ-6 в три раза выше, чем у больных с острой пневмонией, то есть картина исходного цитокинового статуса у больных с микробной агрессией выражена более ярко. Еще одним подтверждением этого тезиса являются показатели ФНО-α: они стабильны у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, но в группе выздоровевших детей они достоверно выше, чем у больных с летальным исходом заболевания, а у больных при абдоминальной хирургической патологии, обусловленной микробной агрессией [55] ФНО-α на 7-е сутки в два раза выше в группе выживших новорожденных, чем в группе больных с неблагоприятным исходом [120, 129, 131, 141, 159, 162].

Следующий этап нашего исследования преследовал цель изучения возможности прогнозирования течения и исхода заболевания на основании сравнительного анализа исследуемых показателей обеих групп на протяжении семи суток жизни.

Нами установлено, что на 3-и сутки в группе новорожденных, которые выжили, имеется тенденция к тромбоцитопении (140×109/л), тогда как в группе больных с летальным исходом заболевания наблюдается выраженная тромбоцитопения (81,5×109/л).

Уровень нитритов на третьи сутки у больных, которые выздоровели, достоверно выше (48,84 мкмоль/мл), чем у больных, которые умерли (41,08 мкмоль/мл).

Это соответствует мнению [11, 14, 31, 45, 123], что при сниженном уровне оксида азота агрегация тромбоцитов усиливается.

Данные показатели к 7-м суткам улучшаются в обеих группах, но в группе выздоровевших больных уровень тромбоцитов нормализуется, а в группе больных с летальным исходом заболевания сохраняется тромбоцитопения.

Уровень нитритов у выздоровевших детей остается выше, чем в группе больных с летальным исходом заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение функциональной активности эндотелия у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, отмечается уже на третьи сутки заболевания в виде тромбоцитопении и снижения уровня метаболитов оксида азота.

Характерно, что сниженный уровень оксида азота и умеренная тромбоцитопения в группе новорожденных с летальным исходом сохраняются и на седьмые сутки заболевания, то есть изменения в системе эндотелиоцитов у больных с летальным исходом заболевания более значительные, чем у выздоровевших новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

Аналогичные результаты получены исследователями Ростовского НИИ акушерства и педиатрии [51], Омской государственной медицинской академией, НИИ общей реаниматологии РАМН [31] и др.

Пониженный уровень тромбоцитов у больных с СВО отмечают многие исследователи этой проблемы [130, 139, 156, 168, 177] и объясняют это тем, что оксид азота ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Следовательно, при сниженном уровне оксида азота агрегация тромбоцитов усиливается [11, 14, 31, 45, 123].

Кроме того, нарушение функциональной активности эндотелия приводит к нарушению тромборезистентности сосудистой стенки и усилению тромбообразования [14, 15, 89, 103].

Наши данные о сниженном уровне метаболитов оксида азота в группе больных с летальным исходом также совпадают с данными ряда авторов [141, 158].

Снижение его уровня ведет к нарушению перфузии и оксигенации тканей, что влечет за собой гипоксию.

В ответ на гипоксию эндотелиальными клетками вырабатывается эндогенные вазоконстрикторы, их действие усугубляет гипоксию, что в крайних случаях влечет за собой метаболическую катастрофу.

Между провоспалительными цитокинами и оксидом азота существует взаимосвязь: провоспалительные цитокины стимулируют выработку оксида азота.

Несбалансированная цитокинемия ведет к дискординации выработки оксида азота [116, 138, 150], при этом снижается тромборезистентность сосудистой стенки усиливается тромбообразование, что сопровождается тромбоцитопенией, то есть развивается «порочный круг».

Кроме того, прогрессивное повышение уровня средних молекул в группе больных с летальным исходом на 7-е сутки до 5,33 у.е. приводит к генерализации программной составляющей воспаления.

Полученные данные позволили прогнозировать течение и исход заболевания:

1. Стабильность уровней исследуемых провоспалительных цитокинов на протяжении семи суток жизни у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, свидетельствует о благоприятном течении СВО.

2. Нарастание уровня средних молекул и резкое снижение содержания ИЛ-4 и ИЛ-6 на 7-е сутки жизни у новорожденного, перенесшего тяжелую асфиксию при рождении, должно рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак для жизни больного.

3. Стойкая тромбоцитопения, низкое содержание оксида азота на фоне несбалансированной цитокинемии является прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания.

Получен патент Украины на полезную модель № 84755 «Способ прогнозирования летального исхода у новорожденных с синдромом системного воспалительного ответа, которые перенесли тяжелую асфиксию при рождении».

Одним из направлений лечения СВО является влияние на состояние эндотелия. Депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят является ангиопротектором и представляет собой совокупность ряда физиологическиактивных ингредиентов, которые стимулируют утилизацию кислорода тканями в условиях гипоксии, обеспечивают усиление транспорта глюкозы через биологические мембраны, повышают синтез внутриклеточного АТФ и увеличивают долю аэробного гликолиза.

Стимуляция утилизации кислорода при гипоксии приводит к тому, что в эндотелии сосудов нормализуется анаэробный метаболизм, происходит высвобождение простациклина и оксида азота, обладающих вазодилатирующим эффектом [34, 116, 149].

Вышеперечисленными механизмами действия данного препарата и обосновано изучение его эффективности при СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

Изучаемую группу составили 16 новорожденных, в стандартную терапию которых с первых суток заболевания введен депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят в дозе 0,5 мл/кг в сутки.

Для контроля эффективности терапии использовали основную группу, которую составили 34 новорожденных, получавших стандартную терапию, соответствующую протоколам лечения тяжелой асфиксии и гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы.

Результаты исследования показали, что содержание тромбоцитов в изучаемой группе больных достоверно выше и на третьи, и на пятые, и на седьмые сутки заболевания, чем у больных основной группы.

Кроме того, следует отметить, что у детей изучаемой группы на седьмые сутки уровень тромбоцитов находится в диапазоне нормальных значений, в то время как у детей основной группы отмечается только тенденция к его нормализации.

Динамическое исследование показателей нитритов свидетельствует об их одинаковом уровне на третьи и пятые сутки заболевания в обеих группах новорожденных.

На седьмые сутки заболевания у детей изучаемой группы уровень нитритов оставался прежним, а у детей основной группы он достоверно повышался, что свидетельствовало о сохраняющейся активности функции эндотелия.

Многие исследования свидетельствуют о том, что под действием используемого нами препарата в эндотелии сосудов происходит увеличение высвобождения оксида азота [135, 145], однако по нашим данным такого не произошло.

Напротив, у больных основной группы (на фоне традиционной терапии) уровень нитритов на седьмые сутки достоверно выше, что, по мнению Г. Н. Кузьменко, В. В. Чемоданова, С. Б. Назарова [53], свидетельствует о сохранении воспаления и вероятности развития тромбо-геморрагических нарушений.

Проведенные динамические исследования цитокинов достоверных изменений в обеих группах не выявили.

Характерна динамика уровней СМ у наблюдаемых больных. У детей основной группы на протяжении всего периода наблюдения уровень СМ превышал нормальные значения, что свидетельствовало о сохранении эндогенной интоксикации.

У больных изучаемой группы в это же время уровни СМ находились в пределах нормальных значений и, более того, были в два раза ниже, чем у больных основной группы, то есть у больных, получавших препарат, эндогенная интоксикация не развивалась.

Подобные результаты исследований в доступной нам литературе не встречались.

Динамика клинического состояния больных.

В первые сутки заболевания параметры искусственной вентиляции в обеих группах одинаково «жесткие»: высокое давление на вдохе и на выдохе, высокая концентрация кислорода во вдыхаемой смеси, короткое время вдоха, отсутствие попыток дыхания.

На третьи сутки в изучаемой группе больных отмечалось снижение PIP, PEEP, FiО2.

При этом у них появились регулярные попытки дыхания, что позволило уменьшить аппаратную ЧД.

В основной группе изменение (смягчение) параметров PIP, PEEP, FiО2 менее значительное, а попытки самостоятельного дыхания единичные, аппаратная ЧД существенно не изменилась.

На пятые сутки заболевания в изучаемой группе больных имело место еще более значительное изменение параметров ИВЛ: уменьшение PIP, PEEP, FiО2, увеличение инспираторного времени, учащение попыток дыхания, что позволило уменьшить частоту аппаратного дыхания с 40 до 32 в минуту без ущерба насыщения крови кислородом с сохранением необходимого дыхательного объема, в то время как в основной группе параметры ИВЛ к пятым суткам снижаются незначительно, а частоту дыхания удалось снизить с 45 до 40.

На седьмые сутки в изучаемой группе больных параметры ИВЛ стали значительно «мягче»: низкое давление на вдохе и на выдохе, концентрация кислорода во вдыхаемой смеси составляла 21 %, насыщение крови кислородом (SatO2) в пределах 90 – 91 %, дыхательный объем 6 – 8 мл/кг, что позволило перейти на вспомогательный режим вентиляции СРАР.

В основной группе больных к седьмым суткам заболевания параметры ИВЛ улучшились незначительно, и возможности перехода на вспомогательный режим вентиляции СРАР не было.

Более медленное восстановление функции внешнего дыхания некоторые авторы [74, 87, 99, 108, 127, 128, 166] объясняют активностью эндотелия, что соответствует и нашим данным, а снижение активности эндотелия за счет восстановления нормального количества тромбоцитов и нормализации уровня нитритов у детей, получавших препарат ДГКМТ, способствовало более раннему восстановлению функции внешнего дыхания.

Аналогичные данные получены Kuninaka T., Senga Y. [148, 184], и объясняют они это тем, что в условиях оксидантного стресса компоненты данного препарата осуществляют блокаду перекисного окисления липидов и предотвращают синтез оксида азота, благодаря чему достигается антиоксидантное действие, что является не менее весомым вкладом в лечение последствий гипоксии.

В результате проведенного лечения у всех больных к пятым суткам жизни ступор сменился вялостью, сонливостью, появились слабые рефлексы периода новорожденности сначала церебрального уровня, затем спинального, было отмечено оживление сухожильных и периостальных рефлексов, нарастание мышечного тонуса, а у больных основной группы отмечалась мышечная дистония.

В изучаемой группе больных отсутствие судорог отмечалось с 5-х суток жизни.

У больных основной группы синдром угнетения трансформировался в гипертензионно-гидроцефальный (увеличение окружности головы, дилатация боковых желудочков и судорожная готовность) у 8 больных, а у 12 новорожденных отмечался синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, сопровождающейся кратковременными клонико-тоническими судорогами до седьмых суток жизни.

У больных изучаемой группы усиление пульсации мозговых сосудов на фоне четкой визуализации анатомических структур мозга отмечалось на двое суток раньше, чем в основной группе.

Следует отметить, что нейросонографические исследования за время пребывания детей в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных не выявили кровоизлияний в структуры мозга в изучаемой группе детей, в то время как в основной группе у пяти детей на 2 – 3-и сутки возникали кровоизлияния преимущественно в зоне сосудистых сплетений, что могло приводить к усилению тяжести состояния.

Аналогичные результаты получены у детей с перинатальными поражениями ЦНС [42, 69, 181].

Кроме того, период пребывания детей изучаемой группы в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных сократился на 2 койко-дня в сравнении с основной группой.

Таким образом, применение депротеинизированного гемодиализата из крови молочных телят в комплексной интенсивной терапии у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, сопровождалось положительной клинической и биохимической динамикой.

Мы далеки от мысли, что использование депротеинизированного гемодиализата из крови молочных телят является панацеей при данной патологии, но наличие очевидного положительного эффекта в клинической и биохимической картине позволяет рекомендовать его к применению в комплексе интенсивной терапии у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

**ВЫВОДЫ**

1. В диссертационной работе на основании комплексных исследований сделано теоретическое обобщение и приведено практическое решение актуальной задачи в отрасли медицины – повышение эффективности диагностики системного воспалительного ответа у новорожденных перенесших тяжелую асфиксию при рождении. Они базируются на расширении традиционной практики исследования новорожденных перенесших тяжелую асфиксию при рождении, за счет внедрения количественного определения показателей воспаления (про-, противовоспалительных цитокинов) и эндотелиальной дисфункции (метаболитов оксида азота, тромбоцитов). Сделана оценка эффективности применения депротеинизированного гемодилизата из крови молочных телят в комплексе интенсивной терапии у новорожденных с системным воспалительным ответом, которая базируется на сравнении результатов комплексных клинических и биохимических исследований.

2. Системный воспалительный ответ является важным звеном в патогенезе критического состояния уже с 3-го дня жизни / заболевания у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. Об этом свидетельствует повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 на 28%, а также снижение уровня тромбоцитов (на 37%), нитритов (на 20%) и повышение уровня среднемолекулярных пептидов на 20% у больных младенцев по сравнению с условно здоровыми.

3. Системный воспалительный ответ у выздоровевших новорожденных, характеризуется увеличением синтеза противовоспалительного цитокина IL-4 на 32%, что сопровождается увеличением функциональной активности эндотелия: растет уровень тромбоцитов на 36%, нитритов на 16% в течение всего исследования на фоне стабильных уровней провоспалительных цитокинов. Уровни провоспалительных цитокинов в этой группе больных существенно не меняются, уровень «средних молекул» растет незначительно - на 9%.

4. Биохимическая картина у больных с летальным исходом заболевания характеризуется наличием цитокинового дисбаланса: на третьи сутки уровень противовоспалительного цитокина IL-4 выше на 24%, а уровень провоспалительных цитокинов IL-6 на 48%, чем у выздоровевших новорожденных. На седьмые сутки уровни IL-4 и IL-6 снижаются на 45% и 43% соответственно и ниже, чем у выздоровевших новорожденных на 49% и 14% соответственно. Уровень IL-1 на пятые сутки у больных с летальным исходом заболевания выше на 93%, а уровень ФНО ниже на 17%, чем у выздоровевших новорожденных. На седьмые сутки уровень IL-1 снижается на 56% и ниже, чем у выздоровевших новорожденных на 34%. Уровень ФНО существенно не меняется, но на седьмые сутки он ниже, чем у выздоровевших новорожденных на 34%. Эти процессы сопровождаются нарушением функциональной активности эндотелия: несмотря на повышение уровня нитритов на 23% и тромбоцитов на 36% к седьмой эпохе, они ниже, чем у выздоровевших новорожденных на 19% и 33% соответственно. Также у больных с летальным исходом заболевания на седьмые сутки возрастает уровень молекул «средней массы» на 38% и является большим, чем у выздоровевших новорожденных на 55%.

5. Применение депротеинизированного гемодиализата из крови молочных телят в комплексе интенсивной терапии новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, положительно влияет на течение системного воспалительного ответа за счет снижения функциональной активности эндотелия: содержание нитритов ниже на 34%, а уровень тромбоцитов возрастает на 37% . Отмечено отсутствие развития эндогенной интоксикации, улучшение неврологической картины, улучшение дыхательной функции легких, сопровождающееся сокращением продолжительности проведения искусственной вентиляции и времени пребывания больных в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных в среднем на 1,8 суток.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для оценки тяжести системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию, рекомендуем использовать комплекс биохимических исследований, включающий цитокины ИЛ-4, ИЛ-6, тромбоциты, нитриты и уровень средних молекул.
2. Стойкую тромбоцитопению, низкое содержание оксида азота на фоне несбалансированной цитокинемии рекомендуем расценивать как прогностически неблагоприятное течение заболевания.
3. Рекомендуем рассматривать нарастание уровня средних молекул и резкое снижение содержания интерлейкина-4 и интерлейкина-6 на 7-е сутки жизни у новорожденного, перенесшего тяжелую асфиксию при рождении, как неблагоприятный прогностический признак для жизни больного.

С целью повышения качества лечения рекомендуем использовать в комплексе интенсивной терапии депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят в дозе 0,5 мл/кг ежедневно.**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеева М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного отчета (обзор литературы) / М. Г. Авдеева, М. Г. Шубич // клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3–9.
2. Александрова Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 125–127.
3. Афанасьев А. Н. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных раком желудка в раннем послеоперационном периоде / А. Н. Афанасьев, В. А. Евтушенко // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 2. – С. 47–49.
4. Афанасьева А. Н. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия / А. Н. Афанасьева,   
   И. Н. Одинцова, В. В. Удут // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 67–71.
5. [Афанасьева, Г. А.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%90%D1%84%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%81%D1%8C%D0%B5%D0%B2%D0%B0,%20%D0%93.%20%D0%90.) Особенности нарушений коагуляционного потенциала крови в условиях развития системного воспалительного ответа при гнойных тубоовариальных образованиях / Г. А. Афанасьева,   
   А. Н. Симонова // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2014. - № 11/12. - С. 5-10.
6. Ашидкова Н. В. Эффектимвность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций / Н. В. Ашидкова, Н. Н. Володин,   
   М. В. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3 – С. 80–86.
7. Бандажевский Ю. И. Роль бактериальных липополисахаридов в провоцировании иммунного конфликта в системе мать–плод /   
   Ю. И. Бандажевский // Архив патологии. – 1989. – Т. 51. – С. 77–79.
8. [Бахритдинова, Ф. А.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%91%D0%B0%D1%85%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0,%20%D0%A4.%20%D0%90.)  Влияние фотодинамической терапии на показатели эндогенной интоксикации / Ф. А. Бахритдинова,   
   К. И. Нарзикулова, С. Ш. Миррахимова // Офтальмологічний журнал. - 2015. - N 4. - С. 35-37
9. [Безруков, Л. О.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%91%D0%B5%D0%B7%D1%80%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2,%20%D0%9B.%20%D0%9E.) Діагностичне значення результатів клінічно-імунологічного обстеження у верифікації ранньої неонатальної інфекції [Текст] / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии = International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. - 2013. - Том 4, N 3. - С. 5-11 .
10. Белебез’єв Г. І. Дослідження вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові новонароджених, які потребують проведення штучної вентиляції легень / Г. І. Белебез’єв, О. Є. Окунєва / Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2009. – № 2. – С. 20–25.
11. Бережанская С. Б. Роль оксилипинов в формировании эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза при перинатальной патологии / С. Б. Бережанская, А. С. Тодорова, Е. А. Лукьянова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 137–140.
12. Бета-агрегированные белки в патологически измененных тканях. Ч. 2 : Структурные особенности пептидных включений в мембранах эритроцитов при эндогенной интоксикации / Ю.Б. Бурлака,   
    С.В. Тимченко, М.Д. Тимченко и др. // Лабораторна діагностика. - 2014. - N 2. - С. 3-8
13. [Булгаков, М.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=5&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=10&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%91%D1%83%D0%BB%D0%B3%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%B2,%20%D0%9C.%20) Изменение эндотелиальной функции и сосудистой жесткости у молодых людей с нейроциркуляторной астенией [Текст] / М. Булгаков, А. Автандилов, И. Крутовцев // Врач : ежемесячный научно-практический и публицистический журнал. - 2014. - N 10. - С. 60-62-ISSN0236-3054
14. Взаимосвязь гемодинамического профиля и функционального состояния сосудистого эндотелия у подростков с высоким и нормальным артериальным давлением / Е. Н. Андрианов, А. Н. Рывкин, О. А. Бусова, Н. Л. Карпук // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 15–18.
15. Взаимосвязь уровня оксида азота с показателями гомеостаза у больных с миомой матки / П. П. Голикова, Н. И. Тихомирова, Е. В. Клычникова [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 3 – С. 54–58.
16. Визначення генетичної детермінанти у розвитку перинатальної асфіксії новонароджених / Н. Г. Горовенко, Т. К. Знаменська, В. І. Похилько [та ін.] // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 4. – С. 37–40.
17. Влияние перфторана на динамику эндогенной интоксикации у пострадавших с тяжелой термической травмой / О. В. Филиппова, И. В. Шлык, Е. В. Полозова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 3. – С. 55–57.
18. Влияние системного фетального воспалительного ответа на состояние здоровья детей на первом году жизни / В. А. Сергеева Н. П. Шабалов, Ю. С. Александрович, С. Н. Нестеренко / Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 41–46.
19. Воеводин Д. А., Розанова Г. Н. Цитокиногормональные воздействия: положения об иммунно-эндокринной регуляторной системе / Д. А. Воеводин, Г. Н. Розанова // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 94–102.
20. Волков А. О. Динамика уровня провоспалительных цитокинов в крови родильниц после кесарева сечения при регионарной анестезии / А. О. Волков // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 4. – С. 51–57.
21. [Волков, А. О.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%92%D0%BE%D0%BB%D0%BA%D0%BE%D0%B2,%20%D0%90.%20%D0%9E.) Динамика уровня провоспалительных цитокинов в крови родильниц после кесарева сечения при тотальной внутривенной анестезии / А. О. Волков // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2015. - N 2. - С. 63-69.
22. [Гданський, С. М.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%93%D0%B4%D0%B0%D0%BD%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B8%D0%B9,%20%D0%A1.%20%D0%9C.) Особливості змін біохімічних показників крові та показників ендогенної інтоксікації у щурів після поєднаної травми грудної клітки і стегна / С. М. Гданський, Н. Є. Лісничук,   
    І. Є. Герасимюк // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - N 3 т. 3. - С. 88-91.
23. Гнатейко О. З. Зміна рівня маркерів дисфункції ендотелію в сироватці крові новонароджених з вродженими вадами серця / О. З. Гнатейко, І. Ю. Кулачковська, І. Ю. Авраменко // Перинатология и педиатрия. – 2007. – № 1(29). – С. 11–13.
24. [Гулиев, Н. Д.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%93%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%B5%D0%B2,%20%D0%9D.%20%D0%94.) Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями / Н. Д. Гулиев, Н. Д. Рагимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии : научно-практический рецензируемый журнал. - 2015. - Том 60, N 6. - С. 42-47 .
25. [Гулиев, Н. Д.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%93%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%B5%D0%B2,%20%D0%9D.%20%D0%94.) Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями / Н. Д. Гулиев, Н. Д. Рагимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии : научно-практический рецензируемый журнал. - 2015. - Том 60, N 6. - С. 42-47 .
26. [Гусейнова, Р. Г.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%93%D1%83%D1%81%D0%B5%D0%B9%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0,%20%D0%A0.%20%D0%93.) Бета-лактамазная активность сыворотки крови и уровень эндогенной интоксикации у детей с острым эшерихиозом, вызванным энтеротоксигенными Escherichia coli [Текст] /   
    Р. Г. Гусейнова // Современная педиатрия. - 2015. - N 3. - С. 35-38
27. Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1β, IL-6, TNF-α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом / А. А. Степанова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии : научно-практический рецензируемый журнал. - 2015. - Том 60, N 5. - С. 85-91 .
28. Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации / Г. В. Якорнова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии : научно-практический рецензируемый журнал. - 2015. - Том 60, N 4. - С. 50-56.
29. Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся уженщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации / Г. В. Якорнова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии : научно-практический рецензируемый журнал. - 2015. - Том 60, N 4. - С. 50-56 .
30. Динаміка вмісту цитокінів у дітей раннього віку з гострим обструктивним бронхітом на фоні тимомегалії [Текст] / Сміян О.І. [та ін.] // Лікарська справа. - 2015. - N 1/2. - С. 81-85.
31. Долгих В. Т. Нарушения коагуляционных свойств крови в раннем постреанимационном периоде и их профилактика / В. Т. Долгих, Ф. И. Разгонова, Л. Г. Шикунова // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 6. – С. 35–40.
32. Дудка І. В. Оксид азоту: клініко-діагностичне значення показників метаболізму у дітей з ревматоїдним артритом / І. В. Дудка, Л. І. Омельченко, А. Г. Ципкун [та ін.] // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 3 – С. 109–111.
33. Жданович О. І. Ендотеліальна дисфункція як причина виникнення геморагічного синдрому у новонароджених від матерів, хворих на цукровий діабет / О. І. Жданович // Перинатология и педиатрия. – 2005. – №(24). – С. 70–73.
34. Зайниддинова Р. С. Перинатальные гипоксические поражения головного мозга у детей / Р. С. Зайниддинова, И. Е. Смирнов, В. А. Иванов / Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 2. – С. 23–29.
35. Занина Е. В. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью / Е. В. Занина, Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 21–23.
36. [Захарова, Н.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=5&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=10&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%97%D0%B0%D1%85%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0,%20%D0%9D.%20)Ангиогенез и фактор роста эндотелия сосудов при цереброваскулярной патологии [Текст] / Н. Захарова, О. Воскресенская, Ю. Тарасова // Врач : ежемесячный научно-практический и публицистический журнал. - 2014. - N 10. - С. 12-14 .
37. Иванова М. В. Роль дисфункции эндотелия в развитии ювенильного ревматоидного артрита у детей / М. В. Иванова, О. И. Гармаш, Т. Н. Лебедева // Перинатология и педиатрия. – 2007. – № 2(30). – С. 85–87.
38. [Иванцок, В. М.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%98%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D1%86%D0%BE%D0%BA,%20%D0%92.%20%D0%9C.) Роль микрофлоры экссудата брюшной полости в возникновенииэндогенной интоксикации у больных при осложненном остром холецистите с сопутствующей сердечной недостаточностью ишемического генеза / В. М. Иванцок // Клінічна хірургія. - 2015. - N 5. - С. 10-11
39. Иммунореактивность и цитокиновый статус при политравме / Г. Г. Мхоян, З. Р. Тер-Погосян, М. Г. Гаспарян [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 4. – С. 60–65.

Диагностическая значимость интегрального показателя эндогенной интоксикации при тяжелом сепсисе и септическом шоке / С. Матвеев [и др.] // Врач : ежемесячный научно-практический и публицистический журнал. - 2014. - N 7. - С. 79-81 .

1. Инфузия метиленового синего у пациентов с септическим шоком / М. Ю. Кирова, О. В. Евгенов, Н. В. Евгенов [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 3. – С. 48–55.
2. [Исаков, В. А.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%98%D1%81%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%B2,%20%D0%92.%20%D0%90.)  Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций / В. А. Исаков, Д. В. Исаков // Клиническая медицина : ежемесячный научно-практический журнал. - 2015. - Том 93, N 4. - С. 16-24 .
3. Капустін О. Г. Сучасні аспекти гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених / О. Г. Капустін // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 1. – С. 52–71.
4. Кирнус Н. И. Оксид азота и хронические болезни пищеварительного тракта у детей / Н. И. Кирнус, Р. Г. Артамонов, И. Е. Смирнов // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 112–117.
5. Кирсанова А. К. Механизмы нарушения функции эндотелия сосудов при септических состояниях / А. К. Кирсанова // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 6. – С. 72–75.
6. Клигуненко Е. Н. Влияние тромбопрофилактики бемипарином на маркеры воспаления / Е. Н. Клигуненко, О. С. Козина // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 3. – С. 9–12.
7. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании ожирения у детей / Е. В. Постниковa, И. Е. Смирнов, О. И. Маслова, Л. С. Намазова-Баранова // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 5. – С. 36–39.
8. Клиническая оценка параметров иммунитета у хирургических больных с синдромом системного воспалительного ответа / М. М. Абакумов, Г. В. Булава, Н. В. Боровкова, В. Б. Хватов // Хирургия. – 2007. – № 8. – С. 24–28.
9. Козлов И. А. Метиленовый синий как ингибитор гиперпродукции эндогенного оксида азота при коррекции постперфузионной сосудистой недостаточности / И. А. Козлов, В. Н. Попцов, А. В. Алферов // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 2. – С. 7–12.
10. Коломоец Н. М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение / Н. М. Коломоец // Военно-медицинский журнал. – 2001. – № 5. – С. 29–34.
11. Колпаков И. Е. Системный воспалительный ответ (обзор) / И. Е. Колпаков, Д. Е. Афанасьев // Новые медицинские технологии. – 2003. – № 5–6. –   
    С. 70–75.
12. Кравченко Л. В. Особенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией / Л. В. Кравченко, А. А. Афонин // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. –   
    С. 39–43.
13. Кузин М. И. Синдром системного ответа на воспаление / М. И. Кузин // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 53–59.
14. Кузьменко Г. Н. Клиническое значение нарушений регуляции функции эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных / Г. Н. Кузьменко, В. В. Чемоданов, С. Б. Назаров // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 22–27.
15. Куценко Е. В. Системный воспалительный ответ в случаях гнойно-воспалительного процесса и неинфекционного воспаления. Сходство и различие / Е. В. Куценко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2001. – № 2. – С. 46–54.
16. Лабораторные критерии системной воспалительной реакции при абдоминальных хирургических инфекциях / А. И. Макаров, Н. А. Воробьева, Л. К. Добродеева, В. И. Макарова // Хирургия. – 2009. – № 5. – С. 40–45.
17. Лабораторные маркеры системного воспалительного ответа при оптимизации искусственного кровообращения / М. Х. Наджар, Ю. Г. Матвеев, В. В. Долгов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 19–21.
18. Левит Д. А. Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа / Д. А. Левит, И. Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 2. – С. 9–14.
19. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (Лекция. Часть 1) / И. Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 2.
20. Лептин - растворимый рецептор и провоспалительные факторы при инфаркте миокарда / Е. В. Белик [и др.] // Клиническая медицина : ежемесячный научно-практический журнал. - 2015. - Том 93, N 5. - С. 56-61
21. [Лопатенко, Д. Э.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%9B%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%BE,%20%D0%94.%20%D0%AD.) Оценка динамики системного воспалительного ответа у больных пиопневмотораксом при различных методах лечения /   
    Д. Э. Лопатенко // Медицина сьогодні і завтра = Медицина сегодня и завтра : науково-практичний журнал. - 2014. - N 2/3. - С. 151-153
22. Лукач В. Н. Показатели иммунитета у больных сахарным диабетом с септическим шиком / В. Н. Лукач, О. А. Мальков, А. О. Гирш // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 3. – С. 35–38.
23. Малов В. А. Медико-биологические аспекты проблемы интоксикации в инфекционной патологии / В. А. Малов, С. Г. Пак // Терапевтический архив. – 1992. – № 11. – С. 7–11.
24. Малыш И. Р. Влияние анальгоседации на индуцированную продукцию цитокинов у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2003. – № 2. – С. 67–70.
25. Мальцева Л. А. Новые диагностические критерии в дифференциации SIRS септического и несептического генеза / Л. А. Мальцева, А. О. Волков // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2005. – № 1. – С. 41–46.
26. Медвинский И. Д. Тяжелый гестоз с позиции системного воспалительного ответа / И. Д. Медвинский, В. Н. Серов, Л. Н. Юрченко [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 1 – С. 19–26.
27. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции у детей с различной активностью ювенильных артритов / Е. Ю. Емельянчик, А. Б. Салмина, А. К. Михайлова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 4. – С. 14–17.
28. Миронов П. И. Оценка течения заболевания и исходов лечения новорожденных в зависимости от наличия синдрома системного воспалительного ответа / П. И. Миронов, Н. Р. Хуссамова // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 60–63.
29. Молекулярные аспекты патогенеза грамположительного и грамотрицательного септического шока / М. В. Бондарь, И. П. Шлапак, О. М. Строгуш [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2001. – № 2. – С. 73–75.
30. Нейроспецифические биомаркеры в диагностике последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни / И. Е. Смирнов, Ю. В. Ровенская, А. Г. Кучеренко [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 2. – С. 4–7.
31. Нефросцинтиграфия и цитокины в диагностике поражений почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей / И. Н. Хворостов, И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 2. – С. 20–25.
32. [Обернихин, С. С.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%9E%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BD%D0%B8%D1%85%D0%B8%D0%BD,%20%D0%A1.%20%D0%A1.) Морфофункциональные изменения тимуса и селезенки при развитии системного воспалительного ответа у потомства самок мышей, на ранних сроках беременности подвергшихся однократному иммуностимулирующему воздействию / С. С. Обернихин, Н. В. Яглова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины : ежемесячный международный научно-теоретический журнал. - 2014. - Том 157, N 6. - С. 786-790 .
33. Опыт применения селективной адсорбции эндотоксина у пациентов с тяжелым сепсисом после открытых операций на сердце/М. Б. Ярустовский, М. В. Абрамян, Н. П. Кротенко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 39–46.
34. Особенности специфического гуморального ответа и цитокиновой регуляции при коклюше у детей / О. П. Попова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни = Epidemiology and Infections Diseases : научно-практический журнал. - 2015. - Том 20, N 5. - С. 42-48 .
35. Оценка показателей кислородного статуса у пациентов в критических состояниях системной воспалительной реакцией / С. Г. Бережной,   
    В. Н. Лукач, П. В. Цыганков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 3. – С. 35–40.
36. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей / Н. А. Пекарева, А. В. Чупрова, С. А. Лоскутова [и др.] / Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 23–27.
37. [Петрова, О. В.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%9F%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0,%20%D0%9E.%20%D0%92.) Маркеры системного воспалительного ответа у больных, оперированных по поводу осложнений инфекционного эндокардита [Текст] / О. В. Петрова, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Клиническая медицина : ежемесячный научно-практический журнал. - 2015. – Том 93, N 7. - С. 26-30 . - ISSN 0023-2149
38. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция / Д. Н. Киншт, Е. И. Верещагин, Н. М. Пасман, И. П. Верещагин // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 2. – С. 23–28.
39. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценки тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
40. Показатели системной эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета у детей с гастродуоденальной и билиарной патологией / А. А. Камалова, О. Д. Зинкевич, Г. А. Хуснуллина, Н. А. Сафина // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 3. – С. 19–23.
41. Потапов А. Л. Синдром системного воспалительного ответа и антиэндотоксиновый иммунитет после операции на органах брюшной полости / А. Л. Потапов // Клінічна хірургія. – 2008. – № 1. – С. 22–24.
42. [Прилуцкий, А. С.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%9F%D1%80%D0%B8%D0%BB%D1%83%D1%86%D0%BA%D0%B8%D0%B9,%20%D0%90.%20%D0%A1.) Уровень интерлейкина-4 у детей в возрасте до года и старше / А. С. Прилуцкий, Д. А. Лесниченко, И. А. Прилуцкая // Лабораторна діагностика. - 2015. - N 2. - С. 6-10.
43. Провоспалительные цитокины в крови и повторная судорожная активность у доношенных новорожденных с церебральной ишемией / В. Р. Гараев, Ю. В. Горелик, В. А. Любименко [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 33–37.
44. Резнікова А. Л. Роль інтерлейкінів-6, -8, -10 та трансформуючого фактору росту β1 у патогенезі хронічних захворювань нирок у дітей / А. Л. Резнікова, І. О. Комаревцева, Н. М. Головченко // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – № 4. – С. 41–44.
45. Родоман Г. В. Сывороточный альбумин при синдроме системной воспалительной реакции / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, Г. Е. Добрецов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 2. – С. 62–64.
46. Роль анестезиологического обеспечения в профилактике клинических проявлений синдрома системного воспалительного ответа у пациенток с тяжелыми формами гестоза / С. В. Туманян, М. Е. Сериков, М. Ю. Тюрморезов, Д. Ю. Манич // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 3. – С. 32–35.
47. Роль интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей у новорожденных детей в норме и патологии / М. В. Дегтярева, Д. Н. Дегтярев, Н. Н. Володин, Л. В. Ковальчук // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С 93–96.
48. Роль оксида азота и цитокинов в развитии синдрома острого повреждения легких / Т. А. Шуматова, В. Б. Шуматов, Е. В. Маркелов, Л. Г. Сухотеплая // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 1. –   
    С. 15–19.
49. Савельев В. С. Сепсис в начале ХХІ века / В. С.Савельев, Б. Р. Гельфант. – М. : «Литтерра», 2006. – С. 25–27.
50. Самсыгина Г. А. Сепсис и септический шок у новородженных детей / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 120–127.
51. Селективная сорбция эндотоксина в комплексном лечении больных тяжелым сепсисом / М. Ш. Хубутия, М. М. Абакумов, И. В. Александрова [и др.] //Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 5. – С. 65–68.
52. Сорокіна О. Ю. Синдром протизапальної компенсаторної відповіді у хворих з тяжкою опіковою травмою / О. Ю. Сорокіна // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 2. – С. 3–7.
53. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8, С-реактитвного белка в сыворотке крови как критерия в системе воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе / Т. В. Бирюкова, И. Г. Солдатова, Н. Н. Володин [и др.] / Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 43–50.
54. [Ступницька, Г. Я.](http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%A1%D1%82%D1%83%D0%BF%D0%BD%D0%B8%D1%86%D1%8C%D0%BA%D0%B0,%20%D0%93.%20%D0%AF.) Роль фактора некрозу пухлин альфа,трансформуючого фактора роста бета та С-реактивного білка у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень залежно від нутрітивного статусу / Г. Я. Ступницька // Галицький лікарський вісник. - 2014. - Т. 21, N 4. -   
    С. 62-66.
55. Сучасні методи вивчення ендотеліальної дисфункції у дітей / Н. І. Гончаренко, І. С. Лук’янова, Б. А. Тарасюк [та ін.] // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 1(25). – С. 53–55.
56. Функціональний стан ендотелію та системи L-аргініну NO у дітей з хронічними гепатитами / В. С. Березенко, Б. А. Тарасюк, О. Б. Динник, Н. І. Гончаренко // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 3 (27). –   
    С. 102–105.
57. Хмельницкий Э. И. Динамика некоторых маркеров системного воспалительного ответа у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / Э. И. Хмельницкий // Український журнал екстримальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 30–33.
58. Цилина С. В. Клиническая значимость показателей ССВО, лейкоцитарного индекса интоксикации, прокальцитонинового теста в диагностике гнойно-деструктивного пиелонефрита беременных / С. В. Цилина, Н. В. Говорова, В. Т. Долгих [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 3. – С. 29–31.
59. Цимбаліста О. Л. Характеристика цитокінового статусу у дітей раннього віку з ускладненою пневмонією на тлі залізодефіцитної анемії / О. Л. Цимбаліста, Л. І. Гаріджук // Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 1(45). – С. 66–69.
60. Ципленкова С. Э. Клиническое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей / С. Э. Ципленкова, Ю. Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 6 – С. 16–21.
61. Цитокины и матриксные металлопротеиназы при патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей / И. Е. Смирнов, А. Ю. Харитонова, А. Г. Кучеренко, А. А. Шавров // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 2. – С. 4–8.
62. Шабунина-Басок Н. Р. Морфологические эквиваленты ССВО на модели гестоза / Н. Р. Шабунина-Басок, И. В. Медвинский, Л. Н. Юрченко [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 2. – С. 58–61.
63. Шано В. П. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS-синдрома системного воспалительного ответа / В. П. Шано, Ф. И. Гульмамедов, А. Н. Нестиренко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1997. – № 6. – С. 48–53.
64. Шкурупій Д. А. Загальні тенденції клінічного перебігу синдрому полі органної недостатності у новонароджених / Д. А. Шкурупій // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 1. – С. 46–51.
65. Шубич М. Г. Адгезивные межклеточные взаимодействия / М. Г. Шубич, М. Г. Авдеева, А. Д. Вакуленко // Архив патологии. – 1997. – Т. 59. –   
    С. 4–8.
66. Экспресс-диагностика уровня эндотоксемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных / М. Б. Ярустовский,   
    Н. Н. Самсонова, Е. А. Рогальская [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 3. – С. 25–29.
67. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций / Н. В. Ашиткова, Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 80–85.
68. Яровенко Е. В. Иммунологические маркеры воспалительного процесса при муковисцидозе у детей / Е. В. Яровенко, Е. И. Кондратьева, Г. Н. Янкина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 2. – С. 55–59.
69. Ященко Ю. Б. Метаболіти оксиду азоту як діагностичний маркер легеневої ендотеліальної дисфункції при гострому ураженні легенів у новонароджених / Ю. Б. Ященко // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 26–30.
70. A longer duration of polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion improves pulmonary oxygenation in patients with septic shock / C. Mitaka, N. Tsuchida, K. Kawada [et al.] // Shock. – 2009. – Vol. 32. – P. 478–83.
71. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence / A. Romashin, D. Harris, M. Ribeiro [et al.] // J. Immunol. Meth. – 1998. – Vol. 212. – P. 169–85.
72. Akira S. Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // Cell. – 2006. – Vol. 124 (4). – P. 783–801.
73. Are serum cytokins early predictors for the outcome of burn patients with inhalation injuries who do not survive? / G. G. Gauhlitz, C. C. Finnerty, D. N. Hernbon [et al.] // CritCare. – 2008. – Vol. 12(81). – P. 1189–1194.
74. Bacterial endotoxins: Structure, biomedical significance, and derection with the Limulus amebocite lysate test. (Progr. Clin. Biol. Res. Vol. 189). New York: Alan R. Liss. Inc. – 1985. – P. 53–64. Morita T. [et al.]
75. Basic mehanisms in heart failure: the cytokine hypothesis / V. Seta, K. Shoh, B. Bozkurt [et al.] // J. Cardiac Failure. – 1996. – Vol. 2. – P. 243–249.
76. Beutler B. A. TLRs and innate immunity / B. A. Beutler // Blood. – 2009. – Vol. 113 (7). – P. 1399–407.
77. Campia U. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness / U. Campia, M. Tesauro, C. Cardillo // Br. J. Pharmacol. – 2012. –   
    Vol. 165(3). – P. 561–73.
78. Carmeliet P. Molecular basis of angiogenesis. Role of VEGF and VE-cadherin / P. Carmeliet, D. Collen // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 902. – P. 249–262.
79. Cinel I. Advances in pathogenesis and management of sepsis / I. Cinel, R. P. Dellinger // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 20. – P. 345–52.
80. Clark J. A. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the motor of critical illness / J. A. Clark, C. M. Coopersmith // Shock. – 2007. – Vol. 28. – P. 384–93.
81. Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants / L. F. Shalak, A. R. Laptook, H. S. Jafri [et al.] // Pediatrics. – 2002. –   
    Vol. 110(4). – P. 673–680.
82. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion / G. Novelli, G. Ferretti, L. Poli [et al.] // Transplant. Proc. – 2010. – Vol. 42 (4). – P. 1021–4.
83. Cristofaro P. Role of Toll-like receptors in infection and immunity: clinical implication / P. Cristofaro, S. M. Opal // Drugs. – 2006. – Vol. 66. – P. 15–29.
84. Cyclo-oxygenase-2 ingibitors: a painful lesson / S. Sanghi, E. J. MacLaughlin, C. W. Jewell [et al.] // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. – 2006. – Vol. 6(2). – P. 85–100.
85. Cytoplasmic truncation of the p55 tumor necrosis factor (TNF) receptor abolishes signaling, but not induced shedding of the receptor / Cord Brakebusch, Yaron Nophar, Oliver Kemper [et al.] // The EMBO J. – 1992. – Vol. 11(3). – P. 943–50.
86. Diagnostic and prognostic implication of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study / J. C. Marshall, D. Foster, J. L. Vinsent [et al.] // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190. – P. 527–34.
87. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for septic shock after cardiac surgery / M. Murakami, Y. Miyauchi, M. Nishida [et al.] // Circ. J. – 2009. – Vol. 73. – P. 658–61.
88. Dos Santos C. C. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective / C. C. Dos Santos, A. S. Slutsky // J. Appl. Physiol. – 2000. – Vol. 89(4). – P. 1645–55.
89. Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies / D. Dreyfuss, G. Saumon // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 294–323.
90. Early Developmental Outcomes After Newborn Encephalopathy / G. Dixon, N. Badawi, J. Kurinczuk [et al.] // Pediatrics. – 2002. – Vol. 109. – P. 26–33.
91. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic chock: the EUPHAS randomized controlled trial / D. N. Cruz, M. Antonelli, R. Fumagalli [et al.] // J.A.M.A. – 2009. – Vol. 301. – P. 2445–52.
92. Elie Saliba. Inflammatory Mediators and Neonatal Brain Damage / Elie Saliba, Anne Henrot // Biol. Neonate. – 2001. – Vol.79. – P. 224–227.
93. Evidence cardiomiocyte apoptosis in myocardium in dogs with chronic heart failure / V. G. Sharov, H. N. Saboh, H. Shimoyama [et al.] // Am. J. Pathol. – 1996. – Vol. 148. – P. 1506–1512.
94. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application / H. Shoji, T. Tani, K. Havasawa, M. Kodama // Ther. Apher. – 1998. – Vol. 2 (1). – P. 3–12.
95. Fumeaux T. Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock / T. Fumeaux, J. Pugin // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. –Vol. 166. – P. 1475–1482.
96. Hamazaki T. et al. Blood viscosity and disease. Ther Res 1985; 2: 1: 64-70.
97. Hanasawa K. New approach to endotoxin and septic chock by means of polymyxin B immobilized fiber / K. Hanasawa, T. Tani, M. Kadama // Surg. Gynecol. Obstel. – 1989. – Vol. 168 (4). – P. 323–31.
98. Herpes simplex virus 1 infection induces the expression of proinflammatory cytokines, interferons and TLR7 in human corneal epithelial cells / H. Li, J. Zhang, A. Kumar [et al.] // Immunology. – 2006. – Vol. 117 (2). – P. 167–176.
99. Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages / K. Meijer, M. de Vries, S. Al-Lahham [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6(3). – Article ID e17154.
100. Immune mehanisms of cardiac diseas / L. G. Lange, G. F. Seureines // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1129–1135.
101. Impaired endothelium-dependent vasodilation in normoglycemic obese about humans / G. P. Van Guilder, G. L. Hoetzer, D. R. Dengel [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – Vol. 47 (2). – P. 310–3.
102. Inflammatory cytokine in newborn infants / A. Sarandakou, G. Giannaki, A. Malamitsi-Puchner [et al.] // Mediators of Inflammation. – 1998. – Vol. 7. – P. 309–312.
103. Interaction between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and disbetes / K. J. Mather, A. Lteif, H. O. Steinberg [et al.] // Disbetes. – 2004. – Vol. 53(8). – P. 2060–6.
104. Ishiguri H. et al. Changes in the total water content and free water and morphological changes in 6-ANA cerebral edema. Cytoprot Cytobiol 1985; 3: 25-34.
105. Ishiguri H., Kichiwaki H., Takada J. et al. distribution and movement of tissue water in G-ANA-induced brain edema. Cytoprot Cytobiol Exc Med (Amsterdam) 1986; 3: 43:-51.
106. Kobayashi S. et al. The effect of SS-094 on RBC fitrability. Cytoprot Biol 1983; 1:125-129.
107. Kubota S., Ohmori S., Nagashima C. Experimental and clinical studies of cerebral blood flow in cerebrovascular disorders. In: Cytoprotection & Cytobiology. Eds. F. Nagao et al. Exc Med (Amsterdam) 1987; 4: 164-172.
108. Kumar A. Tumor necrosis factor and interleukic-1b are responsible for in vitro myocardiac cell depression indused by human septic shok serum / A. Kumar, L. Dee // J. Exp. Med. – 1996. – Vol. 183. – P. 949–958.
109. Kuninaka T., Senga Y., Senga H. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract J Ceel Phisiol 1991; 146: 1:148-155.
110. Liver organogenesis promoted by endothelian cells prior to vascular function / K. Matsumoto, H. Yoshitomi, J. Rossant [et al.] // Science. – 2001. – Vol. 294. – P. 559–563.
111. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients / A. S. Greenstein, K. Khavandi, S. B. Witers [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119 (12). – P. 1661–70.
112. Lopez J. Receptors, rafts, and microvesicles in thrombosis and inflammation / J. Lopez, I. Del Conde, C. Shrimpon // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3. – P. 1737–1744.
113. Marker or mediator? Changes in endotoxin activity as a predictor of adverse outcomes in critical illness / D. J. Klein, A. Derzko, A. Seeley [et al.] // Crit. Care. – 2005. – Vol. 9 (Suppl. 1). – P. 161.
114. Markers of endothelian and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities / S. Hugh, B. Hunt, K. Palmer [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1410.
115. Marshall J. C. Endotoxin in the pathogenesis of sepsis / J. C. Marshall // Contrib. Nephrol. – 2010. – Vol. 167. – P. 1–13.
116. Mechanisms of polymyxin B endotoxin removal from extracorporeal blood flow: inolecular interactions / S. Vesentini, M. Soncini, G. B. Fiore, A. Redaelli // Contrib. Nephrol. – 2010. – Vol. 167. – P. 45–54.
117. Morris M. C. Pediatric cardiopulmonarycerebral resuscitation: an overview and future directions / M. C. Morris, V. M. Nadkarni // Crit. Care Clin. – 2003. – Vol. 19(3). – P. 337–364.
118. Nifedipine prevents vascular endothelial dysfunction in a mouse model of obesity and type 2 diabetes, by improving eNOS dysfunction and dephosphorylation / E. Yamamoto, T. Nakamura, K. Kataoka [et al.] // Biochem. Biophis. Res. Commun. – 2010. – Vol. 403 (3–4). – P. 258–63.
119. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C / F. Perticone, R. Ceravolo, M. Cantagliota, G. Ventura // Diabetes. – 2001. – Vol. 50 (1). – P. 159–65.
120. Obrien D. P. Tumor necrosis factor alfa receptor I is important for survival from Streptococcus pneumonia infections / D. P. Obrien, D. E. Briles, A. H. Szalai // Infect. and immune. – 1999. – Vol. 59(1). – P. 24–28.
121. Opal S. M. The host response to endotoxin, antilipopolysaccharide strategies, and the management of severe sepsis / S. M. Opal // Int. J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 297. – P. 365–77.
122. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis / S. Abe, A. Azuma, H. Mukae [et al.] // Intern. Med. – 2012. – Vol. 51 (12). – P. 1487–91.
123. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta concentrations on outcome of full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy / N. Oygur, O. Sonmez, O. Saka [et al.] //Arch. Dis. Chid. – 1998. – Vol. 79(3). – P. 190–193.
124. Procoagulant protein levels are differentially increased during human endotoxemia / P. H. Reitsma, J. Branger, B. Van Den Blink [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1. – P. 1019–23.
125. Reidermann N. C. Fluid resuscitation and immunomodulation in the critically ill / N. C. Reidermann, H. Murray, J. A. Kellum // Nature Med. – 2003. – Vol. 9(5). – P. 517–24.
126. Relationship between plasma levels of lipopjlysaccharride(LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock / S. M. Opal, P. J. Scannon, J. L, Vincent [et al.] // J Infect. Dis. – 1999. – Vol. 180. –   
     P. 1584–9.
127. Riyas P. K. Neonatal mechanical ventilation / P. K. Riyas, K. M. Vijaykumar, M. L. Kulkarni // Ind. J. Pediatrics. – 2003. – Vol. 70(7). – P. 120–4.
128. Robbins S. L. Pathologic basis of disease / R. C. Cotran, V. Kumar, S. L. Robbins [et al.] // USA. – 2006. – P. 1400.
129. Role of the cGMP versus 20-HETE in the vasodilatator response to nitric oxide in rat cerebral arteries / C. W. Sun, J. R. Falck, H. Okamoto [et al.] // Am. J. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. 339–350.
130. Romashin A. D. Bench-to-bedside review: Clinical experience with the endotoxin activity assay / A. D. Romashin, D. J. Klein, J. C. Marshall // Crit. Care. – 2012. – Vol. 16. – P. 248. doi: 10.1186/cc11495.
131. Ryuu H. et al. Effect of solcoseryl on experimental cerebral injury: morphological studies of cerebral mitochondria. Kihon to Rinsho. Clin Report 1983; 17 : 2 : 465-471.
132. Schneider C. P. The role of interleukin-10 in the regulation of the systemic inflammatory response following trauma-hemorrhage / C. P. Schneider, M. G. Schwacha, I. H. Chaudry // Biochim Biophys Acta. – 2004. – Vol. 1689. – P. 22–32.
133. Schwacha M. G. The cellular basis of post-burn immunosuppression: macrophages and mediators / M. G. Schwacha, I. H. Chaudry // Int J Mol. Med. – 2002. – Vol. 10(3). – P. 239–243.
134. Selective absorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis / S. E. Horoshilov, N. A. Karpun, S. G. Polovnikov [et al.] // Obschaja reanimatologija. – 2009. – Vol. 5 (6). – P. 83–7.
135. Tesauro M. Obesity, blood vessels and metabolic syndrome / M. Tesauro, C. Cardillo // Acta Physiol. Scand. – 2011. – Vol. 203(1). – P. 279–86.
136. The effects of central pro-and anti-inflammatory immune challenger on depressive-like behavior induced by chronic forced swim stress in rats / Y. Pan, W. Lin, W. Wang [et al.] // Behav Brain Res. – 2013. – Vol. 247. –   
     P. 232–40.
137. The interaction between coronary endotelian dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans / S. Lavi, E. H. Yang, A. Prasad [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51(1). – P. 127–133.
138. The prostacyclin stimulating plasma factor activity improves thromboresistance only if vascular PGI2-production is intact / H. Sinziger, M. R. Ulm, I. Neumann [et al.] // Thromb. Res. – 1996. – Vol. 84(6). – P. 475–480.
139. TLR signaling pathway in patients with sepsis / R. Salomao, P. S. Martins, M. K. Brunialti [et al.] // Shock. – 2008. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. 73–7.
140. Tramblay L. Injurious ventilator strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model / L. Tramblay, F. Valenza, S. P. Ribeiro // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99(7). – P. 944–52.
141. Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber / H. Aoki, M. Kadama, T. Tani, K. Hanasawa // Am. J. Surg. – 1994. – 167. – P. 412–7.
142. Volpe J. J. Neurology of the neborn / J. J. Volpe. – Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2008.
143. Vаscular alteration in high-fat diet-obese rats: role of endothelial L-argenin/NO pathway / T. B. Nascimento, R. D. Baptista, P. C. Pereira [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2011. – Vol. 97(1). – P. 40–5.
144. Wellen K. E. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue / K. E. Wellen, G. S. Hotamisligil // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112(12). –   
     P. 1785–8.
145. Yamasaki Y., Yamamoto Y., Senga Y. Decreased cerebral metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) with stroke and its possible improvement by solcoseryl. Clin Exp Hypertens A 1991; 13: 5: 1051-1057.
146. Yeh F. L. Deficient transforming growth factor beta and interleukin-10 response contribute to the septic death of burned patients / F. L. Yeh, H. D. Shen, R. H. Fang // Burns. – 2002. – Vol. 28(7). – P. 631–637.
147. Yonekura M. Effects of solcoseryl on localized cerebral blood flow – clinical evaluation. Ther Res 1989; 10: 2: 137-145.