

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-87-94

Метаболизм жирных кислот у новорожденных с сепсисом; Сообщение 1 — Новая шкала прогнозирования клинических исходов

Гизатуллин Р.Х.¹, Лейдерман И.Н.², Мухаметзянов А.М.¹, Гизатуллин Р.Р.¹, Сатаев В.У.^{1, 3}¹ Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, ул. Ленина, 3, 450008, Россия)² ГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России» (г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, Россия)³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан Городская детская клиническая больница № 17 города Уфа (450065, г. Уфа, ул. Свободы 29, Россия)

Fatty acid metabolism in newborns with sepsis; Report 1 — New clinical outcome prediction scale

R.Kh. Gizatullin¹, I.N. Leiderman², A.M. Mukhametzyanov¹, R.R. Gizatullin¹, V.U. Sataev^{1, 3}¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation³ City Children's Clinical Hospital No. 17 of the city of Ufa (450065, Ufa, 29 Svobody St., Russia)

Для цитирования: Гизатуллин Р.Х., Лейдерман И.Н., Мухаметзянов А.М., Гизатуллин Р.Р., Сатаев В.У. Метаболизм жирных кислот у новорожденных с сепсисом; Сообщение 1 — Новая шкала прогнозирования клинических исходов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;173(1): 87–94. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-87-94

For citation: Gizatullin R.Kh., Leiderman I.N., Mukhametzyanov A.M., Gizatullin R.R., Sataev V.U. Fatty acid metabolism in newborns with sepsis; Report 1 — New clinical outcome prediction scale. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173(1): 87–94. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-87-94

Гизатуллин Раис Хазаевич, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО
Мухаметзянов Азат Мунирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии; Главный врач
Сатаев Валерий Уралович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО
Лейдерман Илья Наумович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии
Гизатуллин Ринат Раисович, ординатор кафедры неврологии

Rais Kh. Gizatullin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of IDPO; ORCID: orcid.org/0000-0001-6170-8668

Azat M. Mukhametzyanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Epidemiology; Head physician; ORCID: orcid.org/0000-0003-1696-3146

Ilya N. Leiderman, MD, professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology; ORCID: orcid.org/0000-0001-8519-7145

Valery U. Sataev, Department of Pediatric Surgery with course of IAPE, Professor, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8641-7875>

Rinat R. Gizatullin, resident of the department of neurology; ORCID: orcid.org/0000-0003-4910-5383

✉ Corresponding author:

Сатаев Валерий Уралович
Valery U. Sataev
sataev.valery@gmail.com

Резюме

Цель — разработать оригинальную шкалу прогнозирования клинического исхода у новорожденных с сепсисом, основанную на оценке глубины метаболических нарушений.

Методы. Дизайн — ретроспективное, наблюдательное, одноцентровое исследование. В анализ включены данные медицинских карт 163 новорожденных с сепсисом. Для оценки информативности исследуемых клинико-лабораторных переменных признаков была использована мера Кульбака. За функцию отклика был взят клинический исход заболевания: выжил или умер.

Результаты. Проведен анализ информативности клинико-лабораторных показателей новорожденных относительно риска развития неблагоприятного клинического исхода, разработаны пороговые значения наиболее информативных показателей, которыми явились: число тромбоцитов крови, уровень общего белка крови, масса тела и количество нейтрофилов крови. Разработана шкала Индекс Клинико-Лабораторного Состояния Новорожденных (ИКЛНС),

которая учитывает глубину метаболических нарушений. ROC — анализ (AreaUnderCurve — 0,723) и метод информативности (коэффициент информативности 0,992) показали, что шкала ИКЛСН может использоваться в отделении реанимации и интенсивной терапии для прогнозирования риска неблагоприятного клинического исхода и оценки эффективности проводимого лечения у новорожденных с органной дисфункцией, причиной которой явилась системная инфекция.

Заключение. Новая шкала ИКЛСН позволяет прогнозировать развитие неблагоприятного клинического исхода сепсиса с учетом глубины метаболических расстройств у новорожденных с сепсисом.

Ключевые слова: сепсис, новорожденные, метаболизм, прогнозирование клинического исхода

Summary

The aim of our study was to develop a new scale for predicting clinical outcome in newborns with sepsis, taking into account the information about depth of metabolic disorders

Methods. Design of study — retrospective observational single-center study. Medical cards data of 163 newborns with sepsis were included in analysis. To measure the predictive value of the analyzed clinical and laboratory signs we used the Kullback measure. The clinical outcome of the disease was determined as the response function: survived or died.

Results. An analysis of the predictive value of the clinical and laboratory parameters of in newborns with sepsis was made, the threshold values of the most informative indicators were developed, which were: the number of blood platelets, the level of total blood protein, body weight and the number of blood neutrophils. The Clinical and Laboratory Condition Index for Newborns scale has been developed, which takes into account the depth of metabolic disorders. ROC analysis (Area Under Curve — 0,723) and the information method (information coefficient 0.992) showed that the Clinical and Laboratory Condition Index score can be used in the intensive care unit to predict the risk negative clinical outcome and evaluate the effectiveness of treatment in infants with organ dysfunction caused by systemic infection.

Conclusion. New Clinical and Laboratory Condition Index score scale allows to predict the development of negative outcome of sepsis in newborns taking into account the depth of metabolic disorders in newborns with sepsis.

Key words: sepsis, newborns, metabolism, clinical outcome predictors

Введение

Недавно опубликованные исследования продемонстрировали, что тромбоциты являются интегральным клеточным элементом крови для анализа выраженности митохондриальной дисфункции [1]. В частности, было показано, что связанные с митохондрией биомаркеры и метаболиты могут быть расценены как предикторы клинического исхода у пациентов с сепсисом [2–6]. Разнообразные исследования структуры и функции тромбоцитов позволяют определять параметры, которые отражают метаболизм в интактном тромбоците, а также особенности внутриклеточного потребления кислорода и общую активность окислительного фосфорилирования [7, 8, 9]. Тромбоциты обладают высоким уровнем метаболизма и энергопластичности, способны переключаться на использования энергии преимущественно жирных кислот для активизации окислительного фосфорилирования и процессов агрегации [10, 11, 12]. Они способны реагировать на скорость течения перекисного окисления липидов, оказывать влияние на цикл трикарбоновых кислот и функцию митохондрий [13].

Тромбоцитопения тесно связана с неблагоприятным исходом сепсиса, митохондриальная дисфункция тромбоцитов коррелирует с клинической активностью и прогнозом заболевания при сепсисе [14]. Ряд исследователей продемонстрировали, что при сепсисе нарушается функция митохондрий, что приводит к грубым метаболическим расстройствам клеток крови, миокарда и острой атрофии мышц [15, 16]. Тромбоцитопения в целом коррелирует с продолжительностью лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительностью проведения заместительной терапии, частотой массивных кровотечений и летальностью [17].

Нейтрофилы, напротив, имеют очень мало митохондрий, которые не играют роли в энергетическом обмене, но поддерживают свой потенциал митохондриальной мембраны для апоптотической передачи сигналов [18]. Энергия, необходимая для хемотаксиса и активности нейтрофилов, получается из гликолиза. Изменения в клеточной биоэнергетике в этом типе клеток могут затем ощущаться как изменения их биологической функции в ответ

на основное патологическое состояние, так и их реакцию на хронический метаболический стресс [19]. Критические состояния, в частности, сепсис сопровождается нейроэндокринным и цитокиновым ответом, который изменяет общую направленность реакций белкового обмена в сторону выраженного гиперкатаболизма. Белок в скелетных мышцах быстро метаболизируется в ответ на повышенные потребности после травм или острых воспалительных заболеваний. Катаболизм чистого белка приводит к потере мышечной массы тела и может способствовать дисфункции органов [20]. Метаболические изменения при сепсисе сопровождаются нарушением углеводного обмена, липиды и белок становятся основным источником энергии, активизируется глюконеогенез, развивается белково — энергетическая недостаточность. Понимание метаболических изменений при критических заболеваниях является важной частью оценки этой

развивающейся медицины, а также важно для разработки и реализации соответствующего плана нутритивной поддержки для критически больных пациентов и соответствующие цели для доставки энергии и белка. Гипоальбуминемия при поступлении была прогностическим фактором неблагоприятного исхода у детей в критическом состоянии. Это связано с более высокой смертностью, более длительным пребыванием в ОРИТ, а также с более длительной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [21]. Прогнозирование развития белково-энергетической недостаточности, мониторинг метаболических нарушений, адекватная нутритивная поддержка являются основой успешного лечения пациентов с сепсисом.

Цель работы. Разработать шкалу прогнозирования клинического исхода у новорожденных с сепсисом с учетом глубины метаболических нарушений.

Материалы и методы

Дизайн исследования — ретроспективное, обсервационное, одноцентровое. Критерии включения: пациенты с ранним неонатальным сепсисом. Количество пролеченных новорожденных в отделении ОРИТН ГКБ № 17 г. Уфы за период с 2014 по 2016 г. составило 630. За указанный период количество новорожденных, госпитализированных с сепсисом — 163 ребенка (25,96%). Инфекционный очаг локализовался в легких. Погибло 34 новорожденных с сепсисом (20,9%). Проводился контроль биохимических показателей крови (общий белок, альбумин, амилаза

крови, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), билирубин, глюкоза крови, электролиты); контроль общего анализа крови (уровень гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоформулы). Были вычислены информативность, пороговые значения и диагностические коэффициенты (ДК) вышеуказанных клинико-лабораторных показателей. Для оценки информативности была использована мера Кульбака [22]. За функцию отклика был взят исход заболевания: выжил или умер.

Результаты

Для оценки исходного клинического статуса новорожденного был проведен анализ информативности [22] клинико-лабораторных показателей новорожденных относительно риска развития летального исхода. Наиболее важные результаты представлены в табл. 1. Для оценки информативности признаков была использована мера Кульбака. За функцию отклика был взят исход заболевания: выжил или умер. Данные табл. 1 указывают на то, что максимальной информационной ценностью относительно

риска развития летального исхода у детей с ранним неонатальным сепсисом обладают: число тромбоцитов крови, уровень общего белка крови, масса тела и количество нейтрофилов крови. Затем нами были вычислены пороговые значения количества тромбоцитов, уровня общего белка крови, массы тела и количества нейтрофилов. В зависимости от значения диагностического коэффициента каждому параметру был присвоен оценочный балл. Клинико-лабораторные показатели

Показатель	Коэффициент информативности
Гематокрит	0,45
Глюкоза	0,5
Количество эритроцитов	0,6
Содержание гемоглобина	0,8
Количество лейкоцитов	0,7
Количество нейтрофилов	1,1
Количество лимфоцитов	0,6
Общий белок	1,7
Количество тромбоцитов	1,8
Масса тела	1,49

Таблица 1. Информативность клинико-лабораторных показателей у исследуемых детей

по предложенной нами шкале находят соответствие каждого значения оценочному баллу, затем баллы суммируются (табл. 2).

При суммарном показателе 13 баллов и менее вероятность летального исхода составила более 95%, от минус 13 до минус 9 вероятность летального исхода — 90%, при показателе от минус 8,9 до минус 5 вероятность летального исхода — 42%, от минус 4,9 до минус 1 — 37%, от минус 0,9 до 2,9 баллов вероятность летального исхода — 10%, от 3 до 7 баллов вероятность летального исхода — 5%, более 7 баллов вероятность летального исхода — менее 3%.

Каждому значению вероятности летального исхода присвоена определенная степень метаболической дисфункции (табл. 3).

Таким образом, нами была создана шкала прогнозирования летального исхода новорожденных с сепсисом в зависимости от степени тяжести метаболических нарушений [25].

Следующим этапом нами была определена значимость шкалы ИКЛСН основанной на клинико — лабораторных показателях при их комплексном анализе. Для этого была проведена оценка информативности этой шкалы.

Мы разбили данный упорядоченный ряд на интервалы (2-я графа). В следующие две графы (3-я и 4-я) помещали данные по частоте попадания

показателя из группы А и В в каждый интервал. Графы 5 и 6 заполняли значениями относительной частоты в %, принимая за 100% сумму частностей соответственно А и В во всех диапазонах. Чтобы свести к минимуму влияние выбора границ интервалов на результаты, в каждом интервале определяли средневзвешенные (сглаженные) частности методом вычисления взвешенной скользящей средней. При этом учитывали частоту данного признака в четырех соседних диапазонах по формуле:

$$y_3=(y_1+2y_2+4y_3+2y_4+y_5)/10$$

Для упрощения дальнейших вычислений округляли сглаженные частности в процентах с точностью до 1, кроме тех, величина которых была меньше 5%. В этих случаях округляли с точностью до первого знака после запятой. ДК — это логарифм отношений сглаженных частностей, умноженный на 10 и округленный с точностью до 1.

Величина информативности J i-го диапазона j-го признака равна:

$$J(x^i_j)=DK(x^i_j)1/2[P(x^i_j/A)-P(x^i_j/B)],$$

где DK(xⁱ_j) — диагностический коэффициент i-го диапазона j-го признака; P(xⁱ_j/A) — вероятность

Таблица 2.
Индекс клинико-лабораторного состояния новорожденных детей с органной дисфункцией (ИКЛСН)

Вес (гр)	балл	Количество тромбоцитов (×10 ⁹ /л)	балл
<800	-10	<150	-5
800–1400	-9	150–199	-3
1401–2000	-4	200–249	0
2001–2600	1,5	250–299	-4
2601–3200	7	300–350	-6
>3200	14	>350	-8
Общий белок (г/л)	балл	Нейтрофилы ×10 ⁹ /л	балл
<46	-1	<5	1
46–49	2	5–8,5	0
50–52	5	8,6–11,9	1
53–56	5	12–15	2
57–59	5	15,1–18,5	-1
60–62	1	18,6–21	-1
63–66	-3	21,1–25	-7
67–69	-3	>25	-10
<69	-7		

Таблица 3.
Вероятность летального исхода с использованием шкалы ИКЛСН в зависимости от степени метаболической дисфункции

Оценка тяжести состояния в баллах		Вероятность летального исхода	Степень метаболической дисфункции
<-13		>95%	7
-13	-9	90%	6
-8,9	-5	42%	5
-4,9	-1	37%	4
-0,9	2,9	10%	3
3	7	5%	2
>7		<3%	1

(сглаженная частность) попадания в группу А i -го диапазона j -го признака.

Для составления диагностической таблицы мы вычислили информативность признака x_j , равную сумме информативностей его диапазонов.

$$J(x_j) = \sum_i J(x_j^i).$$

Четкой границей между областью, где сосредоточены диагностические коэффициенты (ДК) группы А и группы В, являются интервалы, характеризующие минимальной информативностью. Клинико-лабораторные показатели в нашем исследовании были распределены ненормально (критерий Шапиро–Уилка), поэтому для статистического анализа использовались непараметрические тесты. Достоверность различий между группами проверялась при помощи критерия Манна–Уитни. Достоверными считались выводы при значении $p < 0,05$.

Коэффициент информативности шкалы равен 0,992, что является высокоинформативным показателем. Пороговое значение, позволяющее различать новорожденных детей в дифференцируемых состояниях равно минус 1.

Для оценки эффективности работы систем оценки тяжести состояния детей применяли ROC — анализ (Receiver Operator Characteristic — линия или кривая оперативной характеристики) (рис. 1).

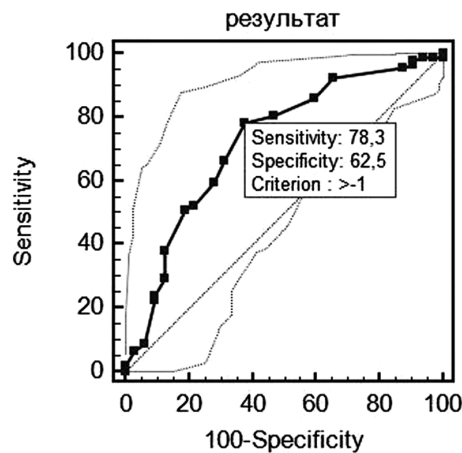


Рисунок 1.
ROC-анализ шкалы ИКЛСН

В нашем случае площадь (Area Under Curve) под ROC-кривой (Receiver Operator Characteristic — линия или кривая оперативной характеристики) равна 0,723 и возможности шкалы ИКЛСН оцениваются как хорошие, точка разделения равна минус 1. Результаты ROC-анализа и метода информативности практически полностью совпали.

Таким образом, два метода, показали, что шкала ИКЛСН (Индекс Клинико-Лабораторного Состояния Новорожденных) может использоваться в отделении реанимации для прогнозирования риска

J	Z(J,1)	Z(J,2)	K(J)	K1(J)	K2(J)	K3(J)	CK1(J)	CK2(J)	DK(J)	U(J)
1	-13,0	-9,0	7,0	0,0	0,219	0,000	0,200	0,059	5,324	0,376
2	-9,0	-5,0	11,0	15,0	0,344	0,163	0,269	0,158	2,318	0,129
3	-5,0	-1,0	14,0	24,0	0,438	0,261	0,266	0,235	0,536	0,008
4	-1,0	3,0	0,0	37,0	0,000	0,402	0,122	0,248	-3,082	0,194
5	3,0	7,0	0,0	16,0	0,000	0,174	0,044	0,150	-5,351	0,284
		S =	32,0	92,0	1,000	1,000	0,900	0,849		0,992

Таблица 4.
Результат диагностики на основе шкалы ИКЛСН (Индекс Клинико-Лабораторного Состояния Новорожденных)

Название шкалы	NTISS	pSOFA	MOSF	ИКС	PRISM
Название раздела характеризующего метаболическую дисфункцию	Метаболизм/нутриенты	Не выделен	Желудочно-кишечный тракт/печень	Метаболические расстройства	Не выделен
Показатели характеризующие метаболическую дисфункцию	1. Энтеральное питание 2. Фототерапия 3. Парентерально жировые эмульсии 4. Парентерально аминокислоты 5. Инсулин 6. Инфузии калия	1. Индекс оксигенации 2. Креатинин 3. Количество тромбоцитов 4. Билирубин	1. Необходимость в переливании крови >20 мл/кг за сутки из-за стресс-язв (необходимо эндоскопическое подтверждение)/Биллирубин крови >50 ммоль/л 2. Уровень ЛДГ в два и более раза превышает норму Энцефалопатия 2–3 степени (по Saunders et al.)	1. Инфузионная терапия до 50% физ. потребности K ⁺ до 1,5 ммоль/кг/сут 2. Инфузионная терапия >50% физ. потребности K ⁺ >1,5 ммоль/кг/сут Полное парентеральное питание	1. Общий билирубин, мкмоль/л <60 мкмоль/л (после 1мес) 2. Калий плазмы, ммоль/л 3,0–3,5 или 6,5–7,5 <3,0 или >7,5 3. Кальций плазмы, ммоль/л 1,75–2,0 или 3,0–3,75 4. Глюкоза, ммоль/л 2,2–3,3 или 14,0–22,2 <2,2 или >22,2 5. [HCO ₃ ⁻] плазмы (AB), ммоль/л <16 или >32 <1,75 или >3,75

Таблица 5.
Отражение метаболической дисфункции в шкалах интегральной оценки тяжести состояния новорожденных [32, 33, 34, 35, 36]

летального исхода и оценки эффективности проводимого лечения у новорожденных с органной дисфункцией, причиной которой явилась инфекция.

Обсуждение

Сепсис является неотложным и тяжелым патологическим процессом с высокой заболеваемостью и смертностью и в настоящее время определяется как дисфункция органов, угрожающая жизни, которая является результатом нерегулируемой реакции хозяина на инфекцию [24–27]. Исследования показали, что органная недостаточность является одним из наиболее пагубных осложнений сепсиса, а легкие являются первым органом, который выходит из строя [25].

Метаболические нарушения также являются одними из самых важных факторов риска развития сепсиса у новорожденных [24]. Как представлены показатели метаболической дисфункции в шкалах интегральной оценки тяжести состояния новорожденных, которые используются в отделениях интенсивной терапии и реанимации: NTISS, pSOFA, MOSF, ИКС, PRISM? В рассматриваемых шкалах обращает на себя внимание учет метаболической дисфункции, однако, имеется разный подход в её отражении. Рассмотрим название этого раздела в шкалах. В шкалах NTISS и ИКС эти разделы так и называются метаболизм и метаболические расстройства.

В шкале MOSF раздел желудочно-кишечный тракт/печень можно отнести к характеристике метаболических расстройств. В шкале pSOFA и PRISM эти разделы специально не выделены, но учитываемые показатели: креатинин, количество тромбоцитов, билирубин, в шкале pSOFA, можно отнести к этому разделу, характеризующему метаболизм. В шкале PRISM к показателям, характеризующим метаболизм можно отнести общий билирубин, ионы калия и кальция, содержание в крови глюкозы, гидрокарбоната. Даны пороговые значения этих показателей.

Обращает внимание разный способ отражения метаболических расстройств. В шкале NTISS это качественные показатели: проводится или не проводится энтеральное и парентеральное питание, в шкале ИКС это количественные характеристики: удельный вес инфузионной терапии от физиологической потребности в жидкости, какое количество ионов калия вводится и проводится ли парентеральное питание.

В шкалах MOSF и PRISM, основанных на количественной оценке физиологических показателей, с пороговыми значениями метаболические изменения характеризуют разные признаки по количеству и по качеству. Безусловно, в шкалах используются наиболее информативные признаки отражающие тяжесть состояния новорожденных и метаболизм. Но можно предположить, что эффективность использования информации, полученной при использовании данных шкал, в стационарах разного уровня может сильно отличаться.

У пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации, как у новорожденных, так и у взрослых степень расстройств оценивается шкалами интегральной оценки тяжести состояния.

Простота метода позволяет без дополнительных материальных затрат использовать его в стационарах любого уровня.

У взрослых пациентов при абдоминальном сепсисе, тяжелой сочетанной травме расход энергии возрастает в 2–3 раза, метаболизм характеризуется гиперметаболизмом и гиперкатаболизмом. При проведении непрямой калориметрии при состояниях требующих заместительной терапии потребление энергии превосходит расчетные на основе антропометрических показателей. Единичные работы представляют данные о метаболических изменениях у новорожденных с сепсисом и детей более старшего возраста [29, 30]. Так, пилотные исследования были проведены Chwals с соавторами, в которых была проведена непрямая калориметрия у детей на искусственной вентиляции легких, некротический энтероколит на разных стадиях заболевания, энергетические потребности были значительно ниже, чем предсказаны по уравнениям, которые учитывали теоретическое увеличение потребности в энергии и белке, которые сопровождают критические состояния. R. A. Turi было показано, что в каждой возрастной группе младенцев и детей младше семи лет нет существенных различий в расходе энергии покоя (REE), потреблении кислорода (VO_2), выделении углекислого газа (VCO_2). У детей с документированным сепсисом не было значимых различий энергетического обмена в сравнении с детьми только с синдромом системного воспалительного ответа. Тяжесть состояния детей оценивалась шкалой PRISM. Не было обнаружено корреляции между показателями PRISM и REE. Технические трудности при проведении непрямой калориметрии у детей находящихся на ИВЛ могут быть связаны с режимом вентиляции легких. При проведении высокочастотной вентиляции и высоких концентрациях кислорода во вдыхаемой смеси выше 60% непрямую калориметрию проводить не представляется возможным. Респираторный коэффициент у младенцев и детей с синдромом системного воспалительного ответа и сепсисом находился в диапазоне 0,75–1,12 (медиана 0,882), что свидетельствовало о преимущественном окислении углеводов и жиров. Причины отсутствия гиперметаболизма у детей с сепсисом не ясны [29].

Mehta N. M. с соавторами отмечает, что у детей на ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии потребление белка и энергии остается неадекватным. Улучшить результаты нутриционной поддержки возможно с использованием энтерального питания и участием нутрициолога в лечебном процессе. Факторами препятствующими адекватному проведению энтерального питания являются отсутствие единого подхода, организационные проблемы [31]. Метаболическую экспертизу ряд авторов настоятельно рекомендует использовать в качестве дополнительной методологии для ранней диагностики и прогноза сепсиса и септического шока [28].

Заключение

Разработанная оригинальная шкала может использоваться самостоятельно, а также в качестве дополнения к любой другой, что позволяет

прогнозировать течение сепсиса новорожденных, оценить эффективность проводимого лечения без дополнительных материальных затрат.

Вклад авторов: Р.Х. Гизатуллин — разработка карт пациентов, сбор материала, статистическая обработка, анализ полученных результатов. И.Н. Лейдерман — идея научной статьи, руководство проектом, критическая переработка материала, перевод на английский язык. А.М. Мухаметзянов — организация исследования, внедрение изобретения в практическую работу стационара. Р.Р. Гизатуллин — обзор литературы, практическая реализация идеи, интеграция полученных данных, перевод на английский язык. В.У. Сатаев критический анализ статьи, реализация идеи.

Литература | References

1. Chacko B. K., Smith M. R., Johnson M. S. et al. Mitochondria in precision medicine; linking bioenergetics and metabolomics in platelets. *Redox biology*. 2019, Vol.22, 101165 P.
2. Japiassu A. M., Santiago A. P. S. A., d'Avila J. da C. P. et al. Bioenergetic failure of human peripheral blood monocytes in patients with septic shock is mediated by reduced F1Fo adenosine-5'-triphosphate synthase activity. *Critical care medicine*. 2011, Vol. 39, no. 5, pp. 1056–1063.
3. Kraft B. D., Chen L., Suliman H. B. et al. Peripheral Blood Mononuclear Cells Demonstrate Mitochondrial Damage Clearance During Sepsis. *Critical care medicine*. 2019, Vol. 47, no. 5, pp. 651–658.
4. Clere-Jehl R., Helms J., Kassem M. et al. Septic shock alters mitochondrial respiration of lymphoid cell-lines and human peripheral blood mononuclear cells: the role of plasma. *Shock*. 2019, Vol. 51, no. 1, pp. 97–104.
5. Robb E. L., Hall A. R., Prime T. A., Eaton S. Correction: Control of mitochondrial superoxide production by reverse electron transport at complex I. *The Journal of biological chemistry*. 2019, Vol. 294, no. 19, pp. 7966.
6. Hu Q., Ren J., Ren H., Wu J., Wu X. et al. Urinary mitochondrial DNA identifies renal dysfunction and mitochondrial damage in sepsis-induced acute kidney injury. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018, Vol. 2018.
7. Zharikov S., Shiva S. Platelet mitochondrial function: from regulation of thrombosis to biomarker of disease. *Biochemical Society Transactions*. 2013, Vol. 41, no. 1.
8. Kramer P. A., Ravi S., Chacko B., Johnson M. S. et al. A review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes: implications for their use as bioenergetic biomarkers. *Redox biology*. 2014, Vol. 2, pp. 206–210.
9. Chacko B. K., Kramer P. A., Ravi S., Johnson M. S. et al. Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood. *Laboratory investigation*. 2013, Vol. 93, no. 6, 690 P.
10. Ravi S., Chacko B., Sawada H., Kramer P. A., Johnson M. S. et al. Metabolic plasticity in resting and thrombin activated platelets. *PloS one*. 2015, Vol. 10, no. 4, e0123597 P.
11. Slatter D. A., Aldrovandi M., O'Connor A., Allen S. M. et al. Mapping the human platelet lipidome reveals cytosolic phospholipase A2 as a regulator of mitochondrial bioenergetics during activation. *Cell metabolism*. 2016, Vol. 23, no. 5, 930–944 P.
12. Lepropre S., Kautbally S., Octave M., Ginion A. et al. AMPK-ACC signaling modulates platelet phospholipids and potentiates thrombus formation. *Blood*. 2018, Vol. 132, no. 11, pp. 1180–1192.
13. Ravi S., Johnson M. S., Chacko B. K., Kramer P. A. et al. Modification of platelet proteins by 4-hydroxynonenal: potential mechanisms for inhibition of aggregation and metabolism. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016, Vol. 91, pp. 143–153.
14. Gründler K., Angstwurm M., Hilge R. et al. Platelet mitochondrial membrane depolarization reflects disease severity in patients with sepsis and correlates with clinical outcome. *Critical care*. 2014, Vol. 18, no. 1, pp. R31.
15. Garrabou G., C. Morén, S. López et al. The effects of sepsis on mitochondria. *Journal of Infectious Diseases*. 2011, Vol. 205, no. 3, pp. 392–400.
16. Harrois A., Huet O., Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2009, Vol. 22, no. 2, pp. 143–149.
17. Weiss S. L., Zhang D., Bush J. et al. Persistent Mitochondrial Dysfunction Linked to Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *Critical care medicine*. 2019, Vol. 47, no. 10, pp. 1433–1441.
18. Menard C. E., A. Kumar D. S. Houston et al. Evolution and Impact of Thrombocytopenia in Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. *Critical care medicine*. 2019, Vol. 47, no. 4, pp. 558–565.
19. Chen Y., Junger W. G. Measurement of oxidative burst in neutrophils. *Leucocytes*. Humana Press, 2012, pp. 115–124.
20. Sharma K., Mogensen K. M., Robinson M. K. Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*. 2019, Vol. 34, no. 1, pp. 12–22.
21. Kittisakmontri K., Reungrongrat S., Lao-araya M. Hypoalbuminaemia at admission predicts the poor outcomes in critically ill children. *Anaesthesiology intensive therapy*. 2016, Vol. 48, no. 3, pp. 158–161.
22. Кульбак С. Теория информативности и статистика. — М.: Наука, 1967. — 408 с.
Kulback S. Information Theory and Statistics. Moscow. Nauka, 1967, 408 p.
23. Патент на изобретение № 2695753 «Способ прогнозирования летального исхода у новорожденных детей с органной дисфункцией». Авторы: Гизатуллин Р.Х., Миронов П.И., Мухаметзянов А.М., Гизатуллин Р.Р.

- Gizatullin R.Kh., Mironov P.I., Mukhametzyanov A.M., Gizatullin R. R. Patent en invention No. 2695753 «A method for predicting death in newborns with organ dysfunction.»
24. Li Z., Smyth S.S. Interactions Between Platelets, Leukocytes, and the Endothelium. Platelets. Academic Press, 2019, pp. 295–310.
 25. Chen S., Shi Y. Progress of Research in Neonatal Sepsis. Severe Trauma and Sepsis. — Springer, Singapore. 2019, pp. 277–303.
 26. Rubenfeld G.D. Confronting the frustrations of negative clinical trials in acute respiratory distress syndrome. Annals of the American Thoracic Society. 2015, Vol. 12, no. S 1, pp. S58–S63.
 27. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). Jama. 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 801–810.
 28. Mickiewicz B., Vogel H. J., Wong H. R. et al. Metabolomics as a novel approach for early diagnosis of pediatric septic shock and its mortality. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013, Vol. 187, no. 9, pp. 967–976.
 29. Turi R. A., Petros A. J., Eaton S., Fasoli L., Powis M. et al. Energy metabolism of infants and children with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. Annals of surgery. 2001, Vol. 233, no. 4, 581 P.
 30. Zhang J., Yan-Qin Cui, Ze-Ming Ma, Yi Luo, Xin-Xin Chen, Li J. et al. Energy and Protein Requirements in Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass Surgery: Current Problems and Future Direction. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2019, Vol. 43, no. 1, pp. 54–62.
 31. Mehta N.M., Bechard L.J., Zurakowski D., Duggan Ch.P., Heyland D.K. et al. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. The American journal of clinical nutrition. 2015, Vol. 102, no. 1, pp. 199–206.
 32. Gray J.E., Richardson D.K., McCormick M.C. et al. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. Pediatrics. 1992, Vol. 90, no. 4, pp. 561–567.
 33. Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. Intensive Care Med. 2018, Vol. 44. P. 179–188.
 34. Pollack M.M., Ruttimann U.E., Getson P.R. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. Crit Care Med. 1988, V. 16, N 11, pp. 1110–1116.
 35. Мишарев О.С. Способ оценки тяжести состояния детей в отделениях интенсивной терапии и реанимации / О.С. Мишарев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 1990. — № 2. — С. 42–44.
Misharev O.S. A method for assessing the severity of the condition of children in intensive care and resuscitation units. Anesthesiology and intensive care. 1990, No. 2, pp. 42–44.
 36. Wilkinson J.D., Pollack M.M., Glass N.L. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. Journal of Pediatrics. 1987; 111: 324–328.