



Алгоритм прогнозирования летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких

М. Г. ПУХТИНСКАЯ, В. В. ЭСТРИН

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, РФ

Введение. Исследование обусловлено проблемой ранней дифференциации пациентов с высоким риском летального исхода для своевременной коррекции интенсивной терапии.

Цель – прогнозирование летального исхода заболевания у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких, путем интеллектуального анализа базы иммунологических данных.

Материалы и методы. Ретроспективное клиническое исследование включало 108 доношенных новорожденных. При поступлении в реанимацию, на 3-и сутки и в исходе заболевания определяли: методом ИФА – плазменную концентрацию IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , G-CSF, s-Fas, FGF, NO; методом иммунофенотипирования – относительное содержание CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD69⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺, CD34⁺, CD14⁺, CD3⁺CD56⁺; относительное содержание лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁺, AnnexinV-FITC⁺PI⁺. Методом деревьев принятия решения сформулировано правило прогнозирования летального исхода заболевания.

Результаты. Пациенту прогнозируют летальный исход, если у него при поступлении в реанимацию относительное содержание лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq 0,95\%$ и плазменная концентрация G-CSF $\leq 1,46$ пг/мл или G-CSF $\geq 1,46$ пг/мл и AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq 4,75$. Специфичность 98,68%; чувствительность 96,97%; точность 98,68%.

Заключение. У новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких, летальный исход ассоциирован с высокой активностью апоптоза Т-лимфоцитов, опосредованной низкой плазменной концентрацией гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Ключевые слова: новорожденный, искусственная вентиляция легких, летальный исход, апоптоз, Т-лимфоциты, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Для цитирования: Пухтинская М. Г., Эстрин В. В. Алгоритм прогнозирования летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 65–74. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-65-74.

Algorithm for predicting death in newborns with respiratory pathology and perinatal damage to the central nervous system on artificial ventilation

M. G. PUKHTINSKAYA, V. V. ESTRIN

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The objective was to predict the fatal outcome of the disease in newborns on artificial lung ventilation by means of an intelligent analysis of the immunological database.

Materials and methods. The retrospective clinical study included 108 mature newborns. Upon admission to the intensive care unit, on the 3rd day and at the end of the disease, the plasma concentrations of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , G-CSF, s-Fas, FGF, NO were determined by ELISA; the relative content of CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD69⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺, CD34⁺, CD14⁺, CD3⁺CD56⁺ by immunophenotyping; relative content of lymphocytes with expression of AnnexinV-FITC⁺PI⁺, AnnexinV-FITC⁺PI⁺. By the method of decision trees, the rule of predicting death was formulated.

Results. The patient is predicted fatal outcome if, upon admission to intensive care, he has the relative content of lymphocytes with expression of AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq 0.95\%$ and plasma concentration of G-CSF ≤ 1.46 pg/ml or G-CSF ≥ 1.46 pg/ml and AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq 4.75\%$ (specificity 98.68%; sensitivity 96.97%; accuracy 98.68%).

Conclusion. In newborns with respiratory pathology and perinatal involvement of the central nervous system on artificial ventilation, death is determined by the high activity of T-lymphocyte apoptosis mediated by the low plasma concentration of granulocyte colony stimulating factor.

Key words: newborn, artificial lung ventilation, fatal outcome, apoptosis, T cells, granulocyte colony stimulating factor

For citation: Pukhtinskaya M. G., Estrin V. V. Algorithm for predicting death in newborns with respiratory pathology and perinatal damage to the central nervous system on artificial ventilation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 65–74. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-65-74.

Для корреспонденции:
Марина Гаевна Пухтинская
E-mail: puhmar@mail.ru

Correspondence:
Marina G. Pukhtinskaya
E-mail: puhmar@mail.ru

Введение

Респираторная патология в сочетании с перинатальным поражением центральной нервной системы (ПП ЦНС) и необходимостью протезирования функции дыхания аппаратной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) остается существенной причиной высокого уровня летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Тенденция нарастания частоты рождения более ослабленных детей в связи с расширением возможностей современной акушерско-гинекологической, перинатальной службы и внедрением высокотехнологичных методов медицинской помощи еще более усложняет ситуацию. Исходно крайне тяжелое состояние при поступлении в отделение реанимации интенсивной терапии для новорожденных, обусловленное дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой, грубыми электролитными нарушениями, зачастую сочетающееся с нестабильной гемодинамикой и нарушениями свертывающей системы, определяют сложность лечения таких детей [21–23, 30, 38, 44].

В случае тактического успеха и стабилизации критического состояния новорожденного пациента перед реаниматологом остро встает вопрос выбора дальнейшей терапевтической стратегии. Очевидно, что высокая вероятность летального исхода, прогнозируемая в наиболее ранние сроки, могла бы существенно облегчить принятие решения о своевременном изменении проводимой интенсивной терапии, ее коррекции [13–15, 24, 26, 32, 43].

В современной научной литературе целый ряд исследований освещает возможности математического моделирования неблагоприятных и летальных исходов у новорожденных с различной патологией. Представлена диагностическая и практическая ценность метаболических маркеров и функциональных показателей гомеостатического; различных оценочных шкал; отдельных иммунологических показателей [1, 6–9, 41]. Однако, несмотря на очевидную актуальность, клиническую значимость, заинтересованность ученых и практических врачей, вопросы раннего прогнозирования летального исхода в неонатальной реанимации по-прежнему актуальны; методологические подходы не разработаны; четкие определения понятий отсутствуют.

С точки зрения иммунопатогенеза проблема раннего прогнозирования летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, находящихся на ИВЛ, во многом сопоставима с проблемой раннего прогнозирования сепсиса, решению которой было посвящено наше предыдущее исследование [17].

Фундаментальность иммунологических процессов и их значимость в развитии ряда критических состояний, в том числе летального исхода заболевания, в настоящее время не вызывает сомнения [2, 10, 11, 20, 28, 29, 36]. Особенности функционирования

иммунной системы новорожденных существенно осложняют лечение пациентов ОРИТН с сочетанным поражением дыхательной и центральной нервной системы в условиях необходимости проведения инвазивной ИВЛ. Развитие оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, цитокинового дисбаланса; патологическая активация запрограммированной гибели иммунокомпетентных клеток, быстрая истощаемость костно-мозгового резерва определяют не только присоединение бактериальных осложнений, но и исход заболевания.

Сформировавшиеся теоретические представления об универсальном значении феномена апоптоза иммунокомпетентных клеток для общей патологии человека, возможность дальнейшего детального изучения механизмов этого процесса создают уникальные условия для разработки новых диагностических, профилактических и лечебных стратегий [25, 31, 37, 40, 45–48]. Однако клиническая ценность изучения отдельных звеньев процессов клеточной альтерации представляется достаточно сомнительной. Необходимо использование системного подхода, позволяющего обозначить концептуальную зависимость между комплексом сложных иммунологических процессов и изменением физиологических функций, лежащих в основе клинических проявлений заболевания и его исхода.

Многомерный статистический анализ исходных данных позволяет выделить иммунологические критерии с приемлемым уровнем предиктивности, последующее внедрение которых в практическое здравоохранение позволит клиницистам выявлять на раннем этапе госпитализации в ОРИТН пациентов с высокой вероятностью летального исхода заболевания и своевременно интенсифицировать проводимую терапию. Поэтому ретроспективный сравнительный анализ цифровых значений комплекса иммунологических критериев при поступлении пациентов в ОРИТН представляет собой не только академический интерес.

Целью исследования стало прогнозирование летального исхода заболевания у новорожденных, которым проводят искусственную вентиляцию легких, путем интеллектуального анализа базы иммунологических данных.

Материалы и методы

В период с 2019 по 2021 г. в ОРИТН НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ) проведено ретроспективное клиническое исследование. В него включено 108 доношенных новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, поступивших на ИВЛ из родильных домов города и области. Проведение представляемого клинического исследования было одобрено локальным комитетом по этическим вопросам и биоэтике НИИАП (протокол № 16 от 11.12.2018 г.). Пациентов вклю-

чали в исследование с письменного разрешения родителей или иных законных представителей.

Критерии включения: поступление в ОРИТН на ИВЛ; отсутствие клинических признаков бактериального инфицирования; наличие респираторной патологии (синдром аспирации мекония, неуточненные дыхательные расстройства, вторичные ателектазы легких); наличие ПП ЦНС (асфиксия в родах тяжелой степени; ишемия мозга; родовая травма); срок гестации при рождении свыше 37 недель; масса тела при рождении более 2500 граммов.

Пациенты не включались в исследование в случае подозреваемых или подтвержденных врожденных аномалий дыхательных путей или легких; подтвержденного сложного врожденного порока сердца; пневмоторакса; подозреваемой или подтвержденной хромосомной аномалии или генетической аберрации.

Ретроспективно пациенты были разделены на 2 группы: выжившие (благоприятный исход) – 1-я группа ($n = 75$) и умершие (неблагоприятный исход) – 2-я группа ($n = 33$).

Все участники исследования родились в тяжелом состоянии, с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте менее 3 баллов; были переведены на ИВЛ в родильном зале и транспортированы на ИВЛ в ОРИТН, где им проводили сочетанную интенсивную терапию. Масса тела при рождении составила 3861 ± 409 граммов; срок гестации – $39 \pm 1,4$ недели.

Наиболее частой причиной летального исхода заболевания в нашем исследовании оставался неонатальный сепсис (26 пациентов); за ним следовала меконийно-аспирационная пневмония с развитием легочной гипертензии тяжелой степени (4 пациента); замыкала список сочетанная родовая травма (3 ребенка). Непосредственной причиной летального исхода при развитии сепсиса были синдром полиорганной дисфункции (54,3%) и неконтролируемая сердечно-сосудистая недостаточность (45,7%).

Клиническое исследование проводили с рабочей гипотезой о том, что существует ряд иммунологических критериев, позволяющих прогнозировать летальный исход у представленного контингента пациентов при поступлении в ОРИТН. Основная конечная точка исследования – наступление летального исхода заболевания.

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования всем пациентам при поступлении (1-е сутки), на 3–5-е сутки и в исходе заболевания определяли: плазменную концентрацию IL-1 β , IL-6, IL-8; фактора некроза опухоли (TNF- α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), растворимого фас-лиганда (sFas-L), фактора роста фибробластов (FGF) и плазменную концентрацию оксида азота (NO) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА = ELISA) на компьютерном счетчике Multilabel Counter Victor-21420 (Финляндия). Методом иммунофенотипирования определяли относительное содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻): CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺; отно-

сительное содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры (CD69⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺); В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺); стволовых плюрипотентных клеток (CD34⁺); моноцитов-макрофагов (CD14⁺); естественных киллеров (CD3⁺CD56⁺); лимфоцитов в апоптозе – с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁻, AnnexinV-FITC⁺PI⁺ (Becton Culter Epics, США-XL).

Сформированная база цифровых результатов включала трехкратно исследованные данные 21 иммунологического показателя 108 пациентов. В качестве независимых признаков при построении дерева решения использовали цифровые значения, полученные при поступлении в ОРИТН. Анализ мощности представляемого исследования выполнен с использованием программы Statistica-6 при условии, что $p < 0,05$, а мощность выборки – не менее 80%. Статистический анализ осуществляли методами вариационной статистики с определением выборочного среднего, стандартного отклонения, средней квадратичной ошибки, доверительных интервалов, медианы и ошибки медианы. В результатах исследования представлена медиана (Me), доверительные интервалы (Q75, Q25). Статистическую значимость различий выявляли, применяя критерий Манна – Уитни. Для статистических исследований использовали возможности среды RStudio Desktop. Методом деревьев принятия решений, являющимся одним из наиболее эффективных инструментов интеллектуального анализа данных и предсказательной аналитики, сформулировано прогностическое правило летального исхода заболевания. В исследовании применяли CART (Classification and Regression Tree) алгоритм обучения дерева решения.

Результаты

Динамика результатов иммунофенотипирования в процессе развития заболевания в зависимости от его исхода представлена в табл. 1.

Проведенный ретроспективный сравнительный анализ показал, что при поступлении в ОРИТН у выживших и умерших пациентов статистически значимые различия ($\alpha < 0,05$) были выявлены лишь по 4 показателям: относительному содержанию лимфоцитов, экспрессирующих ранний активационный маркер (CD3⁺CD69⁺); лимфоцитов, готовых к вступлению в апоптоз (CD3⁺CD95⁺) и находящихся в апоптозе (AnnexinV-FITC⁺PI⁻; AnnexinV-FITC⁺PI⁺). Выделенные показатели указывали на раннюю активацию процесса апоптоза Т-лимфоцитарного звена иммунной системы в группе новорожденных с последующим летальным исходом заболевания на этапе поступления в ОРИТН. Сравнительный межгрупповой анализ результатов на 3–5 сутки подтвердил, что во 2-й группе (погибших детей, $n = 33$) 1-й группы выживших ($n = 75$) снижение активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета было статистически значимым ($p < 0,05$). Кроме того, в этой группе пациентов

Таблица 1. Сравнительная динамика результатов иммунофенотипирования у выживших и умерших пациентов**Table 1. Comparative dynamics of immunophenotyping outcomes in surviving and deceased patients**

Показатель, %	Гр.	1-е сутки	3–5-е сутки	В исходе заболевания
		Kv25% Me Kv75%	Kv25% Me Kv75%	Kv25% Me Kv75%
CD3 ⁺ CD19 ⁻	1	51,91 55,22 59,51	42,22 43,91* 45,61	61,34 63,70* 66,15
	2	50,14 54,56 55,76	35,06 31,47 34,74	32,24 37,53 42,85
CD3 ⁺ CD4 ⁺	1	44,83 45,60 46,54	38,0 39,00* 40,19	40,35 41,06* 42,92
	2	42,28 44,17 45,08	20,64 21,04 23,44	15,27 26,57 37,73
CD3 ⁺ CD8 ⁺	1	12,64 13,11 13,99	10,46 11,98* 9,42	11,38 12,43* 3,54
	2	11,96 13,04 14,00	4,91 5,15 7,09	3,23 4,39 5,55
CD14 ⁺	1	4,27 4,61 5,08	4,02 5,24* 6,47	7,62 8,01* 8,56
	2	3,99 4,59 5,09	1,41 2,00 2,81	2,08 3,67 5,11
CD3 ⁺ CD19 ⁺	1	4,16 4,49 4,83	3,13 3,95* 4,34	4,84 5,43* 6,12
	2	3,95 4,62 5,29	2,06 2,01 2,76	1,64 3,22 4,80
CD34 ⁺	1	0,19 0,23 0,41	0,06 0,12* 0,19	0,28 0,38* 0,48
	2	0,22 0,29 0,45	0,01 0,03 0,10	0,04 0,09 0,10
CD56 ⁺	1	2,68 2,83 2,98	2,77 3,89* 4,11	3,75 4,02* 4,88
	2	2,38 2,67 2,96	1,46 1,67 1,88	1,61 2,03 2,47
CD3 ⁺ CD95 ⁺	1	11,58 12,11* 13,82	11,52 12,11* 12,88	2,25 2,57* 2,89
	2	19,62 22,21 26,78	21,55 29,98 36,41	5,41 10,08 14,75
CD3 ⁺ CD69 ⁺	1	2,06 2,36* 2,39	3,27 3,77* 4,27	1,86 2,04* 2,22
	2	3,21 3,99 4,28	7,33 8,38 9,43	6,74 7,60 8,46
CD3 ⁺ CD71 ⁺	1	3,28 4,47 4,99	5,34 7,54* 9,74	3,36 3,59* 3,92
	2	3,81 4,11 4,63	14,30 15,65 16,00	1,03 1,23 1,43
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	1	8,00 9,55 10,97	12,3 13,7* 15,14	10,76 12,05* 13,30
	2	7,99 9,31 11,78	5,74 8,45 11,16	6,71 7,31 8,94
AnnexinV-FITC ⁺ PI ⁻	1	14,2 15,9* 17,62	18,60 20,93* 23,12	8,98 10,05* 12,18
	2	19,11 20,34 21,64	32,86 37,9 42,94	39,69 42,03 44,37
AnnexinV-FITC ⁺ PI ⁺	1	0,50 0,61* 0,74	0,77 0,81* 0,98	0,51 0,60* 0,69
	2	2,17 2,95 4,43	3,18 3,66 4,08	2,47 3,95 4,88

Примечание: * – статистически значимые различия между сравниваемыми группами – $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни; Me – медиана, Q75, Q25 – доверительные интервалы.

отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение доли естественных киллеров (CD3⁺CD56⁺), миеломоноцитов/макрофагов (CD14⁺), стволовых плюрипотентных клеток (CD34⁺), лимфоцитов с экспрессией HLA-DR (CD3⁺HLA-DR⁺).

Представленные изменения сопровождались статистически значимым ($p < 0,05$) нарастанием относительного содержания лимфоцитов, экспрессирующих ранний (CD69⁺) и поздний (CD71⁺) активационные маркеры; лимфоцитов, коммитированных к апоптозу (CD95⁺) и находящихся в апоптозе (AnnexinV-FITC⁺PI⁻, AnnexinV-FITC⁺PI⁺).

В исходе заболевания в группе пациентов с неблагоприятным финалом, относительно выживших, сохранялась высокая, статистически значимая ($p < 0,05$) активность апоптоза иммунокомпетентных клеток с катастрофическим снижением доли Т-клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, стволовых клеток, миелоцитов/макрофагов, естественных киллеров.

Выраженность диагностированных нарушений иммунореактивности у пациентов 2-й группы позволяла предположить, что оценка интенсивности

процесса апоптоза представляет собой патогенетически обоснованный лабораторный тест, позволяющий прогнозировать летальный исход заболевания.

Результаты сравнительной динамики плазменной концентрации цитокинов и NO у пациентов с летальным и благоприятным исходом заболевания представлены в табл. 2.

При поступлении в ОРИТн у пациентов с последующим летальным исходом заболевания, относительно выживших детей, было выявлено статистически значимое повышение ($p < 0,05$) плазменной концентрации IL-8 при значимом снижении ($p < 0,05$) концентрации G-CSF и FRF.

На 3–5-е сутки статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами были выявлены по всем изучаемым критериям. У пациентов 2-й группы относительно 1-й отмечалось повышение плазменной концентрации TNF- α , IL-8, IL-6; снижение NO, G-CSF, sFas-L, FGF, IL-1 β .

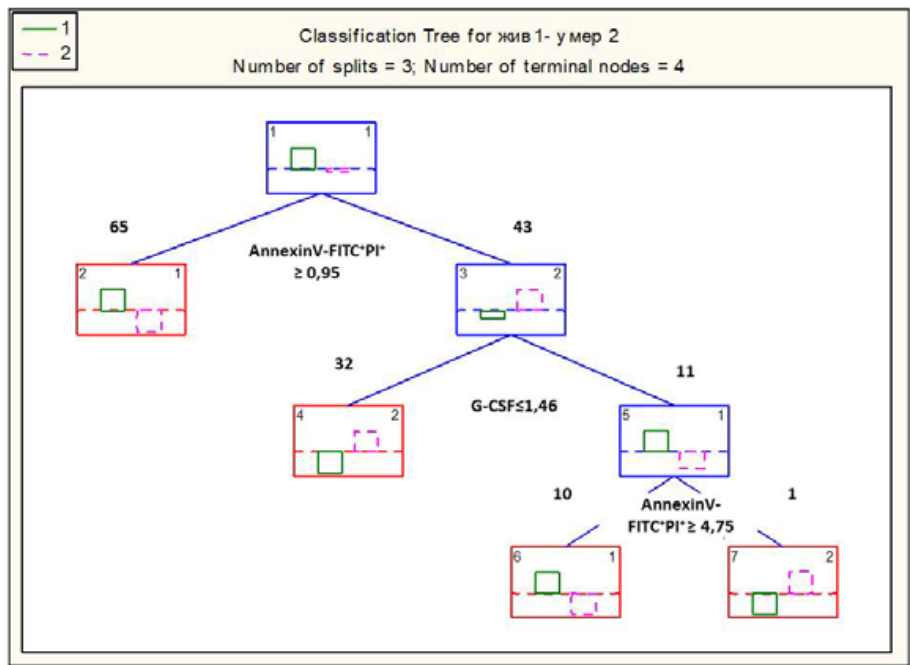
Межгрупповые статистически значимые ($p < 0,05$) различия по всем параметрам в нашем исследовании сохранялись и в исходе заболевания. У погибших пациентов относительно выживших

Таблица 2. Сравнительная динамика плазменной концентрации изучаемых цитокинов и оксида азота у выживших и умерших пациентов

Table 2. Comparative plasma concentration dynamics of studied cytokines and nitric oxide in surviving and deceased patients

Показатель	Гр.	1-е сутки	3–5-е сутки	В исходе заболевания
		Kv25% Me Kv75%	Kv25% Me Kv75%	Kv25% Me Kv75%
TNF-α, пг/мл	1	144,21 152,12 161,34	141,70 167,22* 192,73	105,84 119,91* 134,0
	2	146,83 158,27 162,61	248,22 394,15 434,01	183,21 250,43 17,64
G-CSF, нг/мл	1	1,41 2,35* 2,99	1,66 2,73* 3,88	1,49 1,82* 2,17
	2	0,73 1,40 1,81	0,90 1,53 2,07	0,21 0,50 0,79
IL-8, пг/мл	1	247,19 268,23* 289,25	559,27 598,01* 612,88	187,92 215,53* 243,12
	2	480,26 549,95 566,38	723,43 839,51 873,66	345,86 490,47 531,13
IL-6, пг/мл	1	17,48 18,25 19,02	96,33 108,92* 139,53	100,78 115,62* 130,51
	2	16,15 17,95 19,14	298,99 396,74 444,58	106,85 137,06 168,45
sFas-L, пг/мл	1	5532,1 5990,2 6448,2	3885,2 4304,2* 4723,6	4565,1 5119,1* 5573,4
	2	5528,4 5871,8 6500,1	981,9 1781,7 2581,4	942,58 1073,2 1203,9
FGF, пг/мл	1	35,97 38,79* 41,61	39,39 44,47* 49,55	53,75 61,59* 69,47
	2	10,31 13,63 14,92	12,64 15,92 19,25	3,12 4,70 5,65
IL-1β, пг/мл	1	3,71 4,60 5,43	5,74 6,43* 7,69	0,34 4,77* 0,43
	2	4,21 4,75 5,0	2,27 3,01 4,19	31,81 36,14 40,47
NO, ммоль/л	1	22,16 27,29 43,48	25,78 32,62* 31,46	15,55 20,28* 21,98
	2	23,11 28,01 42,51	11,56 12,41 15,44	10,94 11,17 13,22

Примечание: * – статистически значимые различия между сравниваемыми группами – $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни; Me – медиана, Q75, Q25 – доверительные интервалы; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; IL-8, IL-6, IL-1β – интерлейкины; s-FasL – растворимый фас-лиганд; FGF – фактора роста фибробластов; NO – оксид азота.



Прогнозирование летального исхода заболевания
Predicting the fatal outcome of the disease

сохранялась высокая плазменная концентрация TNF-α, IL-8, IL-6, IL-1β и низкое содержание оксида азота, G-CSF, sFas-L, FGF.

Задачей нашего исследования являлось наиболее раннее прогнозирование летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, находящихся на ИВЛ. Очевидно, что с этой точки зрения интерес представляла статистическая разница изучаемых иммунологических критериев

при поступлении пациентов в ОРИТН. Для оценки возможности раннего прогнозирования летального исхода заболевания была реализована процедура оценки чувствительности, специфичности и точности диагностики с применением метода деревьев принятия решения.

Сформированное дерево оказалось приемлемым для восприятия и интерпретации, что подтверждает рисунок. Корневым и конечным узлом (листом) дерева

Таблица 3. Диагностические характеристики дерева принятия решения для прогнозирования летального исхода заболевания**Table 3. Diagnostic characteristics of the decision tree for predicting fatal outcome of the disease**

Показатель	Значение
Истинно положительные решения (ИП)	32
Истинно отрицательные решения (ИО)	75
Ложноположительные решения (ЛП)	1
Ложноотрицательные решения (ЛО)	1
Фактическое число положительных случаев (ИП + ЛП)	33
Фактическое число отрицательных случаев (ИО + ЛО)	75
Всего	108
Точность (ИП + ИО)/(ИП + ИО + ЛП + ЛО)	98,16%
Чувствительность ИП/(ИП + ЛО)	96,69%
Специфичность ИО/(ИО + ЛП)	98,68%
Ложноположительная доля диагнозов ЛП/(ЛП + ИО)	1,32%
Ложноотрицательная доля диагнозов ЛО/(ИП + ЛО)	3,03%
Точность положительных результатов ИП/(ИП + ЛП)	96,97%
Точность отрицательных результатов ИО/(ЛО + ИО)	98,68%

решения для прогнозирования летального исхода заболевания принято относительное содержание Т-лимфоцитов, находящихся в поздней стадии апоптоза (AnnexinV-FITC⁺PI⁺).

Если относительное содержание AnnexinV-FITC⁺PI⁺ меньше или равно 0,95%, формируется промежуточный узел – плазменная концентрация гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF). Если плазменная концентрация G-CSF меньше или равна 1,46 пг/мл – последний узел (лист) – относительное содержание Т-лимфоцитов, находящихся в поздней стадии апоптоза (AnnexinV-FITC⁺PI⁺). Если AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq$ 4,75% – прогнозируется летальный исход. В том случае, если относительное содержание AnnexinV-FITC⁺PI⁺ (корневой узел) больше или равно 0,95% – также прогнозируем летальный исход.

Таким образом, на основании полученных результатов решающее правило прогнозирования летального исхода заболевания выглядело так: если при поступлении в ОРИТН у новорожденного с респираторной патологией и ПП ЦНС, находящегося на ИВЛ, относительное содержание Т-лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq$ 0,95% и плазменная концентрация G-CSF $\leq$ 1,46 пг/мл или G-CSF $\geq$ 1,46 пг/мл и AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq$ 4,75%, прогнозируется летальный исход с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью. Диагностические характеристики сформированного дерева принятия решения для прогнозирования неблагоприятного исхода заболевания представлены в табл. 3.

Обсуждение

Согласно проведенному исследованию, с позиции раннего прогнозирования летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, которым проводят ИВЛ, из 21 иммуно-

логического показателя статистически значимый интерес представляло сочетанное определение относительного содержания Т-лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁺ и плазменной концентрации гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Результаты исследования реализации программной клеточной гибели Т-лимфоцитов подтвердили, что у доношенных новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, находящихся на ИВЛ, с летальным исходом заболевания, по сравнению с выжившими пациентами, преобладали процессы альтерации клеток иммунной системы, опосредованные высокой активностью апоптоза. Определяющее значение апоптоза в иммунопатогенезе летального исхода заболевания прослеживалось на всех этапах наблюдения. Выявленные нарушения иммунореактивности являлись следствием формирования клеточного и гуморального иммунодефицита, который определял катастрофическую дисфункцию иммунной системы с ее крайней степенью – иммунной недостаточностью летального исхода. Результаты исследования позволяли предположить, что с позиции регуляции иммунного ответа танатогенез у новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, находящихся на ИВЛ, представлял собой результат сложных клеточно-медиаторных взаимодействий, одним из основных механизмов которого является апоптоз. Таким образом, детальное исследование механизмов активации клеточной гибели у новорожденных открывает новые перспективы раннего прогнозирования не только бактериальных осложнений, но и летального неблагоприятного исхода заболевания.

Согласно современным научным исследованиям, достаточно информативным показателем состояния иммунной системы при формировании целого ряда критических состояний, включая развитие бактериальных осложнений и летальный исход, является

уровень продукции цитокинов, представляющих собой универсальную регуляторную систему контроля процессов пролиферации, дифференцировки и функциональной активности клеточных популяций организма [3]. Апоптоз и пролиферация иммунокомпетентных клеток – разнонаправленные процессы, которые обеспечивают нормальное функционирование организма в целом [4, 5]. Выбор спектра цитокинов в нашем исследовании был обусловлен необходимостью учитывать зависимость гомеостаза иммунной системы организма новорожденного пациента от сбалансированности пролиферативных процессов и альтерации активированных клеток иммунной системы. Путь, который выбирает клетка (апоптоз или пролиферация), зависит от сигналов цитокинового окружения. Так называемые «провоспалительные цитокины» (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α) и пролиферативные факторы (FGF, G-CSF, sFas) в нашем исследовании являлись маркерами направленности активации клеток иммунной системы – апоптоз или пролиферация. Известно, что для инициации апоптоза необходимы особые сигналы, поступающие извне на специальные рецепторы клетки, носящие названия Fas/Аро-1-рецепторы (CD95⁺), относящиеся к рецепторам I типа семейства фактора некроза опухоли [19,42]. Поверхностные рецепторы представляют собой белок, наружная часть которого способна распознавать специальные сигнальные молекулы, инициирующие апоптоз. Естественным лигандом для Fas-рецепторов служит мембранный белок II типа Fas-L со значительной гомологией с TNF- α [18, 27, 34, 39]. Результаты проведенного исследования не противоречили современным теоретическим представлениям.

В настоящее время в научной литературе опубликовано значительное количество работ по изучению

апоптоза иммунокомпетентных клеток с прямым указанием на участие в этом процессе оксида азота [12, 16, 33, 35]. В нашем исследовании летальный исход заболевания наступал в случае формирования патологически высокой активности программы клеточной гибели. Активация апоптоза Т-лимфоцитов реализовалась через Fas(CD95)-Fas-лиганд систему на фоне высокого системного синтеза TNF- α , IL-8 IL-6 при низкой концентрации G-CSF, FGF, sFAS-L, NO.

В заключение следует признать, что выполненное исследование не является окончательным решением проблемы раннего прогнозирования летального исхода заболевания у представленного контингента пациентов ОРИТН. Тем не менее, полученные данные в известной мере детализируют существующие представления о некоторых иммунологических аспектах танатогенеза, которые имеют не только теоретическое, но и отчетливое прикладное значение.

Выводы

У новорожденных с респираторной патологией и ППЦНС, которым проводят ИВЛ, ранними иммунологическими предикторами летального исхода являются высокое относительное содержание лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁺ и низкая плазменная концентрация G-CSF.

Сформулированное правило позволяет прогнозировать летальный исход заболевания с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью при поступлении пациентов в ОРИТН.

Пациенты с относительным содержанием Т-лимфоцитов, экспрессирующих AnnexinV-FITC⁺PI⁺ свыше 0,56%, и плазменной концентрацией G-CSF менее 1,46 пг/мл представляют собой группу высокого риска летального исхода и нуждаются в своевременной коррекции проводимой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Бударова К. В., Шмаков А. Н., Чеканов М. Н. и др. Прогнозирование результатов лечения новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 190, № 6. – С. 96–103. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-96-103.
- Гребенюк В. В., Юсан Н. В. Значение показателей иммунитета в оценке тяжести состояния пациентов с абдоминальным сепсисом // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 253–258. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-3-253-258.
- Зинина Е. П., Царенко С. В., Логунов Д. Ю. и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – Т. 1. – С. 77–89. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89.
- Калинин Р. Е., Сучков И. А., Климентова Э. А. и др. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 79–87. DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028167-75.

REFERENCES

- Budarova K.V., Shmakov A.N., Chekanov M.N. et al. Possibilities of prognosis and improvement of treatment results in children with congenital malformations of the gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2021, vol. 190, no. 6, pp. 96–103. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-96-103.
- Grebenyuk V.V., Yusan N.V. Significance of immunity indicators in assessing the severity of the condition of patients with abdominal sepsis. *Medical immunology*, 2010, vol. 12, no. 3, pp. 253–258. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-3-253-258.
- Zinina E.P., Tsarenko S.V., Logunov D.Y. et al. Role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. Literature Review. *Saltanov Bulletin of Intensive Care*, 2021, vol. 1, pp. 77–89. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89.
- Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A. et al. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov*, 2020, vol. 28, no. 1, pp. 79–87. DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028167-75.

5. Луговая А. В., Калинина Н. М., Митрейкин В. Ф. и др. Оценка эффективности Fas-опосредованного апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных сахарным диабетом I типа // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». – 2019. – Т. 22, № 397. – С. 26–32. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-26-32.
6. Миронов П. И., Лекманов А. У. Оценка валидности шкалы nSOFA у новорожденных с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 56–61. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61.
7. Миронов П. И., Лекманов А. У., Амирова В. Р. и др. Оценка тяжести органной дисфункции и прогнозирование исходов у недоношенных новорожденных на основе шкалы nSOFA // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 87–92. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-87-92.
8. Мухаметшин Р. Ф., Давыдова Н. С., Кинжалова С. В. Оценка предиктивной ценности шкалы TRIPS у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 73–79. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-73-79.
9. Мухаметшин Р. Ф., Давыдова Н. С. Применение угрозомерических шкал при оценке транспортабельности новорожденных: когортное ретроспективное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – Т. 4. – С. 98–105. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-4-98-105.
10. Никитина И. В., Жукова А. С., Ванько Л. В. и др. Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями легких инфекционного и неинфекционного генеза // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 16–23. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14002.
11. Никитина И. В., Инви́яева Е. В., Круг-Йенсен О. А. и др. Динамика уровня цитокинов в плазме крови недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями различного генеза в раннем неонатальном периоде // Акушерство и гинекология. – 2021. – Т. 8. – С. 133–142. DOI: 10.18565/aig.2021.8.133-142.
12. Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Митохондриальная синтеза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клеток к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 38–46. DOI: 10.17816/RCF14238-4616.
13. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. Расстройства микроциркуляции при респираторном дистресс-синдроме новорожденного (морфологическое исследование) // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 16–27. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-16-26.
14. Перепелица С. А. Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование) // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 35–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-35-44.
15. Пшенников А. С., Деев Р. В. Морфологическая иллюстрация изменений артериального эндотелия на фоне ишемического и реперфузионного повреждений // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 184–194. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018262184-19.
16. Пухтинская М. Г., Эстрин В. В. Стратегия профилактики бактериальных осложнений ингаляционным оксидом азота у новорожденных // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 141–150. DOI: 10.17816/psaic960.
17. Пухтинская М. Г., Эстрин В. В. Алгоритм прогнозирования сепсиса у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 119–130. DOI: 10.17816/psaic1242.
18. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. FAS (CD95) антиген и продукция фактора некроза опухоли-α в периферической крови больных с разными клиническими проявлениями туберкулеза // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 456–460. DOI: 10.18093/086901892015254456460.
19. Ставинская О. А., Добродеева Л. К., Патракеева В. П. Уровни апоптотической гибели лимфоцитов в зависимости от содержания цитотоксических клеток CD8+ у практически здоровых людей // Экология человека. – 2021. – Т. 9. – С. 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-9-4-10.
20. Хайдуков С. В., Байдун Л. А., Зурочка А. В., Тотолян А. А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (Проект) // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 255–268. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.
21. Bellani G., Laffey J. G., Pham T. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
22. Chang M., Lu H. Y., Xiang H. et al. Clinical effects of different ways of mechanical ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment of acute
5. Lugovaya A.V., Kalinina N.M., Mitreykin V.F. et al. Evaluation of the efficacy of Fas-mediated apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with type I diabetes mellitus. *Medical alphabet. Modern Laboratory series*, 2019, vol. 22, no. 397, pp. 26–32. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-26-32.
6. Mironov P.I., Lekmanov A.U. Evaluation of the validity of the nSOFA score in newborns with sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 56–61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61.
7. Mironov P.I., Lekmanov A.U., Amirova V.R. et al. Assessment of severity and prediction of outcomes in premature newborns based on the nSOFA Scale. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 87–92. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-87-92.
8. Mukhametshin R.F., Davydova N.S., Kinzhalova S.V. Assessing the predictive value of TRIPS in Newborns. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 73–79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-73-79.
9. Mukhametshin R.F., Davydova N.S. Use of threat scales in assessing the transportability of newborns: a cohort retrospective study. *Bulletin of Intensive Care named after A. I. Saltanova*, 2021, vol. 4, pp. 98–105. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-4-98-105.
10. Nikitina I.V., Zhukova A.S., Vanko L.V. et al. Features of cytokine status in premature newborns with lung diseases infectious and non-infectious genesis. *Neonatology: news, opinions, training*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 16–23. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14002.
11. Nikitina I.V., Inviyaeva E.V., Krog-Jensen O.A. et al. Dynamics of the level of cytokines in the plasma of premature newborns with respiratory disorders of various genesis in the early neonatal period. *Obstetrics and gynecology*, 2021, vol. 8, pp. 133–142. DOI: 10.18565/aig.2021.8.133-142.
12. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Melestova E.V. Mitochondrial nitric oxide synthase and its role in the mechanisms of cell adaptation to hypoxia. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*, 2016, vol. 14, no. 2, pp. 38–46. DOI: 10.17816/RCF14238-4616.
13. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Microcirculation disorders in neonatal respiratory distress syndrome (morphological study). *General resuscitation*, 2016, vol. 12, no. 6, pp. 16–27. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-16-26.
14. Perepelitsa S.A. Acute respiratory distress syndrome in premature newborns (morphological study). *General resuscitation*, 2020, vol. 16, no. 1, pp. 35–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-35-44.
15. Pshennikov A.S., Deev R.V. Morphological illustration of changes in the arterial endothelium against the background of ischemic and reperfusion damage. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov*, 2018, vol. 26, no. 2, pp. 184–194. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018262184-19.
16. Pukhtinskaya M.G., Estrin V.V. Algorithm for predicting sepsis in newborns with respiratory pathology and perinatal lesions of the central nervous system on mechanical ventilation. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 119–130. DOI: 10.17816/psaic1242.
17. Pukhtinskaya M.G., Estrin V.V. Strategy for the prevention of bacterial complications with inhaled nitrogen oxide in newborns. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 141–150. DOI: 10.17816/psaic960.
18. Salina T.Y., Morozova T.I. FAS (CD95) antigen and production of tumor necrosis factor-α in the peripheral blood of patients with different clinical manifestations of tuberculosis. *Pulmonology*, 2015, vol. 25, no. 4, pp. 456–460. DOI: 10.18093/086901892015254456460.
19. Stavinskaya O.A., Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. Levels of apoptotic lymphocyte death depending on the content of cytotoxic CD8+ cells in practically healthy people. *Human ecology*, 2021, vol. 9, pp. 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-9-4-10.
20. Haidukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology “Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers” (Project). *Medical immunology*, 2012, vol. 14, no. 3, pp. 255–268. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.
21. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
22. Chang M., Lu H.Y., Xiang H. et al. Clinical effects of different ways of mechanical ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment

- lung injury/acute respiratory distress syndrome in neonates: a comparative analysis // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2016. – Vol. 18. – P. 1069–1074. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.003.
23. Curley M. A., Hibberd P. L., Fineman L. D. et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294. – P. 229–237. DOI: 10.1001/jama.294.2.229.
24. De Luca D., van Kaam A. H., Tingay D. G. et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity // *Lancet Respir Med*. – 2017. – Vol. 5, № 8. – P. 657–666. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30214-X.
25. Dong Y., Glaser K., Schlegel N. et al. An underestimated pathogen: Staphylococcus epidermidis induces pro-inflammatory responses in human alveolar epithelial cells // *Cytokine*. – 2019. – Vol. 123. – P. 154761. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154761.
26. Flori H. R., Glidden D. V., Rutherford G. W. et al. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2005. – Vol. 171. – P. 995–1001. DOI: 10.1164/rccm.200404-544OC.
27. Gao Y., Luan X., Melamed J. et al. Role of glycans on key cell surface receptors that regulate cell proliferation and cell death // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 1252. DOI: 10.3390/cells10051252.
28. Girón-Carrillo J. L., Cedillo-Rivera R., Velazquez J. R. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis // *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. – 2019. – Vol. 32, № 17. – P. 2830–2836. DOI: 10.1080/14767058.2018.449828.
29. Hajishengallis G., Chavakis T., Hajishengallis E. et al. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis // *J. Leukoc Biol*. – 2015. – Vol. 98, № 4. – P. 539–548. DOI: 10.1189/jlb.3VMR1014-468R.
30. Heidemann S. M., Nair A., Bulut Y. et al. Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in children // *Pediatr Clin North Am*. – 2017. – Vol. 64, № 5. – P. 1017–1037. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.004.
31. Heuer L. S., Croen L. A., Jones K. L. et al. An exploratory examination of neonatal cytokines and chemokines as predictors of autism risk: the early markers for autism study // *Biol. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 86, № 4. – P. 255–264. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.04.037.
32. Khemani R. G., Smith L., Lopez-Fernandez Y. M. et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study // *Lancet Respir Med*. – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 115–128. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30344-8.
33. Kamenshchikov N. O., Mandel I. A., Podoksenov Yu. K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2019. – Vol. 157, № 6. – P. 2328–36. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
34. Kajikawa O., Herrero R., Chow Y. H. et al. The bioactivity of soluble Fas ligand is modulated by key amino acids of its stalk region // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. e0253260. DOI: 10.1371/journal.pone.0253260.
35. Kim Y.-M., Bombeck C. A., Billiar T. R. Nitric oxide as a bifunctional regulator of apoptosis // *Circ. Res*. – 1999. – № 84. – P. 253–256. DOI: 10.1161/01.RES.84.3.253.
36. Mirzarahimi M., Barak M., Eslami A. et al. The role of interleukin-6 in the early diagnosis of sepsis in premature infants // *Pediatr. Rep*. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 7305. DOI: 10.4081/pr.2017.7305.
37. Pappas A., Shankaran S., McDonald S. A. et al. Blood biomarkers and 6- to 7-year childhood outcomes following neonatal encephalopathy // *Am. J. Perinatol*. – 2022. – Vol. 39, № 7. – P. 732–749. DOI: 10.1055/s-0040-1717072.
38. Phung T. T. B., Suzuki T., Phan P. H. et al. Pathogen screening and prognostic factors in children with severe ARDS of pulmonary origin // *Pediatr Pulmonol*. – 2017. – Vol. 52, № 11. – P. 1469–1477. DOI: 10.1002/ppul.23694.
39. Puppo F., Contini P., Ghio M. Soluble HLA class I molecules/CD8 ligation trigger apoptosis of CD8+ cells by Fas/Fas-ligand interaction // *Indiveri F. Scientific World Journal*. – 2002. – Vol. 12, № 2. – P. 421–423. DOI: 10.1100/tsw.2002.122.
40. Robertson S. A., Hutchinson M. R., Rice K. C. et al. Targeting Toll-like receptor-4 to tackle preterm birth and fetal inflammatory injury // *Clin. Transl. Immunology*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1121. DOI: 10.1002/cti2.1121.
41. Russell N. J., Stöhr W., Plakkal N. et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS) // *PLoS Med*. – 2023. – Vol. 20, № 6. – P. e1004179. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004179.
42. Schneider P., Bodmer J. L., Holler N. et al. Characterization of Fas (Apo-1, CD95)-Fas ligand interaction // *J Biol Chem*. – 1997. – Vol. 272, № 30. – P. 18827–18833. DOI: 10.1074/jbc.272.30.18827.
- of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in neonates: a comparative analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2016, vol. 18, no. 11, pp. 1069–1074. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.003.
23. Curley M.A., Hibberd P.L., Fineman L.D. et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, vol. 294, pp. 229–237. DOI: 10.1001/jama.294.2.229.
24. De Luca D., van Kaam A.H., Tingay D.G. et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*, 2017, vol. 5, no. 8, pp. 657–666. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30214-X.
25. Dong Y., Glaser K., Schlegel N. et al. An underestimated pathogen: Staphylococcus epidermidis induces pro-inflammatory responses in human alveolar epithelial cells. *Cytokine*, 2019, vol. 123, pp. 154761. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154761.
26. Flori H.R., Glidden D.V., Rutherford G.W. et al. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, vol. 171, pp. 995–1001. DOI: 10.1164/rccm.200404-544OC.
27. Gao Y., Luan X., Melamed J., Brockhausen I. role of glycans on key cell surface receptors that regulate cell proliferation and cell death. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 5, pp. 1252. DOI: 10.3390/cells10051252.
28. Girón-Carrillo J.L., Cedillo-Rivera R., Velazquez J.R. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*, 2019, vol. 32, no. 17, pp. 2830–2836. DOI: 10.1080/14767058.2018.449828.
29. Hajishengallis G., Chavakis T., Hajishengallis E., Lambris J.D. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. *J Leukoc Biol*, 2015, vol. 98, no. 4, pp. 539–548. DOI: 10.1189/jlb.3VMR1014-468R.
30. Heidemann S.M., Nair A., Bulut Y. et al. Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Clin North Am*, 2017, vol. 64, no. 5, pp. 1017–1037. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.004.
31. Heuer L.S., Croen L.A., Jones K.L. et al. An exploratory examination of neonatal cytokines and chemokines as predictors of autism risk: the early markers for autism study. *Biol. Psychiatry*, 2019, vol. 86, no. 4, pp. 255–64. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.04.037.
32. Khemani R.G., Smith L., Lopez-Fernandez Y.M. et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 115–128. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30344-8.
33. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, vol. 157, no. 6, pp. 2328–36. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
34. Kajikawa O., Herrero R., Chow Y.H. et al. The bioactivity of soluble Fas ligand is modulated by key amino acids of its stalk region. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 6, pp. e0253260. DOI: 10.1371/journal.pone.0253260.
35. Kim Y.-M., Bombeck C.A., Billiar T.R. Nitric oxide as a bifunctional regulator of apoptosis. *Circ. Res*, 1999, vol. 84, pp. 253–256. DOI: 10.1161/01.RES.84.3.253.
36. Mirzarahimi M., Barak M., Eslami A. The role of interleukin-6 in the early diagnosis of sepsis in premature infants. *Pediatr. Rep*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 7305. DOI: 10.4081/pr.2017.7305.
37. Pappas A., Shankaran S., McDonald S.A. et al. Blood biomarkers and 6-to 7-year childhood outcomes following neonatal encephalopathy. *Am. J. Perinatol*, 2022, vol. 39, no. 7, pp. 732–749. DOI: 10.1055/s-0040-1717072.
38. Phung T.T.B., Suzuki T., Phan P.H. et al. Pathogen screening and prognostic factors in children with severe ARDS of pulmonary origin. *Pediatr Pulmonol*, 2017, vol. 52, no. 11, pp. 1469–1477. DOI: 10.1002/ppul.23694.
39. Puppo F., Contini P., Ghio M. Soluble HLA class I molecules/CD8 ligation trigger apoptosis of CD8+ cells by Fas/Fas-ligand interaction. *Indiveri F. Scientific World Journal*, 2002, vol. 12, no. 2, pp. 421–423. DOI: 10.1100/tsw.2002.122.
40. Robertson S.A., Hutchinson M.R., Rice K.C. et al. Targeting Toll-like receptor-4 to tackle preterm birth and fetal inflammatory injury. *Clin. Transl. Immunology*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. e1121. DOI: 10.1002/cti2.1121.
41. Russell N.J., Stöhr W., Plakkal N. et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLoS Med*, 2023, vol. 20, no. 6, pp. e1004179. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004179.
42. Schneider P., Bodmer J.L., Holler N. et al. Characterization of Fas (Apo-1, CD95)-Fas ligand interaction. *J Biol Chem*, 1997, vol. 272, no. 30, pp. 18827–33. DOI: 10.1074/jbc.272.30.18827.

43. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome. 2022. Update // *Neonatology*. – 2023. – Vol. 120, № 1. – P. 3–23. DOI: 10.1159/000528914.
44. Wong J. J., Jit M., Sultana R. et al. Mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis // *J Intensive Care Med*. – 2019. – Vol. 34, № 7. – P. 563–571. DOI: 10.1177/0885066617705109.
45. Yang R., Masters A. R., Fortner K. A. et al. IL-6 promotes the differentiation of a subset of naive CD8+ T cells into IL-21-producing B helper CD8+T cells // *J. Exp. Med*. – 2016. – Vol. 213, № 11. – P. 2281–2291. DOI: 10.1084/jem.20160417.
46. Youn Y. A. The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1 β , IL-1Ra, IL-8, and IL-10 // *Korean J Pediatr*. – 2013. – Vol. 56, № 7. – P. 271–274. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.7.271.
47. Zasada M., Lenart M., Rutkowska-Zapała M. et al. Analysis of selected aspects of inflammasome function in the monocytes from neonates born extremely and very prematurely // *Immunobiology*. – 2018. – Vol. 223, № 1. – P. 18–24. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.019.
48. Zhou D., Shi F., Xiong Y. et al. Increased serum Th2 chemokine levels are associated with bronchopulmonary dysplasia in premature infants // *Eur. J. Pediatr*. – 2019. – Vol. 178, № 1. – P. 81–87. DOI: 10.1007/s00431-018-3266-z.
43. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome. 2022. Update. *Neonatology*, 2023, vol. 120, no. 1, pp. 3–23. DOI: 10.1159/000528914.
44. Wong J.J., Jit M., Sultana R. et al. Mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med*, 2019, vol. 34, no. 7, pp. 563–571. PMID: 28460591. DOI: 10.1177/0885066617705109.
45. Yang R., Masters A.R., Fortner K.A. et al. IL-6 promotes the differentiation of a subset of naive CD8+ T cells into IL-21-producing B helper CD8+T cells. *J. Exp. Med*, 2016, vol. 213, no. 11, pp. 2281–91. DOI: 10.1084/jem.20160417.
46. Youn Y.A. The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1 β , IL-1Ra, IL-8, and IL-10. *Korean J Pediatr*, 2013, vol. 56, no. 7, pp. 271–274. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.7.271.
47. Zasada M., Lenart M., Rutkowska-Zapała M. et al. Analysis of selected aspects of inflammasome function in the monocytes from neonates born extremely and very prematurely. *Immunobiology*, 2018, vol. 223, no. 1, pp. 18–24. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.019.
48. Zhou D., Shi F., Xiong Y. et al. Increased serum Th2 chemokine levels are associated with bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur. J. Pediatr*, 2019, vol. 178, no. 1, pp. 81–7. DOI: 10.1007/s00431-018-3266-z.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43.

Пухтинская Марина Гавевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: puhmar@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5530-2194,
SPIN: 3120-7069

Эстрин Владимир Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отдела анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: medinsur@aanet.ru, ORCID: 0000-0002-9201-8333,
SPIN: 8136-4128

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University,
43, Mechnikova str., Rostov-on-Don, 344012, Russia

Pukhtinskaya Marina G.

Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: puhmar@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5530-2194,
SPIN: 3120-7069

Estrin Vladimir V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: medinsur@aanet.ru, ORCID: 0000-0002-9201-8333,
SPIN: 8136-4128