https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-37-49

OPEN ACCESS (cc) BY

Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор)

А. В. Голомидов[1]*, Е. В. Григорьев[2], В. Г. Мозес[3], К. Б. Мозес[1]

[1] Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Россия, 650000, г. Кемерово, Октябрьский проспект, д. 22
[2] НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
[3] Кемеровский государственный университет,
Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6

Для цитирования: *А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес.* Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 37–49. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-37-49 [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Александр Владимирович Голомидов, golomidov.oritn@yandex.ru

Резюме

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) является ведущей причиной летальности новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Распространенность СПОН у новорожденных сегодня точно не известна, так как его частота различается при асфиксии, сепсисе, у недоношенных новорожденных, при сочетанной патологии и зависит от уровня развития и финансирования здравоохранения в разных станах. В структуре причин СПОН у данной категории пациентов ведущее место занимают сепсис и острый респираторный дистресс синдром.

Цель обзора. Обобщить имеющиеся литературные данные о патогенезе, терапевтических стратегиях и исходах синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.

Материалы и методы. Поиск информации проводили по базам данных PubMed, Scopus, Webofscience, РИНЦ по следующим ключевым словам: newborns, multipleorganfailure, etiology, pathogenesis, premature, diagnosis, treatment, respiratorysupport, cardiotonicsupport, без языковых ограничений. Для анализа выбрали 144 источника с полным доступом к тексту, 70% которых были опубликованы в течение последних пяти лет, а 50% — в течение последних трех лет. Критерием исключения источников служили малая информативность и устаревшие данные.

Результаты. Распространенность СПОН у новорожденных сегодня точно не известна. Это обусловлено тем, что также как у взрослых пациентов, СПОН у новорожденных может сопутствовать разным заболеваниям, поэтому его частота не одинакова при асфиксии, сепсисе, у недоношенных новорожденных, при сочетанной патологии. Точные данные о летальности новорожденных при СПОН не установлены, однако по некоторым данным она может достигать 13–50%.

У новорожденных этиология СПОН имеет свои особенности — патологический процесс чаще всего инициируется двумя основными причинами — интранатальной/постнатальной асфиксией и сепсисом, однако, на его течение нередко влияют интранатальные факторы: чаще всего это внутриутробные инфекции и острое нарушение плацентарного кровотока.

Ключевым звеном патогенеза СПОН у новорожденных является цитокинемия, которая запускает универсальные механизмы критического состояния. Попытки выделить различные клинические траектории критического состояния у разной категории пациентов привели к открытию фенотипов СПОН, имеющих особенности системного воспалительного ответа. Данное научное направление является весьма перспективным для создания новых классов препаратов и индивидуальных лечебных траекторий у новорожденных со СПОН, обусловленным разной нозологией.

В прогнозировании исходов СПОН у новорожденных в практической деятельности используется шкала pSOFA, однако у недоношенных детей с низкой массой тела высокой валидностью обладает шкала nSOFA.

Поражение центральной нервной системы является ведущим негативным исходом, ассоциированным со СПОН у новорожденных, причем среди факторов, влияющих на риск его развития как у доношенных, так и недоношенных детей, ключевыми являются гестационный возраст и своевременность начала лечебных мероприятий.

Заключение. Перспективными направлениями исследования патофизиологии СПОН в неонатологии являются изучение клеточных мессенджеров воспаления, фенотипов СПОН, митохондриальной недостаточности и иммунитета у новорожденных детей, находящихся в критическом состоянии с СПОН, обусловленным разной нозологией. В прогнозировании исходов СПОН у доношенных новорожденных целесообразно использовать шкалу pSOFA, а у недоношенных детей с низкой массой тела — шкалу nSOFA.

Ключевые слова: синдром полиорганной недостаточности; новорожденные; фенотип критического состояния

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenesis, Prognosis and Outcomes of Multiple Organ Failure in Newborns (Review)

Alexander V. Golomidov[1]*, Evgeny V. Grigoriev[2], Vadim G. Moses[3], Kira B. Moses[1]

[1] S.V. Belyaeva Kuzbass Regional Clinical Hospital,
22 Oktyabrsky prospect, 650000 Kemerovo, Russia
[2] Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnovy Boulevard, 650002 Kemerovo, Russia
[3] Kemerovo State University,
6 Krasnaya Str., 650000 Kemerovo, Russia

Summary

Multiple organ failure (MOF) is the leading cause of neonatal mortality in intensive care units. The prevalence of MOF in newborns is currently unclear, since its incidence varies in asphyxia, sepsis, prematurity, and comorbidity, and depends on the level of development and funding of health care in different countries. Sepsis and acute respiratory distress syndrome prevail among the causes of MOF in this category of patients.

Aim of the review. To summarize the available literature data on the pathogenesis, therapeutic strategies and outcomes of MOF in newborns.

Material and methods. We searched PubMed, Scopus, Web of Science, and RSCI databases using the following keywords: «newborns, multiple organ failure, etiology, pathogenesis, premature, diagnosis, treatment, respiratory support, cardiotonic support», without language limitations. A total of 144 full-text sources were selected for analysis, 70% of which were published in the last five years and 50% were published in the last three years. Criteria for exclusion were low information value and outdated data.

Results. The prevalence of MOF in neonates is currently unclear. This could be due to common association of neonatal MOF (as well as the adult one) with various diseases; thus, its incidence is not the same for asphyxia, sepsis, prematurity, and comorbidities. There is no precise data on neonatal mortality in MOF, but according to some reports, it may be as high as 13–50%.

In newborns, MOF can be caused by two major causes, intrapartum/postnatal asphyxia and sepsis, but could also be influenced by other intranatal factors such as intrauterine infections and acute interruption of placental blood flow.

The key element in the pathogenesis of neonate MOF is cytokinemia, which triggers universal critical pathways. Attempts to identify different clinical trajectories of critical illness in various categories of patients have led to the discovery of MOF phenotypes with specific patterns of systemic inflammatory response. This scientific trend is very promising for the creation of new classes of drugs and individual therapeutic pathways in neonates with MOF of various etiologies.

The pSOFA scale is used to predict the outcome of neonatal MOF, however, the nSOFA scale has higher validity in premature infants with low birth weight.

Central nervous system damage is the major MOF-associated adverse outcome in newborns, with gestational age and the timing of treatment initiation being key factors affecting risk of MOF development in both full-term and premature infants.

Conclusion. The study of cellular messengers of inflammation, MOF phenotypes, mitochondrial insufficiency, and immunity in critically ill infants with MOF of various etiologies is a promising area of research. The pSOFA scale is suggested for predicting the outcome of MOF in full-term infants, while the nSOFA scale should be used in premature infants with low birth weight.

Keywords: multiple organ failure; newborns; critical illness phenotype

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) изучается практически во всех разделах современного здравоохранения, но особенно актуальна данная проблема в неонатологии [1, 2]. СПОН является одной из ведущих причин смерти новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и несет в себе огромное финансовое бремя для системы здравоохранения и родителей ребенка — например, в США расходы на лечение таких пациентов оцениваются в 20 миллиардов долларов ежегодно [3].

СПОН является относительно «молодым» осложнением, появление которого обусловлено эволюцией реанимации. Развитие трансфузиологии, дыхательной поддержки, сорбционных методов лечения, инотропной и инфузионной терапии дали возможность пролонгировать жизнь пациентам, находящимся в критическом состоянии, что привело к появлению новых клинических симптомов, стереотипное течение которых и легло в основу определения СПОН. Первые работы были посвящены исследованиям СПОН у взрослых, и только много позже данная

проблема стала изучаться в педиатрии и неонатологии. Пионером исследования СПОН считается J. J. Skillman (1969), который описал у пациента с острым кровотечением из стрессовой язвы желудка новый синдром, состоящий из дыхательной недостаточности, артериальной гипотензии, сепсиса и желтухи [4]. Затем в 1973 году N. L. Tilney показал стереотипное последовательное поражение органов у пациентов с разрывом аневризмы брюшного отдела аорты [5]. Подробное описание СПОН дал A. E. Baue в 1975 году, выделив последовательность симптомов критического состояния и показав универсальность развития дыхательной и почечно-печеночной недостаточности в первые три дня у серии умерших пациентов, подвергшихся объемному и агрессивному хирургическому вмешательству [6]. Непосредственно термин «полиорганная недостаточность» впервые был предложен B. Eiseman в 1977 году, а дефиниции и патогенез системного воспалительного ответа при данном состоянии были сформулированы в работах D. E. Fry (2012) [7]. Основной вектор научных исследований, касающихся проблематики СПОН, был направлен в сторону взрослых и детей, однако в последнее десятилетие он стал смещаться в сторону новорожденных — в результате появилось немало новых данных, касающихся данной категории пациентов. В представленном обзоре отражены последние данные, касающиеся проблем определения, распространенности этиологии и патогенеза СПОН у новорожденных и описаны современные пути коррекции данного осложнения

Цель обзора — обобщить имеющиеся литературные данные о распространенности, патогенезе, лечении и исходах синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.

Материал и методы

Поиск информации проводили по базам данных PubMed, Scopus, Webofscience, РИНЦ по следующим ключевым словам: newborns, multipleorganfailure, etiology, pathogenesis, premature, diagnosis, treatment, respiratory support, cardiotonic support, без языковых ограничений. Для анализа выбрали 144 источника с полным доступом к тексту, 70% которых были опубликованы в течение последних пяти лет, а 50% — в течении последних трех лет. Критериями исключения источников служили малая информативность и устаревшие данные.

Дефиниции СПОН у новорожденных

Обобщая существующие дефиниции СПОН, под ним понимают тяжелую неспецифическую стрессовую реакцию организма, характеризующуюся недостаточностью двух и более органов и систем, которые наблюдаются отдельно или последовательно, требующую протезирования или полного замещения функции пораженных органов, с эффектом взаимного потенцирования и высокой вероятностью персистирования и смерти [8–10].

В настоящее время единого определения СПОН у новорожденных не существует, поэтому в неонатологии используются критерии, принятые в педиатрии [11, 12]. Первый набор критериев СПОН у детей был предложен J. D. Wilkinson в 1987 году [13]. В 1996 году предложенные критерии были модифицированы F. Proulx, который определял СПОН у детей как одновременную дисфункцию по крайней мере двух из семи органных систем: респираторной, сердечно-сосудистой, неврологической, гематологической, почечной, печеночной и желудочно-кишечной [14]. В 2005 году на Международной конференции, посвященной консенсусу по детскому сепсису, был разработан и используется по настоящее время набор диагностических критериев СПОН, который включает дисфункцию двух из шести органных систем [15, 16].

Распространенность СПОН у новорожденных

Распространенность СПОН у новорожденных сегодня точно не известна. Это обусловлено тем, что также как у взрослых пациентов, СПОН у новорожденных может сопутствовать разным заболеваниям, поэтому его частота не одинакова при асфиксии, сепсисе, у недоношенных новорожденных, при сочетанной патологии [17–19]. Например, по данным S. L. Weiss (2021), у детей с асфиксией, обусловленной поражением органов дыхания различного генеза и требующей ИВЛ, частота СПОН составляет 73%, причем у 63% он развился в первые сутки ИВЛ, а у остальных детей в промежутке от 2 до 28 дней вентиляции [20]. При сепсисе частота СПОН, по разным данным, может достигать 19–68% [21, 22]. У новорожденных, перенесших синдром воспалительной реакции плода (FIRS — Fetal Inflammatory Response Syndrome), частота СПОН достигает 38,2% и еще больше увеличивается у недоношенных детей [23]. Также частота и исходы СПОН могут существенно различаться в странах с разными уровнями благосостояния и затратами на здравоохранение: в богатых странах летальность новорожденных от СПОН при интранатальной асфиксии составляет 10%, тогда как в развивающихся странах этот показатель достигает 28% [24].

Точные данные смертности новорожденных при СПОН не установлены, однако по некоторым данным она может достигать 13–50% [25–27]. Такой разброс в показателях обусловлен тем, что летальность у новорожденных с СПОН за-

висит от множества факторов: наличия ресурсов у здравоохранения при оказании ему помощи, наличия пороков развития у новорожденного, гестационного возраста и веса при рождении, способа родоразрешения и т. п. [28–30]. Тем не менее СПОН считается независимым фактором смерти у новорожденных, увеличивающим вероятность наступления неблагополучного исхода в 6 и более раз, а выжившие дети имеют больший риск развития органической и функциональной недостаточности [31–33].

Этиология и патогенез СПОН у новорожденных

Структура причин СПОН у детей и новорожденных отличается от таковой у взрослых. Этиология СПОН у детей хорошо проанализирована в серии исследований J. S. Upperman (2017–2018) «Specific etiologies associated with the multiple organ dysfunction syndrome in children» [34, 35]. Наиболее частой и изученной причиной СПОН у детей является сепсис и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Сепсис, как правило, обусловлен респираторными инфекциями (37%), бактериемией (25%), инфекциями мочевыводящих путей, хирургической патологией, ЦНС и т. п. (37%). В педиатрии частота и летальность от ОРДС ниже, чем у взрослых: заболеваемость ОРДС у детей находится в диапазоне 2–2,8 на 100 000 человеколет, а уровень летальности колеблется от 18 до 27%. В тоже время у данной возрастной группы СПОН также может сопутствовать трансплантации органов, острому повреждению почек, травмам и ожогам и т. п.

У новорожденных этиология СПОН имеет свои особенности — также как у детей, у новорожденных патологический процесс чаще всего инициируется двумя основными причинами — интранатальной/постнатальной асфиксией и сепсисом, однако на его течение нередко влияют интранатальные факторы: чаще всего это внутриутробные инфекции и острое нарушение плацентарного кровотока [36–39]. Все это ведет к развитию синдрома воспалительной реакции плода, что утяжеляет течение СПОН у новорожденных, которые, по меткому выражению E. Jung (2020), были «спасены рождением» [40]. Еще у новорожденных описан эксклюзивный механизм развития СПОН, обусловленный терапевтической гипотермией, применяемой для профилактики поражения ЦНС при неонатальной асфиксии, чего не бывает у детей и взрослых [41, 42]. Данная процедура снижает риск смерти от асфиксии, но увеличивает риск развития СПОН и неблагоприятных исходов [43].

Патогенез СПОН у новорожденных изучен недостаточно, поэтому многие представления о его ключевых звеньях приходится экстраполировать из группы более взрослых пациентов. В тоже время, несмотря на предположения об универсальности патогенеза СПОН, имеются данные о том, что реактивность иммунной системы неодинакова не только у новорожденных, детей и взрослых, но и внутри одной возрастной группы. Все это дало толчок к изучению фенотипов критического состояния при различных заболеваниях и в различных возрастных группах.

Участие клеточных мессенджеров воспаления наглядно показано в экспериментальной модели асептического СПОН, разработанной S. Steinberg (1989), — комбинированная инъекция минерального масла и зимозана активирует патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент молекул (PAMPs), инициирующий воспалительный ответ на инфекционный возбудитель, который в свою очередь запускает цитокин-опосредованную эпителиальную, эндотелиальную, митохондриальную, иммунную клеточную и системную дисфункцию органов [44]. Универсальным эндогенным фактором защиты в этой модели является система цитохрома-Р450, которая уменьшает воспаление, причем эти результаты были продемонстрированы на «взрослой» и «детской» моделях [45, 46]. Полученные данные позволили высказать гипотезу, что нарушение баланса между клеточными мессенджерами воспаления и метаболизмом цитохрома-Р450 является ключевым фактором патогенеза СПОН во всех возрастных группах. Экспериментальные данные были подтверждены в клинических исследованиях у детей, находящихся в критическом состоянии с разной патологией: у таких больных снижение активности цитохрома-Р450 обратно коррелировало со степенью цитокинемии и органной дисфункции, в крови определялось повышенное содержание сигналов опасности (PAMP, MAMP, DAMP, SAMP, TAMP) и цитокинов, инициирующих каскад системных воспалительных реакций [47–50].

Ведущим фактором самоповреждения при СПОН у взрослых, детей и новорожденных является цитокинемия, которая запускает универсальные механизмы критического состояния: дисфункцию эпителиальных клеток и апоптоз, клинически протекающие в виде острого респираторного дистресс-синдрома, гепатобилиарной дисфункции и/или острой дисфункции почечных канальцев; дисфункцию эндотелиальных клеток и апоптоз, клинически протекающие в виде тромботической микроангиопатии с потерей микрососудистого гомеостаза; митохондриальную аутофагию (митофагию) и дисфункцию, проявляющуюся в виде катаболизма, гибернации и дизавтономии; дисфункцию иммунных клеток и апоптоз, клинически

Таблица 1. Перспективные биомаркеры воспаления в прогнозировании СПОН.

Биомаркер воспаления	Перспектива использования
Эндокан (специфическая для эндотелиальных клеток молекула-1 или ESM-1)	Содержание биомаркера коррелирует с тяжестью сепсиса, однако пока идет уточнение уровня порогового значения показателя, которое бы сочетало в себе высокие уровни чувствительности и специфичности [56]
Кластер дифференцировки 64 (CD64)	Экспрессируется воспалительными клетками в ответ на бактериальную инфекцию. На него не влияют преходящее тахипноэ новорожденных, ОРДС или другие неинфекционные факторы, обычно возникающие в течение первых 72 часов жизни. Недостатками маркера являются его высокие показатели у недоношенных детей и других инфекционных поражениях, которые нередко сопутствуют СПОН[57, 58]
Кластер молекулы дифференцировки 11b (CD11b)	Содержание маркера увеличивается в течение 5 минут после воздействия инфекционным агентом, что делает его более точным биомаркером в прогнозировании СПОН [59]
Белок панкреатических камней (PSP)	Относится к классу лектинов С-типа и секретируется поджелудочной железой в ответ на системный стресс и повреждение органов, связанное с критическим состоянием. В клинических исследованиях у новорожденных данный биомаркер показал 100% чувствительность и специфичность у доношенных и недоношенных детей [60, 61]
Растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1)	Белковый фактор, используемый в переносе нейтрофилов к месту воспаления *in vivo* [62]. При активации эндотелиальных клеток цитокинами, наблюдается быстрое повышение (в течение 1–6 часов) уровня sICAM-1 в сыворотке крови, что делает его маркером системного воспаления. В настоящее время существуют разногласия относительно полезности этого маркера для диагностики EOS, поскольку некоторые авторы предложили sICAM-1 в качестве ценного маркера только в первые 4 дня жизни, а другие отметили аналогичные или даже более высокие его значения у здоровых новорожденных в первые 5 дней [63,64]
Програнулин	Аутокринный фактор роста из 593 аминокислот, который регулирует сигнальную систему TNF/TNFR, может предсказывать сепсис и СПОН у новорожденных > после 34 недель беременности [65]
Неоптерин	Биомаркер иммунной активности, повышение которого определяется при клеточно-опосредованном иммунном ответе [66]
Резистин (FIZZ3)	Белок богатый цистеином, который играет спорную физиологическую роль в ожирении и инсулинорезистентности и повышается при системном воспалительном ответе у новорожденных, детей и взрослых, однако его диагностическую ценность еще предстоит узнать [67, 68]
Пресепсин (ПСП)	Белок являющийся N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14. Механизм образования ПСП связан с бактериальным фагоцитозом и расщеплением связанного с мембраной CD14 лизосомальными ферментами. ПСП показал сопоставимый с прокальцитонином потенциал в прогнозировании сепсиса у новорожденных: пороговое значение пресепсина 706,5 пг/мл обладает чувствительностью 85,7%, специфичностью 68,8%, положительной прогностической ценностью 85,7%, отрицательной прогностической ценностью 68,8%. Однако эффективность данного биомаркера в разных возрастных группах и при других причинах СПОН остается пока не изученной [69]

протекающие в виде истощения лимфоидных органов с неэффективным удалением патогенов и регенерацией тканей [51–53].

В последнее десятилетие в патогенезе СПОН показана роль антимикробных пептидов (Antimicrobial peptides, AMPs) — молекул, состоящих из 12–50 аминокислотных остатков, обладающих активностью против микробов, грибов и вирусов и являющимися мощными хемоаттрактантами. Метаанализ 2017 года выявил возрастные особенности участия AMPs в патогенезе СПОН: у взрослых тяжелое течение сепсиса ассоциировалось с нарушением динамической экспрессии кателицидина и дефензина, а у новорожденных — гепцидина и пресепсина [54, 55].

Поиск новых сигнальных путей и мессенджеров воспаления открывает новые возможности в прогнозировании СПОН в неонатологии. Наиболее перспективные биомаркеры СПОН представили в табл. 1.

В патофизиологии СПОН у новорожденных ключевую роль играет иммунная система, однако остается не ясным, в каких случаях иммунная система подавляется, а в каких наступает ее гиперреакция. С возрастом меняется активность тимуса и иммуногенность, что добавляет сложности в понимании патофизиологии СПОН в разных возрастных группах пациентов [70, 71]. Попытки выделить различные клинические траектории критического состояния у разной категории пациентов привели к открытию фенотипов СПОН, имеющих особенности системного воспалительного ответа [72]. Под фенотипом СПОН понимают последовательность, сочетание и время возникновения органной дисфункции, которые влияют на риск неблагоприятного исхода, являются универсальными для

конкретного фенотипа и определяются у взрослых, детей и новорожденных [73, 74]. Например, фенотип NPMODS развивается у 26% детей с сепсисом и сопровождается большим риском смерти независимо от наличия СПОН на момент обращения больных за медицинской помощью [75]. Следует отметить, что целесообразность выделения фенотипов критического состояния у детей все еще остается дискуссионным вопросом, так как в литературе встречаются данные, подвергающие сомнению данное научное направление. В частности, M. M. Pollack (исследование 2020 г., 681 пациент, средний возраст 2,4 года) не смог выявить описываемые клинические траектории СПОН у детей в критическом состоянии [76].

Изучение фенотипов СПОН при разной нозологии потенциально открывает новые возможности лечения новорожденных в критическом состоянии. E. K. Stroup (2019) на основании исследования у 5 297 детей в критическом состоянии определила 4 фенотипа, которые развивались в первые 72 часа патологического состояния и проявлялись следующими клиническими и лабораторными синдромами: 1 — тяжелая энцефалопатия с умеренной дисфункцией органов; 2 — умеренная разрешающаяся гипоксемия; 3 — тяжелая персистирующая гипоксемия и шок; 4 — стойкие цитопения, гепатобилиарная дисфункция и шок [77]. Ее результаты были воспроизведены в более крупном когортном исследовании L. N. Sanchez-Pinto (2020), в котором проведена шестилетняя оценка 20827 детей, поступивших в критическом состоянии в ОРИТ [78]. На основании наиболее отличительных признаков СПОН (вид органной дисфункции, тяжесть состояния и клиническая траектория пребывания в ОРИТ к 3 суткам) были выделены 4 основные фенотипа: фенотип 1, проявляющийся тяжелой, стойкой энцефалопатией (19,2%); фенотип 2, проявляющийся умеренной разрешающейся гипоксемией (34,5%); фенотип 3, проявляющийся тяжелой стойкой гипоксемией и шоком (19,1%); фенотип 4, проявляющийся умеренной стойкой тромбоцитопенией и шоком (22,6%). Самую низкую летальность регистрировали при фенотипе 2, тогда как скорректированные к нему отношения риска смерти (aHR) к 28 дню пребывания в ОРИТ для других фенотипов были следующими: фенотип 1 — 3,0 (IQR, 2,1–4,3); фенотип 3 — 2,8 (IQR, 2,0–4,1), фенотип 4 — 1,8 (IQR, 1,2–2,6). Полученные данные доказывают целесообразность разных лечебных подходов к ведению детей в критическом состоянии.

Каждый фенотип при СПОН проявляется уникальными свойствами патогенеза и поэтому существенно отличается от других — например, в одних случаях наблюдается гиперреакция иммунной системы, в других, наоборот, ее торможение. В качестве примера можно привести три наиболее изученных фенотипа СПОН у детей. Первым из них является АГУС (атипический гемолитико-уремический синдром), проявляющийся тромбоцитопенией, низкой активностью ADAMTS13, острым почечным повреждением, обширным эндотелиозом и системной тромботической микроангиопатией [79–81]. Патогенез этого фенотипа критического состояния обусловлен недостаточностью генов, которые участвуют в синтезе ингибиторов комплемента и ADAMTS13, что приводит к гиперреактивному иммунному ответу [82]. Заболевание успешно купируется моноклональными антителами (экулизумаб), блокирующими терминальную активность комплемента человека [83–89]. Второй фенотип обусловлен недостаточностью системы Fas-рецептор — Fas-лиганд [86, 87]. Гипервоспалительное состояние при данном фенотипе связывают с неспособностью организма достичь гибели клеток, индуцированной активацией (AICD). Последняя опосредуется двумя молекулярными сигналами — путь передачи сигналов рецепторов Fas (Fas, CD95) и Fas-лиганд (FasL, CD178) и путь передачи сигналов CTL/NK-клеток [88]. Дефект в этих сигнальных путях запускает процесс гиперреакции иммунитета и системного аутоповреждения [89]. Fas-лиганд, известный как «фактор смерти», связывается с Fas-рецептором и индуцирует гибель клеток. Мутации в генах Fas-FasL приводят к FasL-опосредованному апоптозу Т-клеток и формированию так называемого «иммунного ускользающего механизма», имеющего ключевое значение в патофизиологии СПОН, аутоиммунного лимфопролиферативного процесса и онкогенезе [90–92]. СПОН при данном фенотипе легко воспроизводится экспериментально у нокаутирующих мышей с инактивированным геном, располагающимся на 19 хромосоме (у человека на 10 хромосоме) [93]. Третий фенотип проявляется феноменом «иммунного паралича» [94, 95]. Иммунный ответ ребенка при критическом состоянии заболевании очень динамичен, при этом системное воспаление часто сопровождается подавлением количества и функции лейкоцитов и клинически проявляется синдромом компенсаторной противовоспалительной реакции (CARS) [96]. В норме он носит временный характер и предотвращает системное воспаление, однако при чрезмерной реакции CARS представляет собой форму приобретенного иммунодефицита, который может значительно затруднить выздоровление пациента [97]. В литературе описан феномен «иммунного паралича» у детей и новорожденных при сепсисе, вирусных инфекциях, травмах и асфиксии и во всех случаях оно было

Таблица 2. Шкала последовательной оценки органной недостаточности новорожденных (nSOFA) [110].

Оценка респираторной функции					
Баллы	0	2	4	6	8
Критерии	не интубирована трахея	интубирована трахея			
	$SpO_2/FiO_2 \geqslant$ 300 мм рт. ст.	$SpO_2/FiO_2 <$ 300 мм рт. ст.	$SpO_2/FiO_2 <$ 200 мм рт. ст.	$SpO_2/FiO_2 <$ 150 мм рт. ст.	$SpO_2/FiO_2 <$ 100 мм рт. ст.
Оценка кардиоваскулярной функции					
Баллы	0	1	2	3	4
Критерии	Нет вазопрессоров или системных глюкокортикоидов	Нет вазопрессоров, есть системное стероидное лечение	Один вазопрессор или системное стероидное лечение	Два или более вазопрессора или один вазопрессор + системное стероидное лечение	Два или более вазопрессора и системное стероидное лечение
Оценка гематологической функции					
Баллы	0	1	2	3	
Критерии	Тромбоциты $\geqslant 150\times10^9$/л	Тромбоциты 100-149$\times10^9$/л	Тромбоциты $<100\times10^9$/л	Тромбоциты $<50\times10^9$/л	

ассоциировано с высоким уровнем смертности [98–100]. К внешним и внутренним факторам, способствующим развитию этого феномена, относят наследственность, применение кортикостероидов, химиотерапии, иммуносупрессивной терапии [101, 102].

Роль митохондриальной недостаточности при СПОН у новорожденных не изучалась, однако исследования у детей показывают перспективность данного научного направления. Помимо выработки АТФ, митохондрии играют важную роль в гомеостазе клетки и межклеточном взаимодействии, включая экспрессию генов, воспаление, иммунную функцию, окислительный стресс, гомеостаз кальция, подвижность клеток, выработку тепла, синтез гормонов и апоптоз [103, 104]. Существует несколько фактов, доказывающих роль митохондрий в патогенезе СПОН. Во-первых, снижение митохондриального потребления кислорода, низкий уровень АТФ и подавление митохондриального гена коррелируют с тяжестью СПОН и смертью [105]. Во-вторых, сообщалось о митохондриальных аномалиях во всех системах жизненно важных органов при экспериментальных моделях сепсиса и СПОН [106, 107]. Наконец, как спонтанное, так и фармакологическое восстановление функции митохондрий улучшает выживаемость при критическом состоянии. В частности, усиление митохондриального биогенеза для производства новых митохондрий и митофагии для удаления дефектных митохондрий восстанавливает функцию органов и положительно влияет на исход СПОН [108, 109].

Прогнозирование исходов СПОН у новорожденных

В настоящее время предложено несколько систем прогнозирования смерти при СПОН у детей в ОРИТ, однако вопрос, какая из них лучше подходит для новорожденных остается открытым. У детей прогнозирование смерти при СПОН основывается на педиатрической шкале последовательной оценки органной недостаточности (pSOFA) [110], которая валидна и в отношении доношенных новорожденных (табл. 2). Для недоношенных детей с низкой массой тела предложена шкала neonatal SOFA (nSOFA), однако ее валидация при различных вариантах СПОН пока находится в стадии становления. В исследовании James L. Wynn (2020 г., 679 новорожденных) nSOFA продемонстрировала высокую точность предикции у недоношенных новорожденных в диапазоне 0, 6 и 12 часов (AUC 0,77 95% CI 0,62–0,92, p=0,001, AUC 0,78 95% CI 0,66–0,92, p<0,001 и AUC 0,93 95% CI 0,86–0,997, p<0,001) [111]. В то же время авторы подчеркивают, что nSOFA нуждается в дальнейшем развитии и включении дополнительных параметров, позволяющих улучшить точность прогнозирования шкалы. Высокая валидность nSOFA была неоднократно подтверждена: о высоком значении дискриминационной способности шкалы nSOFA (0,891) при СПОН, обусловленном сепсисом, сообщали отечественные и зарубежные исследователи на больших выборках, причем точка гибели пациентов (9 баллов) была сопоставима во всех приведенных исследованиях [112, 113].

Основные принципы лечения СПОН у новорожденных

Лечение СПОН у новорожденных основывается на таких же принципах, как и у взрослых людей, — применении гемодинамической и респираторной поддержки [114].

Учитывая особенности физиологии новорожденных детей, основной научный поиск в отношении гемодинамической поддержки при СПОН связан с оценкой наиболее эффективных схем и дозировок иноторопной терапии. Сегодня наиболее изученными препаратами в неонатологии остаются допамин, добутамин и адреналин, причем наиболее часто назначаемым пре-

паратом у новорожденных, даже с низким гестационным возрастом, при СПОН остается допамин [115]. В тоже время их эффективность в отношении перфузии органов и систем при СПОН новорожденных остается недостаточно доказанной [116], поэтому сегодня в неонатологии начали применяться другие препараты, обладающие хорошим клиническим потенциалом: милринон, норадреналин, вазопрессин и левосимендан.

Милринон — ингибитор фосфодиэстеразы-3, обладает положительным инотропным, периферическим вазодилатирующим и лузитропным эффектом [117]. В последнее десятилетие милринон в неонатологии назначается для лечения сердечно-легочной дисфункции в контексте легочной гипертензии и низкого уровня сердечного выброса при аномалиях развития сердечно-сосудистой и дыхательной системы, асфиксии, периоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах и врожденных диафрагмальных грыжах [118]. В то же время авторы Кокрейновского обзора (2015 год, 8 РКИ) подчеркивают необходимость исследований более хорошего качества, так как имеющихся данных недостаточно, чтобы выявить преимущества милринона по сравнению с плацебо, левосименданом или добутамином в отношении летальности, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, пребывания в больнице, искусственной вентиляции легких [119].

Норэпинефрин — эндогенный симпатомиметический амин, который действует в первую очередь на сосудистые и миокардиальные рецепторы α-1 с легкой стимуляцией β-1 и минимальным воздействием на β-2 адренорецепторы. За счет этого норэпинефрин хорошо суживает периферические сосуды при минимальном инотропном эффекте [120]. Имеются данные о применении норэпинефрина у доношенных новорожденных с гипотензией, у которых имеется рефрактерный шок или низкий сердечный выброс, особенно при тяжелой септицемии, кардиологической операции или «стрессе» правого желудочка [121]. В сочетании с добутамином или милриноном норэпинефрин позволяет поддерживать тонус сосудов и может усиливать коронарную перфузию и поддерживать миокард правого желудочка в случае асфиксии с тяжелой легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью [122].

Вазопрессин — пептидный гормон гипоталамуса, повышающий через V1A-рецепторы тонус гладкомышечной оболочки сосудов и периферическое сопротивление, за исключением легочного круга кровообращения, где препарат усиливает высвобождение оксида азота, вызывая расширение сосудов [123]. Вазопрессин хорошо зарекомендовал себя в терапии рефрактерного шока у новорожденных, однако для оценки его эффективности необходимы дальнейшие исследования, так как метаанализ 2017 года (8 РКИ, 224 пациентов) не показал преимуществ препарата в отношении выживаемости новорожденных (RR=1,19; 95% CI: 0,71–2,00) [124]. Более того, в некоторых исследованиях сообщалось о побочных эффектах вазопрессина, которые включали значительную гипонатриемию, преходящую тромбоцитопению, некроз печени и конечностей [125, 126]. Поэтому использование вазопрессина в терапии СПОН в неонатологии требует дальнейшего уточнения.

Левосимендан — кардиотоническое средство, повышающее чувствительность сердца к кальцию, оказывающее положительный инотропный и сосудорасширяющий эффект, снижая преднагрузку и постнагрузку для сердца [127]. Левосимендан в основном используется у новорожденных с сердечной недостаточностью и легочной гипертензией [128]. Несмотря на перспективность применения левосимедана у новорожденных при СПОН, крупных исследований его эффективности у данной категории больных в настоящее время не существует.

Перспективным направлением респираторной поддержки новорожденных с СПОН является применение ингаляционных легочных вазодилататоров при тяжелой гипоксемии, обусловленной неонатальной дыхательной недостаточностью. С этой целью применяются оксид азота и простациклин (эпопростенол, илопрост, трепростинил) в виде аэрозольной ингаляции. Ингаляционные легочные вазодилататоры, кроме легочного вазодилатирующего действия, потенциально могут использоваться для улучшения оксигенации, купирования местного воспаления и альвеолопротективного действия [129]. В метаанализе 2019 года (9 РКИ, 856 пациентов) применение оксида азота у новорожденных с гипоксемией снижало летальность новорожденных (OR 0,66, 95% CI: 0,57–0,77, p<0,00001) и потребность в ЭКМО (OR 0,89, 95% CI: 0,50–0,71, p<0,00001) [130]. Тем не менее, сегодня все еще недостаточно данных об эффективности и безопасности оксида азота при СПОН, поэтому в проекте Российских рекомендаций по лечению сепсиса у детей его применение основывается на экспертном консенсусе [131]. Простациклин и его синтетические аналоги, а также милринон и левосимендан могут являться более дешевыми альтернативами оксида азота, однако оценка их эффективности и безопасности в неонатологии находится в процессе изучения.

Эфферентные методы лечения СПОН в неонатологии не нашли широкого применения

и поэтому также находятся в процессе изучения эффективности. В литературе есть несколько небольших ретроспективных исследований невысокого качества, которые показали перспективность данного направления. Включение сорбционных технологий в стандартную терапию СПОН позволило добиться у 81% новорожденных следующих положительных эффектов: через 6 часов от начала лечения — увеличение индекса оксигенации и значительное снижение дозы интропных препаратов; через 12 часов — улучшение показателей КОС, креатинина и мочевины; через 24 часа — увеличение почасового диуреза и стабилизация артериального давления. Частота осложнений была относительно невелика: у 6 детей отмечалась тромбоцитопения, у одного ребенка наблюдались окклюзионные проблемы [132].

Эффективность и целесообразность использования ЭКМО при СПОН у новорожденных с легочной патологией сегодня остаются неясными, так как данные литературы довольно противоречивы. В исследовании эффективности ЭКМО при тяжелой аденовирусной пневмонии у 542 пациентов разного возраста, взрослых, детей и новорожденных, у последних наблюдалась значительно более высокая летальность (OR 10,9; 95% CI=3,2–37,3; p<0,001) [133]. Независимым фактором увеличения выживаемости при проведении ЭКМО у новорожденных в критическом состоянии являлось исключение у пациентов внутрижелудочкового кровоизлияния и острой почечной недостаточности [134]. Многообещающие результаты получены при дальнейшем развитии технологии ЭКМО, создании «искусственной плаценты» (технология экстракорпорального жизнеобеспечения — ECLS) для экстремально недоношенных детей (дети с экстремально низкой массой тела), которая сейчас проходит фазу клинических испытаний [135].

Исходы СПОН у новорожденных

СПОН ассоциирован с негативными отдаленными исходами для детей и новорожденных [136–139].

В ретроспективном исследовании N. P. Pinto (2017) проведена оценка функционального состояния 303 детей на протяжении трех лет после перенесенного СПОН. Клиническая траектория таких детей такова: кумулятивная летальность увеличилась с 3,9 до 7,8% при выписке, через 6 месяцев (p=0,08) и до 10,4% через 3 года (p=0,03); общая заболеваемость увеличилась с 5,2 до 6,5 и 10,4% соответственно. Число детей с ухудшением функционального статуса или умерших было сопоставимо с числом детей, которые выжили без изменения функционального статуса (38 и 44% соответственно). Исследование показало, что долгосрочный функциональный статус у детей связан с переменными, характеризующими СПОН: потребность в инвазивной терапии, использование ИВЛ, количество дней на ИВЛ, использование вазопрессорной терапии и продолжительность пребывания в ОРИТ [140].

Поражение центральной нервной системы является ведущим негативным исходом, ассоциированным со СПОН у новорожденных, причем среди факторов, влияющих на риск его развития как у доношенных, так и недоношенных детей, ключевыми являются гестационный возраст и своевременность начала лечебных мероприятий [144]. В ретроспективном когортном исследовании недоношенных новорожденных, проживших более 7 суток (2021 год, 3940 детей, 22–26 недель) с СПОН обусловленным сепсисом, некротизирующим энтероколитом или перфорацией кишечника своевременная антибиотикотерапия у всех детей снижала риск поражения ЦНС, однако не влила на риск смерти [145]. Схожие данные были получены и у доношенных новорожденных [143].

По данным исследования Е. Серебряковой (2017), течение и исходы СПОН у новорожденных существенно зависят от срока гестациии, массы тела при рождении, поэтому данные показатели можно считать предикторами неблагоприятных исходов [144]. В отличие от доношенных детей, у новорожденных с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела течение СПОН ассоциировался с высокой частотой респираторного дистресс-синдрома, более длительным сроком пребывания в ОРИТ и высокой частотой тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии и ретинопатии.

Заключение

Проблема СПОН у новорожденных является актуальной, однако недостаточно изученной. Наиболее перспективным направлением исследования патофизиологии СПОН является изучение различных фенотипов критического состояния у доношенных и недоношенных новорожденных, позволяющее индивидуализировать лечебные траектории у таких пациентов. Для прогнозирования исходов СПОН в неонатологии целесообразно использовать шкалу pSOFA у доношенных новорожденных и шкалу nSOFA у недоношенных детей с низкой массой тела. Лечение СПОН у новорожденных основывается на таких же принципах, как и у взрослых людей — применении гемодинамической и респираторной поддержки, а перспективным направлением улучшения их эффективности является клиническая оценка ряда препаратов: милринона, норадреналина, вазопрессина и левосимендана, ингаляционных легочных вазодилататоров.

Литература

1. *Kausch S.L., Lobo J.M., Spaeder M.C., Sullivan B., Keim-Malpass J.* Dynamic transitions of pediatric sepsis: a Markov Chain analysis. *Front Pediatr*. 2021; 9: 743544. DOI: 10.3389/fped.2021.743544. PMID: 34660494.
2. *Delaplain P.T., Ehwerhemuepha L., Nguyen D.V., Di Nardo M., Jancelewicz T., Awan S., Yu P.T., Guner Y.S.* ELSO CDH Interest Group. The development of multiorgan dysfunction in CDH-ECMO neonates is associated with the level of pre-ECMO support. *J Pediatr Surg*. 2020; 55 (5): 830–834. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.01.026. PMID: 32067809.
3. *Salem S.M., Graham R.J.* Chronic illness in pediatric critical care. *Front Pediatr*. 2021; 9: 686206. DOI: 10.3389/fped.2021.686206. PMID: 34055702.
4. *Skillman J.J., Bushnell L.S., Goldman H., Silen W.* Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg*. 1969; 117 (4): 523–530. DOI: 10.1016/0002-9610 (69)90011-7. PMID: 5771525.
5. *Tilney N.L., Bailey G.L., Morgan A.P.* Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg*. 1973; 178 (2): 117–122. DOI: 10.1097/00000658-197308000-00001. PMID: 4723419.
6. *Baue A.E.* Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg*. 1975; 110 (7): 779–781. DOI: 10.1001/archsurg.1975.01360130011001. PMID: 1079720.
7. *Eiseman B., Beart R., Norton L.* Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet*.1977; 144: 323–326. DOI: 10.1016/s0140-6736 (77)90070-8.
8. *Петрова Е.О., Григорьев Е.В.* Полиорганная недостаточность в практике педиатрической реаниматологии: обновленные патофизиология и прогноз. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017; 2 (3): 82–87. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-3-82-87. [*Petrova E.O., Grigoriev E.V.* Multiple organ failure in pediatric critical care: advances in pathophysiology and prognosis. *Fundamental and clinical medicine/ Fundamentalnaya i Klinicheskaya Meditsina*. 2017; 2 (3): 82–87. (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-3-82-87].
9. *Радивилко А.С., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П.* Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности. *Анестезиология и реаниматология*.2018; 6: 15–21. DOI: 10.17116/anaesthesiology 201806115. [*Radivilko A.S., Grigoriev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P.* Multiple organ failure: early diagnosis and prognosis. *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2018; 6: 15–21. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology 201806115].
10. *Rr P., Tan E.E.K, Sultana R., Thoon K.C., Chan M.-Y., Lee J.H., Wong J.J-M.* Critical illness epidemiology and mortality risk in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67 (6): e28242. DOI: 10.1002/pbc.28242. PMID: 32187445.
11. *Watson R.S., Crow S.S., Hartman M.E., Lacroix J., Odetola F.O.* Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *PediatrCrit Care Med*. 2017; 18 (3_suppl Suppl 1): S4–S16. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001047. PMID: 28248829.
12. *Tamburro R.F., Jenkins T.L.* Multiple organ dysfunction syndrome: a challenge for the pediatric critical care community. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (3_suppl Suppl 1): S1–S3. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001044. PMID: 28248828.
13. *Wilkinson J.D., Pollack M.M., Glass N.L., Kanter R.K., Katz R.W., Steinhart C.M.* Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr*. 1987; 111 (3): 324–328. DOI: 10.1016/s0022-3476 (87)80448-1. PMID: 3625400.
14. *Proulx F., Fayon M., Farrell C.A., Lacroix J., Gauthier M.* Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*. 1996; 109 (4): 1033–1037. DOI: 10.1378/chest.109.4.1033. PMID: 8635327.
15. *Goldstein B., Giroir B., Randolph A.* International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*.2005; 6 (1): 2–8. DOI: 10.1097/01.pcc.0000149131.72248.e6. PMID: 15636651.
16. *Menon K., Schlapbach L.J., Akech S., Argent A., Chiotos K., Chisti M.J., Hamid J., Ishimine P., Kissoon N., Lodha R., Oliveira C.F., Peters M., Tissieres P., Watson R.S., Wiens M.O., Wynn J.L., Sorce L.R.* Pediatric sepsis definition- a systematic review protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Explor*. 2020; 2 (6): e0123. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000123. PMID: 32695992.
17. *Ames S.G., Davis B.S., Angus D.C., Carcillo J.A., Kahn J.M.* Hospital variation in risk-adjusted pediatric sepsis mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19 (5): 390–396. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001502. PMID: 29461429.
18. *Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R., Angus D.C., Friedrich M.E., Kissoon N., Lemeshow S., Levy M.M., Parker M.M., Terry K.M., Watson R.S., Weiss S.L., Zimmerman J., Seymour, C. W.* Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*.2018; 320 (4): 358–367. DOI: 10.1001/jama.2018.9071. PMID: 30043064.
19. *Prout A.J., Talisa V.B., Carcillo J.A., Mayr F.B., Angus D.C., Seymour C.W., Chang C.-C. H., Yende S.* Children with chronic disease bear the highest burden of pediatric sepsis. *J Pediatr*. 2018; 199; 194–199.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.056. PMID: 29753542.
20. *Weiss S.L., Asaro L.A., Flori H.R., Allen G.L., Wypij D., Curley M.A.Q. Randomized Evaluation of Sedation Titration for Respiratory Failure (RESTORE) Study Investigators.* Multiple organ dysfunction in children mechanically ventilated for acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (4): 319–329. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001091. PMID: 28212163.
21. *Yang Y.-H., Pei L., Wang L.-J., Xu W., Liu C.-F.* Features of new-onset organ dysfunction in children with sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019; 21 (6): 517–521. (in Chinese). DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.06.004. PMID: 31208502.
22. *Workman J.K., Larsen G.Y.* Searching for a pediatric severe sepsis phenotype: are we there yet? *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (1): 82–83. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001003. PMID: 28060154.
23. *Cano-Vázquez E.N., Canto-Pacheco G.G., Valdez-Cabrera C., Castro-Betancourt S., Monroy-Azuara M.G., Arciga-Vázquez G.S., Méndez-Martínez S.* Troponina I, creatina-fosfocinasa y creatina-fosfocinasa-MB enreciénnacidos con sospecha de asfixia neonatal [Troponin I, creatine-phosphokinase and creatine-phosphokinase-MB in newborns with suspected neonatal asphyxia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020; 58 (6): 673-678. (in Spanish). DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000100. PMID: 34705399.
24. *Boldingh A.M., Solevåg A.L., Nakstad B.* Outcomes following neonatal cardiopulmonary resuscitation. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018; 138 (9). DOI: 10.4045/tidsskr.17.0358. PMID: 29808658.
25. *Алимова Х.П., Мустакимов А.А., Алибекова М.Б.* Полиорганная недостаточность у детей: критерии диагностики, патофизиология и прогноз. *Вестник экстренной медицины*. 2019; 6: 92–97. [*Alimova H.P., Mustakimov A.A., Alibekova M.B.* Multiple organ failure in pediatric: diagnostic criteria, pathophysiology and prognosis. *Bulletin of Emergency Medicine/ Vestnik Ekstrennoy Meditsiny*. 2019; 6: 92–97. (in Russ.)].
26. *Meert K.L., Banks R., Holubkov R., Pollack M.M. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network.* Morbidity and mortality in critically ill children. II. A Qualitative patient-level analysis of pathophysiologies and potential therapeutic solutions. *Crit Care Med*. 2020; 48 (6): 799–807. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004332. PMID: 32301845.
27. *Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., Agus M.SD., Flori H.R., Inwald D.P., Nadel S., Schlapbach L.J., Tasker R.C., Argent A.C., Brierley J., Carcillo J., Carrol E.D., Carroll C.L., Cheifetz I.M., Choong K., Cies J.J., Cruz A.T., De Luca D., Deep A., Faust S.N., De Oliveira C.F., Hall M.W., Ishimine P., Javouhey E., Joosten K.F.M., Joshi P., Karam O., Kneyber M.C.J, Lemson J., MacLaren G., Mehta N.M., Møller M.H., Newth C.J.L., Nguyen T.C., Nishisaki A., Nunnally M.E., Parker M.M., Paul R.M., Randolph A.G., Ranjit S., Romer L.H., Scott H.F., Tume L.N., Verger J.T., Williams E.A., Wolf J., Wong H.R., Zimmerman J.J., Kissoon N., Tissieres P.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (Suppl 1): 10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6. PMID: 32030529.
28. *Fleiss N., Coggins S.A., Lewis A.N., Zeigler A., Cooksey K.E., Walker L.A., Husain A.N., de Jong B.S., Wallman-Stokes A., Alrifai M.W., Visser D.H., Good M., Sullivan B., Polin R.A., Martin C.R., Wynn J.L.* Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in preterm infants with late-onset infection. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (2): e2036518. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518. PMID: 33538825.
29. *Перепелица С.А.* Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (3): 54–67. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67. [*Perepelitsa S.A.* Etiologic and pathogenetic perinatal factors for the development of intrauterine infections in newborns (review). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologya*. 2018; 14 (3): 54–67. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67].
30. *Перепелица С.А.* Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (1): 35–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-35-44. [*Perepelitsa S.A.* Acute respiratory distress syndrome in preterm newborns (morphological study). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologya*. 2020; 16 (1): 35–44. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-35-44].
31. *Миночкин П.И., Чернышков А.В., Назаров Р.Г.* Длительная вентиляция легких у детей, перенесших полиорганную недостаточность в раннем неонатальном периоде. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 1: 32–38. DOI: 10.17116/anaesthesiology202101132. [*Minochkin P.I., Chernyshov A.V., Nazarov R.G.* Long-term lung ventilation in children with multiple organ failure in the early neonatal period. *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; 1: 32–38. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202101132.
32. *Matics T.J., Pinto N.P., Sanchez-Pinto L.N.* Association of organ dysfunction scores and functional outcomes following pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20 (8): 722–727. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001999. PMID: 31398181.
33. *Choong K., Fraser D., Al-Harbi S., Borham A., Cameron J., Cameron S., Cheng J., Clark H., Doherty T., Fayed N., Gorter J.W., Herridge M., Khetani M., Menon K., Seabrook J., Simpson R., Thabane L.* Functional

recovery in critically ill children, the «WeeCover» multicenter study. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19 (2): 145–154. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001421. PMID: 29394221.
34. *Upperman J.S., Lacroix J., Curley M.A.Q., Checchia P.A., Lee D.W., Cooke K.R., Tamburro R.F.* Specific etiologies associated with the multiple organ dysfunction syndrome in children: part 1. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (3_suppl Suppl 1): S50–S57. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001048. PMID: 28248834.
35. *Upperman J.S., Bucuvalas J.C., Williams F.N., Cairns B.A., Cox C.S.Jr., Doctor A., Tamburro R.F.* Specific etiologies associated with the multiple organ dysfunction syndrome in children: part 2. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (3_suppl Suppl 1): S58–S66. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001051. PMID: 28248835.
36. *Skurupii D.A., Sonnyk E.G., Sizonenko V.M.* Multiorgan failure syndrome in newborns: role of social and anatomico-functional features (literature review). *Wiad Lek.*2018; 71 (3 pt 2): 777–780. PMID: 29783266.
37. *Liszewski M.C., Stanescu A.L., Phillips G.S., Lee E.Y.* Respiratory distress in neonates: underlying causes and current imaging assessment. *Radiol Clin North Am.* 2017; 55 (4): 629–644. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.02.006. PMID: 28601172.
38. *Procianoy R.S., Silveira R.C.* The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J).* 2020; 96 (1): 80–86. DOI: 10.1016/j.jped.2019.10.004.
39. *Ostrander B., Bale J.F.* Congenital and perinatal infections. *Handb Clin Neurol.*2019; 162: 133–153. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00006-0. PMID: 31324308.
40. *Jung E., Romero R., Yeo L., Diaz-Primera R., Marin-Concha J., Para R., Lopez A.M., Pacora P., Gomez-Lopez N., Yoon B.H., Kim C.J., Berry S.M., Hsu C.D.* The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25 (4): 101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146. PMID: 33164775.
41. *Abate B.B., Bimerew M., Gebremichael B., Kassie A.M., Kassaw M., Gebremeskel T., Bayih W.A.* Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One.* 2021; 16 (2): e0247229. DOI: 10.1371/journal.pone.0247229. PMID: 33630892.
42. *Gulczynska E.M., Gadzinowski J., Kesiak M., Sobolewska B., Caputa J., Maczko A., Walas W., Cedrowska-Adamus W., Talar T.* Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: selective head cooling vs. whole body cooling — comparison of short term outcomes. *Ginekol Pol.* 2019; 90 (7): 403–410. DOI: 10.5603/GP.2019.0069. PMID: 31392710.
43. *Bhagat I., Sarkar S.* Multiple organ dysfunction during therapeutic cooling of asphyxiated infants. *Neoreviews.* 2019; 20 (11): e653–e660. DOI: 10.1542/neo.20-11-e653. PMID: 31676739.
44. *Steinberg S., Flynn W., Kelley K., Bitzer L., Sharma P., Gutierrez C., Baxter J., Lalka D., Sands A., van Liew J.* Development of a bacteria-independent model of the multiple organ failure syndrome. *Arch Surg.* 1989; 124 (12): 1390–1395. DOI: 10.1001/archsurg.1989.01410120036008. PMID: 2589963.
45. *Carcillo J.A., Korzekwa K.R, Jones G.S., Parise R.A., Gillespie D.G., Whalen M.J., Kochanek P.M., Branch R.A., Kost Jr C.K.* The cytochrome P450 suicide inhibitor, 1-aminobenzotriazole, sensitizes rats to zymosan-induced toxicity. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1998; 102 (1): 57–68. PMID: 9920346.
46. *Whitmore L.C., Goss K.L., Newell E.A., Hilkin B.M., Hook J.S., Moreland J.G.* NOX2 protects against progressive lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*2014; 307 (1): L71–82. DOI: 10.1152/ajplung.00054.2014. PMID: 24793165.
47. *Carcillo J.A., Podd B., Aneja R., Weiss S.L., Hall M.W., Cornell T.T., Shanley T.P., Doughty L.A., Nguyen T.C.* Pathophysiology of pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (3_suppl Suppl 1): S32–s45. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001052. PMID: 28248832.
48. *Carcillo J.A., Doughty L., Kofos D., Frye R.F., Kaplan S.S., Sasser H., Burckart G.J.* Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (6): 980–984. DOI: 10.1007/s00134-003-1758-3. PMID: 12698250.
49. *Morgan E.T., Skubic C., Lee C.-M., Cokan K.B., Rozman D.* Regulation of cytochrome P450 enzyme activity and expression by nitric oxide in the context of inflammatory disease. *Drug Metab Rev.* 2020; 52 (4): 455–471. DOI: 10.1080/03602532.2020.1817061. PMID: 32898444.
50. *Odabasi I.O., Bulbul A.* Neonatal sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020; 54 (2): 142–158. DOI: 10.14744/SEMB.2020.00236. PMID: 32617051.
51. *Дмитриева И.Б., Белобородова Н.В., Черневская Е.А.* Биомаркеры прокальцитонин и белок S100β в клинико-лабораторном мониторинге при критических состояниях новорожденных. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (3): 58. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-58. [*Dmitrieva I.B., Beloborodova N.V., Chernevskaya E.A.* The biomarkers procalcitonin and S100ß protein in the clinical and laboratory monitoring of neonatal critical conditions *General reanimatology/Obshchaya reanimatologya.* 2013; 9 (3): 58. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-58].
52. *Голуб И.Е., Зарубин А.А., Михеева Н.И., Ваняркина А.С., Иванова О.Г.* Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни. Общая реаниматология. 2017; 13 (1): 17–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-17-23. [*Golub I.E., Zarubin A.A., Mikheeva N.I., Vanyarkina A.S., Ivanova O.G.* The effect of severe birth asphyxia on the hemostasis system in newborns during the first hour of life. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologya.* 2017; 13 (1): 17–23. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-17-23].
53. *Nandy A., Mondal T., Sarkar M., Nag S.S., Chel S., Ivan D.M., Hazra A., Mondal R.* Multiorgan dysfunction syndrome in sepsis: Is macrophage activation syndrome secondary to infection? *Eur J Rheumatol.* 2020; 8 (2): 89–92. DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.20081. PMID: 33226328.
54. *Ho J., Zhang L., Liu X., Wong S.H., Wang M.H.T., Lau B.W.M., Ngai S.P.C., Chan H., Choi G., Leung C.H., Wong W.T., Tsang S., Gin T., Yu J., Chan M.T.V., Wu W.K.K.* Pathological role and diagnostic value of endogenous host defense peptides in adult and neonatal sepsis: a systematic review. *Shock.* 2017; 47 (6): 673–679. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000815. PMID: 27941592.
55. *Ahmed A.M., Mohammed A.T., Bastawy S., Attalla H.A., Yousef A.A., Abdelrazek M.S., Alkomos M.F., Ghareeb A.* Serum biomarkers for the early detection of the early-onset neonatal sepsis: a single-center prospective study. *Adv Neonatal Care.* 2019; 19 (5): 26–32. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000631. PMID: 31651475.
56. *Pietrasanta C., Pugni L., Ronchi A., Bottino I., Ghirardi B., Sanchez-Schmitz G., Borriello F., Mosca F., Levy O.* Vascular endothelium in neonatal sepsis: basic mechanisms and translational opportunities. *Front Pediatr.* 2019; 7: 340. DOI: 10.3389/fped.2019.00340. PMID: 31456998.
57. *Song Y., Chen Y., Dong X., Jiang X.* Diagnostic value of neutrophil CD64 combined with CRP for neonatal sepsis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2019; 37 (8): 1571–1576. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.05.001. PMID: 31085013.
58. *Sharma A., Thakur A., Bhardwaj C., Neelam K., Garg P., Singh M., Choudhury S.* Potential biomarkers for diagnosing neonatal sepsis. *Curr. Med. Res. Pract.* 2020; 10: 12–17. DOI: 10.1016/j.cmrp.2019.12.004.
59. *Gandhi P., Kondekar S.* A Review of the different haematological parameters and biomarkers used for diagnosis of neonatal sepsis. *EMJ Hematol.* 2019; 7: 85–92.
60. *Eggimann P., Que Y.A., Rebeaud F.* Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. *Biomark. Med.* 2019; 13 (2): 135–145. DOI: 10.2217/bmm-2018-0194. PMID: 30672312.
61. *ELMeneza S., Fouad R., El Bagoury I.* Pancreatic stone protein as a novel marker for early onset neonatal sepsis. *Edelweiss Pediatrics J.* 2019; 1: 1–4.
62. *Zhang X., Sun C., Li J.* Serum sICAM-1 and PCT levels and their prognostic value in neonates with sepsis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2019; 12 (5): 5874–5880.
63. *Achten N.B., Van Meurs M., Jongman R.M., Juliana A., Molema G., Plötz F.B., Zonneveld R.* Markers of endothelial cell activation in suspected late onset neonatal sepsis in Surinamese newborns: a pilot study. *Transl. Pediatr.* 2019; 8 (5): 412–418. DOI: 10.21037/tp.2019.11.03. PMID: 31993355.
64. *Zonneveld R., Jongman R.M., Juliana A., Molema G., Van Meurs M., Plötz F.B.* Serum concentrations of endothelial cell adhesion molecules and their shedding enzymes and early onset sepsis in newborns in Suriname. *BMJ Paediatr Open.* 2018; 2 (1): e000312. DOI: 10.1136/bmjpo-2018-000312. PMID: 30397669.
65. *Rao L., Song Z., Yu X., Tu Q., He Y., Luo Y., Yin Y., Chen D.* Progranulin as a novel biomarker in diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Cytokine.* 2020; 128: 155000. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155000. PMID: 31982701.
66. *Hincu M.A., Zonda G.-I., Stanciu G.D., Nemescu D., Paduraru L.* Relevance of biomarkers currently in use or research for practical diagnosis approach of neonatal early-onset sepsis. *Children (Basel).* 2020; 7 (12): 309. DOI: 10.3390/children7120309. PMID: 33419284.
67. *Ozdemir A.A., Elgormus Y.* Value of resistin in early onset neonatal sepsis. *J. Child Sci.* 2017; 7: e146–e150. DOI: 10.1055/s-0037-1608713.
68. *Saboktakin L., Bilan N., Behbahan A.G., Poorebrahim S.* Relationship between resistin levels and sepsis among children under 12 years of age: a case control study. *Front Pediatr.* 2019; 7: 355. DOI: 10.3389/fped.2019.00355. PMID: 31555623.
69. *Iskandar A, Arthamin M.Z., Indriana K., Anshory M., Hur M., Di Somma S., GREAT Network.* Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32 (23): 3903–3908. DOI: 10.1080/14767058.2018.1475643. PMID: 29742943.
70. *Sharma H., Moroni L.* Recent advancements in regenerative approaches for thymus rejuvenation. *Adv Sci (Weinh).* 2021; 8 (14): 2100543. DOI: 10.1002/advs.202100543. PMID: 34306981.
71. *Geenen V.* The thymus and the science of self. *Semin Immunopathol.* 2021; 43 (1): 5–14. DOI: 10.1007/s00281-020-00831-y. PMID: 33415360.
72. *Workman J.K., Bailly D.K., Reeder R.W., Dalton H.J., Berg R.A., Shanley T.P., Newth C.J.L., Pollack M.M., Wessel D., Carcillo J., Harrison R., Dean J.M., Meert K.L.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). Risk factors for mortality in refractory pediatric septic shock supported with extracorporeal life support. *ASAIO J.* 2020; 66 (10): 1152–1160. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001147. PMID: 33136603.
73. *Liu R., Greenstein J.L., Fackler J.C., Bergmann J., Bembea M.M., Winslow R.L.* Prediction of impending septic shock in children with

sepsis. *Crit Care Explor*. 2021; 3 (6): 0442. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000442. PMID: 34151278.
74. *Ye J., Sanchez-Pinto L.N.* Three data-driven phenotypes of multiple organ dysfunction syndrome preserved from early childhood to middle adulthood. *AMIA Annu Symp Proc*. 2021; 2020: 1345–1353. PMID: 33936511.
75. *Lin J.C., Spinella P.C., Fitzgerald J.C., Tucci M., Bush J.L., Nadkarni V.M., Thomas N.J., Weiss S.L.* Sepsis prevalence, outcomes, and therapy study investigators. New or progressive multiple organ dysfunction syndrome in pediatric severe sepsis: a sepsis phenotype with higher morbidity and mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (1): 8–16. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000978. PMID: 28060151.
76. *Pollack M.M., Banks R., Holubkov R., Meert K.L.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Morbidity and mortality in critically Ill children. I. Pathophysiologies and potential therapeutic solutions. *Crit Care Med*. 2020; 48 (6): 790–798. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004331. PMID: 32301842.
77. *Stroup E.K., Luo Y., Sanchez-Pinto L.N.* Phenotyping multiple organ dysfunction syndrome using temporal trends in critically ill children. *Proceedings (IEEE Int Conf Bioinformatics Biomed)*. 2019; 2019: 968–972. DOI: 10.1109/bibm47256.2019.8983126. PMID: 33842023.
78. *Sanchez-Pinto L.N., Stroup E.K., Pendergrast T., Pinto N., Luo Y.* Derivation and validation of novel phenotypes of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (8): e209271. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9271. PMID: 32780121.
79. *Enjeti A.K., de Malmanche T., Chapman K., Ziolkowski A.* Genomic investigation of inherited thrombotic microangiopathy-aHUS and TTP. *Int J Lab Hematol*. 2020; 42 (Suppl 1): 33–40. DOI: 10.1111/ijlh.13201. PMID: 32543063.
80. *Nguyen T.C.* Thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Clin*. 2020; 36 (2): 379–390. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.010. PMID: 32172819.
81. *Podd B.S., Simon D.W., Lopez S., Nowalk A., Aneja R., Carcillo J.A.* Rationale for adjunctive therapies for pediatric sepsis induced multiple organ failure. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64 (5): 1071–1088. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.007. PMID: 28941536.
82. *Raina R., Krishnappa V., Blaha T., Kann T., Hein W., Burke L., Bagga A.* Atypical hemolytic-uremic syndrome: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ther Apher Dial*. 2019; 23 (1): 4–21. DOI: 10.1111/1744-9987.12763. PMID: 30294946.
83. *Wijnsma K.L., Duineveld C., Wetzels J.F.M., van de Kar N.C.A.J.* Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34 (11): 2261–2277. DOI: 10.1007/s00467-018-4091-3. PMID: 30402748.
84. *Menne J., Delmas Y., Fakhouri F., Licht C., Lommelé Å., Minetti E.E., Provôt F., Rondeau E., Sheerin N.S., Wang J., Weekers L.E., Greenbaum L.A.* Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol*. 2019; 20 (1): 125. DOI: 10.1186/s12882-019-1314-1. PMID: 30971227.
85. *Patriquin C.J., Kuo K.H.M.* Eculizumab and beyond: the past, present, and future of complement therapeutics. *Transfus Med Rev*. 2019; 33 (4): 256–265. DOI: 10.1016/j.tmrv.2019.09.004. PMID: 31703946.
86. *Zimmerman J.J., Banks R., Berg R.A., Zuppa A., Newth C.J., Wessel D., Pollack M.M., Meert K.L., Hall M.W., Quasney M., Sapru A., Carcillo J.A., McQuillen P.S., Mourani P.M., Wong H., Chima R.S., Holubkov R., Coleman W., Sorenson S., Varni J.W., McGalliard J., Haaland W., Whitlock K., Dean J.M., Reeder R.W.* Life After Pediatric Sepsis Evaluation (LAPSE) Investigators. Critical illness factors associated with long-term mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2020; 48 (3): 319–328. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004122. PMID: 32058369.
87. *Alcamo A.M., Pang D., Bashir D.A., Carcillo J.A., Nguyen T.C., Aneja R.K.* Role of damage-associated molecular patterns and uncontrolled inflammation in pediatric sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome. *J Pediatr Intensive Care*. 2019; 8 (1): 25–31. DOI: 10.1055/s-0038-1675639. PMID: 31073505.
88. *Potter C.S., Silva K.A., Kennedy V.E., Stearns T.M., Esch H.H., Sundberg J.P.* Loss of FAS/FASL signalling does not reduce apoptosis in Sharpin null mice. *Exp Dermatol*. 2017; 26 (9): 820–822. DOI: 10.1111/exd.13289. PMID: 28094869.
89. *Demir A., Kahraman R., Candan G., Ergen A.* The role of FAS gene variants in inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol*. 2020; 31 (5): 356–361. DOI: 10.5152/tjg.2020.19436. PMID: 32519954.
90. *Bride K., Teachey D.* Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *F1000Res*. 2017; 6: 1928. DOI: 10.12688/f1000research.11545.1. PMID: 29123652.
91. *Gámez-Díaz L., Grimbacher B.* Immune checkpoint deficiencies and autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Biomed J*. 2021; 44 (4): 400–411. DOI: 10.1016/j.bj.2021.04.005. PMID: 34384744.
92. *Teachey D.T.* New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24 (1): 1–8. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834ea739. PMID: 22157362.
93. *Kögl T., Müller J., Jessen B., Schmitt-Graeff A., Janka G., Ehl S., zur Stadt U., Aichele P.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis in syntaxin-11-deficient mice: T-cell exhaustion limits fatal disease. *Blood*. 2013; 121 (4): 604–613. DOI: 10.1182/blood-2012-07-441139. PMID: 23190531.
94. *Muszynski J.A., Thakkar R., Hall M.W.* Inflammation and innate immune function in critical illness. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28 (3): 267–273. DOI: 10.1097/mop.0000000000000352. PMID: 27043087.
95. *Doughty L.* Adaptive immune function in critical illness. Adaptive immune function in critical illness. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28 (3): 274–280. DOI: 10.1097/mop.0000000000000357. PMID: 27054955.
96. *Sendler M., van den Brandt C., Glaubitz J., Wilden A., Golchert J., Weiss F.U., Homuth G., De Freitas Chama L.L., Mishra N., Mahajan U.M., Bossaller L., Völker U., Bröker B.M., Mayerle J., Lerch M.M.* NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020; 158 (1): 253–269.e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.040. PMID: 31593700.
97. *Jia R., Zhou M., Tuttle C.S.L., Maier A.B.* Immune capacity determines outcome following surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020; 46 (5): 979–991. DOI: 10.1007/s00068-019-01271-6. PMID: 31781831.
98. *Vergadi E., Vaporidi K., Tsatsanis C.* Regulation of endotoxin tolerance and compensatory anti-inflammatory response syndrome by non-coding RNAs. *Front Immunol*. 2018; 9: 2705. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02705. PMID: 30515175.
99. *Zhang Y., Chen Y., Meng Z.* Immunomodulation for severe COVID-19 pneumonia: the state of the art. *Front Immunol*. 2020; 11: 577442. DOI: 10.3389/fimmu.2020.577442. PMID: 33240265.
100. *Carreto-Binaghi L.E., Juárez E., Guzmán-Beltrán S., Herrera M.T., Torres M., Alejandre A., Martínez-Orozco J.A., Becerril-Vargas E., Gonzalez Y.* Immunological evaluation for personalized interventions in children with tuberculosis: should it be routinely performed? *J Immunol Res*. 2020; 2020: 8235149. DOI: 10.1155/2020/8235149. PMID: 33005692.
101. *Stortz J.A., Murphy T.J., Raymond S.L., Mira J.C., Ungaro R., Dirain M.L., Nacionales D.C., Loftus T.J., Wang Z., Ozrazgat-Baslanti T., Ghita G.L., Brumback B.A., Mohr A.M., Bihorac A., Efron P.A., Moldawer L.L., Moore F.A., Brakenridge S.C.* Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis. *Shock*. 2018; 49 (3): 249–258. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000981. PMID: 28885387.
102. *Leijte G.P., Rimmelé T., Kox M., Bruse N., Monard C., Gossez M., Monneret G., Pickkers P., VenetF.* Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 110. DOI: 10.1186/s13054-020-2830-x. PMID: 32192532.
103. *Перепелица С.А.* Комплексная оценка кислородного статуса и показателей липидного обмена у новорожденных с перинатальной гипоксией и гиповолемическим шоком. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 25–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-25-34. [*Perepelitsa S.A.* Complex evaluation oxygen status and lipid metabolism indexes in newborns with perinatal hypoxia and hypovolemic shock. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologya*. 2017; 13 (3): 25–34. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-25-34.].
104. *Picard M., Sandi C.* The social nature of mitochondria: implications for human health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021; 120: 595–610. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.04.017. PMID: 32651001.
105. *Zhang Z., Chen L., Xu P., Xing L., Hong Y., Chen P.* Gene correlation network analysis to identify regulatory factors in sepsis. *J Transl Med*. 2020; 18 (1): 381. DOI: 10.1186/s12967-020-02561-z. PMID: 33032623.
106. *Preau S., Vodovar D., Jung B., Lancel S., Zafrani L., Flatres A., Oualha M., Voiriot G., Jouan Y., Joffre J., Uhel F., De Prost N., Silva S., Azabou E., Radermacher P.* Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2021; 11 (1): 104. DOI: 10.1186/s13613-021-00893-7. PMID: 34216304.
107. *Zheng G., Lyu J., Huang J., Xiang D., Xie M., Zeng Q.* Experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis: a narrative review. *J Res Med Sci*. 2015; 20 (2): 185–195. PMID: 25983774. PMID: 25983774.
108. *Veres B., Eros K., Antus C., Kalman N., Fonai F., Jakus P.B., Boros E., Hegedus Z., Nagy I., Tretter L., Gallyas F. Jr., Sumegi B.* Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition amplifies inflammatory reprogramming in endotoxemia. *FEBS Open Bio*. 2021; 11 (3): 684–704. DOI: 10.1002/2211-5463.13091. PMID: 33471430.
109. *Cherry A.D., Piantadosi C.A.* Regulation of mitochondrial biogenesis and its intersection with inflammatory responses. *Antioxid Redox Signal*. 2015; 22 (12): 965–976. DOI: 10.1089/ars.2014.6200. PMID: 25556935.
110. *El-Mashad G.M., El-Mekkawy M.S., Zayan M.H.* Paediatric sequential organ failure assessment (pSOFA) score: a new mortality prediction score in the paediatric intensive care unit. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020; 92 (5): 277–285. (in Spanish). DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.05.018. PMID: 31784324.
111. *Wynn J.L., Polin R.A.* A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2020; 88 (1): 85–90. DOI: 10.1038/s41390-019-0517-2. PMID: 31394566.

112. *Миронов П.И., Лекманов А.У.* Оценка валидности шкалы nSOFA у новорожденных с сепсисом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021; 18 (2): 56–61. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61. [*Mironov P.I., Lekmanov A.U.* Evaluation of the validity of the nSOFA score in newborns with sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii.* 2021; 18 (2): 56–61. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61].
113. *Kurul S., Simons S. H. P., Ramakers C. R. B., De Rijke Y.B., Kornelisse R.F., Reiss I.K.M., Taal H.R.* Association of inflammatory biomarkers with subsequent clinical course in suspected late onset sepsis in preterm neonates. *Crit. Care.* 2021; 25 (1): 12. DOI: 10.1186/s13054-020-03423-2. PMID: 33407770.
114. *Assimakopoulos S.F., Triantos C., Thomopoulos K., Fligou F., Maroulis I., Marangos M., Gogos C.A.* Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection.* 2018; 46 (6): 751–760. DOI: 10.1007/s15010-018-1178-5. PMID: 30003491.
115. *Miller L.E., Laughon M.M., Clark R.H., Zimmerman K.O., Hornik C.P., Aleem S., Smith P.B., Greenberg R.G.* Vasoactive medications in extremely low gestational age neonates during the first postnatal week. *J Perinatol.* 2021; 41 (9): 2330–2336. DOI: 10.1038/s41372-021-01031-8. PMID: 33758384.
116. *Dempsey E., Rabe H.* The use of cardiotonic drugs in neonates. *Clin Perinatol.* 2019; 46 (2): 273–290. DOI: 10.1016/j.clp.2019.02.010. PMID: 31010560.
117. *Mizuno T., Gist K.M., Gao Z., Wempe M.F., Alten J., Cooper D.S., Goldstein S.L., Vinks A.A.* Developmental pharmacokinetics and age-appropriate dosing design of milrinone in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58 (6): 793–803. DOI: 10.1007/s40262-018-0729-3. PMID: 30607889.
118. *Rahiman S., Kowalski R., Kwok S.Y., Matha S. Jones B., Smolich J.J., Mynard J.P., Butt W., Millar J.* Milrinone acts as a vasodilator but not an inotrope in children after cardiac surgery-insights from wave intensity analysis. *Crit Care Med.* 2020; 48 (11): e1071–1078. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004622. PMID: 32932352.
119. *Burkhardt B.E.U., Rücker G., Stiller B.* Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3): CD009515. DOI: 10.1002/14651858.CD009515.pub2. PMID: 25806562.
120. *Joynt C., Cheung P.-Y.* Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications. *Front Pediatr*. 2018; 6: 86. DOI: 10.3389/fped.2018.00086. PMID: 29707527.
121. *Rizk M.Y., Lapointe A., Lefebvre F., Barrington K.J.* Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock. *Acta Paediatr.* 2018; 107 (3): 408–413. DOI: 10.1111/apa.14112. PMID: 28992392.
122. *Joynt C., Cheung P.Y.* Cardiovascular supportive therapies for neonates with asphyxia — a literature review of pre-clinical and clinical studies. *Front Pediatr*. 2018; 6: 363. DOI: 10.3389/fped.2018.00363. PMID: 30619782.
123. *Budniok T., ElSayed Y., Louis D.* Effect of vasopressin on systemic and pulmonary hemodynamics in neonates. *Am J Perinatol.* 2021; 38 (12): 1330–1334. DOI: 10.1055/s-0040-1712999. PMID: 32485754.
124. *Masarwa R., Paret G., Perlman A., Reif S., Raccah B.H., Matok I.* Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 1. DOI: 10.1186/s13054-016-1589-6. PMID: 28057037.
125. *Ikegami H., Funato M., Tamai H., Wada H., Nabetani M., Nishihara M.* Low-dose vasopressin infusion therapy for refractory hypotension in ELBW infants. *Pediatr Int.* 2010; 52 (3): 368–373. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2009.02967.x. PMID: 19793209.
126. *Mohamed A., Nasef N., Shah V., McNamara P.J.* Vasopressin as a rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in neonates: case series. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15 (2): 148–154. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31829f5fce. PMID: 24141655.
127. *Papp Z., Agostoni P., Alvarez J., Bettex D., Bouchez S., Brito D., Černý V., Comin-Colet J., Crespo-Leiro M.G., Delgado J.F., Édes I., Eremenko A.A., Farmakis D., Fedele F., Fonseca C., Fruhwald S., Girardis M., Guarracino F., Harjola V-P., Heringlake M., Herpain A., Heunks L.M.A., Husebye T., Ivancan V., Karason K., Kaul S., Kivikko M., Kubica J., Masip J., Matskeplishvili S., Mebazaa A., Nieminen M.S., Oliva F., Papp G.P., Parissis J., Parkhomenko A., Põder P., Pölzl G., Reinecke A., Ricksten S-E., Riha H., Rudiger A., Sarapohja T., Schwinger R.H.G., Toller W., Tritapepe L., Tschöpe C., Wikström G., von Lewinski D., Vrtovec B., Pollesello P.* Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 76 (1): 4–22. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000859. PMID: 32639325.
128. *De Carolis M.P., Piastra M., Bersani I., Pardeo M., Stival E., Tempera A., Romagnoli C., Conti G., De Rosa G.* Levosimendan in two neonates with ischemic heart failure and pulmonary hypertension. *Neonatology.* 2012; 101 (3): 201–205. DOI: 10.1159/000329848. PMID: 22067520.
129. *Shivanna B., Gowda S., Welty S.E., Barrington K.J., Pammi M.* Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 10 (10): CD012963. DOI: 10.1002/14651858.CD012963.pub2. PMID: 31573068.
130. *Wang X., Li B., Ma Y., Zhang H.* Effect of NO inhalation on ECMO use rate and mortality in infants born at or near term with respiratory failure. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (41): e17139. DOI: 10.1097/MD.0000000000017139. PMID: 31593077.
131. *Papazian L., Aubron C., Brochard L., Chiche J-D., Combes A., Dreyfuss D., Forel J-M., Guérin C., Jaber S., Mekontso-Dessap A., Mercat A., Richard J-C., Roux D., Vieillard-Baron A., Faure H.* Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019; 9 (1): 69. DOI: 10.1186/s13613-019-0540-9. PMID: 31197492.
132. *Zhang W.-F., Chen D.-M., Wu L.-Q., Wang R.-Q.* Clinical effect of continuous blood purification in treatment of multiple organ dysfunction syndrome in neonates. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020; 22 (1): 31–36. (in Chinese). DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.007. PMID: 31948521.
133. *Ramanathan K., Tan C.S., Rycus P., MacLaren G.* Extracorporeal membrane oxygenation for severe adenoviral pneumonia in neonatal, pediatric, and adult patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2019; 20 (11): 1078–1084. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002047. PMID: 31274774.
134. *Kirkland B.W., Wilkes J., Bailly D.K., Bratton S.L.* Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: risk factors associated with center volume and mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17 (8): 779–788. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000775. PMID: 27187531.
135. *Blauvelt D.G., Abada E.N., Oishi P., Roy S.* Advances in extracorporeal membrane oxygenator design for artificial placenta technology. *Artif Organs.* 2021; 45 (3): 205–221. DOI: 10.1111/aor.13827. PMID: 32979857.
136. *Killien E.Y., Loftis L.L., Clark J.D., Muszynski J.A., Rissmiller B.J., Singleton M.N., White B.R., Zimmerman J.J., Maddux A.B., Pinto N.P., Fink E.L., Watson R.S., Smith M., Ringwood M., Graham R.J.* POST-PICU and PICU-COS Investigators of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Networks. Health-related quality of life outcome measures for children surviving critical care: a scoping review. *Qual Life Res.* 2021; 30 (12): 3383–3394. DOI: 10.1007/s11136-021-02928-9. PMID: 34185224.
137. *Maddux A.B., Pinto N., Fink E.L., Hartman M.E., Nett S., Biagas K., Killien E.Y., Dervan L.A., Christie L.M., Luckett P.M., Loftis L., Lackey M., Ringwood M., Smith M., Olson L., Sorenson S., Meert K.L., Notterman D.A., Pollack M.M., Mourani P.M., Watson R.S.* Pediatric Outcomes Studies after PICU (POST-PICU) and PICU-COS Investigators of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Networks. Postdischarge outcome domains in pediatric critical care and the instruments used to evaluate them: a scoping review. *Crit Care Med.* 2020; 48 (12): e1313–1321. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004595. PMID: 33009099.
138. *Woodruff A.G., Choong K.* Long-term outcomes and the post-intensive care syndrome in critically ill children: a North American perspective. *Children (Basel).* 2021; 8 (4): 254. DOI: 10.3390/children8040254. PMID: 33805106.
139. *Bossen D., de Boer R.M., Knoester H., Maaskant J.M., van der Schaaf M., Alsem M.W., Gemke R.J.B.J., van Woensel J.B.M., Oosterlaan J., Engelbert R.H.H.* Physical functioning after admission to the PICU: a scoping review. *Crit Care Explor.* 2021; 3 (6): e0462. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000462. PMID: 34151283.
140. *Pinto N.P., Rhinesmith E.W., Kim T.Y., Ladner P.H., Pollack M.M.* Long-term function after pediatric critical illness: results from the survivor outcomes study. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (3): e122–e130. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001070. PMID: 28107265.
141. *Hamdy R.F., DeBiasi R.L.* Every minute counts: the urgency of identifying infants with sepsis. *J Pediatr*. 2020; 217: 10–12. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.09.068. PMID: 31668480.
142. *Mukhopadhyay S., Puopolo K.M., Hansen N.I., Lorch S.A., DeMauro S.B., Greenberg R.G., Cotten C.M., Sanchez P.J., Bell E.F., Eichenwald E.C., Stoll B.J.* NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021; 106 (5): 467–473. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320664. PMID: 33478957.
143. *Schmatz M., Srinivasan L., Grundmeier R.W., Elci O.U., Weiss S.L., Masino A.J., Tremoglie M., Ostapenko S., Harris M.C.* Surviving sepsis in a referral neonatal intensive care unit: association between time to antibiotic administration and in-hospital outcomes. *J Pediatr.*2020; 217: 59–65 e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.08.023. PMID: 31604632.
144. *Серебрякова Е., Волосников Д., Беляева И.* Особенности течения и исходов синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении. *Врач.* 2017; (8): 54–56. [*Serebryakova E., Volosnikov D., Belyaeva I.* Features of the course and outcomes of multiple organ failure syndrome in newborns, depending on the gestation period and body weight at birth. *Doctor/Vrach.* 2017; (8): 54–56. (in Russ.).].

Поступила 01.02.2022
Принято в печать 09.11.2022