

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Респіраторний дистрес-синдром (РДС) є поширеним захворюванням серед недоношених новонароджених та однією з провідних причин летальних наслідків. Діагностують РДС у 65 % недоношених дітей, які народилися до 30 тиж. гестації, у 25 % — з гестаційним віком 30–34 тиж. і до 5 % — з гестацією більше 34 тиж. Показник смертності від РДС у розвинутих країнах світу дорівнює 0,25–0,30 % (Аряев Н. Л., 2006; Добрянський Д. О., 2007; Sweet D. et al., 2007). З переходом МОЗ України на нові критерії реєстрації живонародженості з 22 тиж. у структурі захворюваності передчасно народжених дітей дихальні розлади, у тому числі РДС, посідають 2-ге місце та становлять 233,86 %, а у загальній структурі захворюваності новонароджених — 5-те місце. Показник смертності від дихальних розладів і РДС дорівнює 0,68 % і посідає 1-ше місце у структурі смертності новонароджених (Мойсеєнко Р. О., 2010; Шунько Є. Є., 2005).

Сучасній перинатології відомі несприятливі фактори, які підвищують ризик розвитку РДС, етіопатогенетичні механізми та метаболічні порушення, що супроводжують захворювання, перш за все кислотно-основного стану (КОС), вуглеводного і мінерального обміну (Суліма О. Г., 2006; Hermansen C. L., 2008). Стан анаеробного гліколізу та вільнорадикального окислення (ВРО) ліпідів при РДС вивчений недостатньо, а нечисленні публікації про процеси пероксидації ліпідів суперечливі.

Діагностика РДС базується на даних анамнезу — факторах ризику, клінічних симптомах і результатах рентгенологічного дослідження (Володин Н. Н., 2007; Kliegman M. R., 2007). У пренатальній діагностиці для прогнозу виникнення РДС використовують вивчення ліпідного спектра навколоплідних вод і вмісту шлунка (Мошчич П. С., Суліма О. Г., 2004; Шабалов Н. П., 2004). В опублікованих епідеміологічних рандомізованих контрольованих дослідженнях відсутні дані про прогностичну значущість факторів ризику РДС з позицій доказової медицини та про використання біохімічних показників на першій годині життя як прогностичних тестів виникнення РДС у дітей з малою масою тіла (ММТ), дуже малою масою тіла (ДММТ) та надзвичайно малою масою тіла (НММТ).

Стратегія профілактики та лікування РДС на сучасному етапі полягає в створенні оптимальних умов для жінки, плода і новонародженого у разі передчасних пологів, у транспортуванні вагітної та розродженні в закладах 3-го рівня надання медичної допомоги, у проведенні своєчасної гормонопрофілактики РДС при передчасних пологах раніше 34 тиж. гестації, у призначенні антибіотиків у разі передчасного розриву плодових оболонок, у ефективному та безпечному наданні реанімаційної допомоги у пологовому залі, у своєчасному ендотрахеальному введенні препаратів екзогенного сурфактанта з замісною метою і забезпеченні адекватних режимів оксигенації — nCPAP-терапії та ШВЛ (Панкратов Л. Г., Шабалов Н. П., 2008; Hermansen C. L. et al., 2007). Подальшому підвищенню ефективності

профілактики та лікування РДС може сприяти урахування прогностичної цінності факторів ризику і біохімічних показників, своєчасна корекція метаболічних порушень, що виникають при РДС, а також поєднане використання сурфактантної терапії і метаболічно активних препаратів, у тому числі тих, які мають антигіпоксичну дію і поновлюють лужний резерв крові.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у межах наукової тематики кафедри педіатрії № 1 та неонатології Одеського національного медичного університету «Психосоціальна підтримка і мультидисциплінарне ведення дітей з ВІЛ-інфекцією» (№ держреєстрації 0108U010374), термін виконання 2009–2011 рр.

Мета дослідження: підвищити ефективність профілактики та лікування РДС у недоношених новонароджених з ММТ і ДММТ/НММТ на основі урахування прогностичного значення факторів ризику і корекції метаболічних порушень шляхом використання у ранньому неонатальному періоді поєднаної замісної сурфактантної (порактанту альфа) та метаболічної терапії (левокарнітину).

Завдання дослідження:

1. Вивчити захворюваність на респіраторний дистрес-синдром і патогенетичні чинники, що детермінують формування РДС у недоношених дітей з ММТ і ДММТ/НММТ в умовах сучасних перинатальних технологій.

2. Встановити клініко-діагностичну роль маси тіла при народженні та гестаційного віку, їх вплив на швидкість компенсації показників КОС і газів крові при РДС у недоношених дітей.

3. Визначити прогностичне значення показників анаеробного гліколізу відносно імовірності розвитку тяжкого РДС у недоношених дітей.

4. Провести оцінку прогностичної інформативності показників антиоксидантної системи і вільнорадикального окислення ліпідів щодо розвитку тяжкого РДС у недоношених дітей.

5. Оцінити клінічну ефективність профілактики та лікування РДС у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ з використанням у ранньому неонатальному періоді препаратів порактанту альфа та левокарнітину.

Об'єкт дослідження: респіраторний дистрес-синдром у недоношених новонароджених з малою, дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні.

Предмет дослідження: захворюваність, перинатальні фактори ризику, метаболічні показники РДС, профілактика та лікування РДС у недоношених новонароджених.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше вивчені клінічні особливості перебігу РДС у недоношених дітей з урахуванням гестаційного віку, маси тіла при народженні, тяжкості перебігу захворювання та швидкості метаболічної компенсації в динаміці патологічного процесу.

Вперше за результатами методу “Feature Selection and Variable Filtering” модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) виділені патогенетичні чинники, які детермінують виникнення і тяжкість перебігу РДС у недоношених дітей.

Виявлені особливості метаболічних порушень — КОС і газів крові, анаеробного гліколізу, антиоксидантної системи, ВРО ліпідів у групах дітей з ММТ і ДММТ/НММТ із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання залежно від обсягу профілактичних і лікувальних заходів в умовах втілення сучасних перинатальних технологій. Вперше на основі встановлених клініко-біохімічних предикторів (парціального тиску кисню на 1-й годині життя та молочної кислоти крові на 1-й добі життя) у недоношених дітей з дихальними розладами стало можливим виділити контингент дітей, якому потрібна додаткова сурфактантна та метаболічна терапія. Вперше доведено ефективність і безпечність поєданого використання препаратів порактанту альфа у профілактиці РДС і порактанту альфа та левокарнітину в лікуванні РДС на основі визначення метаболічної адаптивності у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблені та впроваджені клініко-біохімічні тести ранньої діагностики РДС і розвитку тяжкого РДС, що дозволило удосконалити профілактику та лікування захворювання у дітей з ММТ, а також з ДММТ/НММТ. Використання порактанту альфа в профілактиці РДС і порактанту альфа та левокарнітину в лікуванні РДС знижує ризик розвитку захворювання і тяжкого перебігу РДС, скорочує терміни зникнення клінічних проявів, тривалість кисневої терапії, знижує ризик ускладнень РДС і летальність серед недоношених новонароджених.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено вивчення епідеміологічних аспектів РДС в Одеському регіоні, виявлення і аналіз перинатальних факторів ризику, клінічне спостереження та аналіз перебігу РДС у недоношених дітей. Особисто проводилося взяття крові для дослідження та власноручно визначалися показники антиокислювальної активності крові (АОА), малонового діальдегіду (МДА), молочної кислоти (МК) і піровиноградної кислоти (ПВК) у крові, КОС і газів крові — парціального напруження кисню (pO_2), вуглекислого газу (pCO_2), рН, відхилення основ (ВЕ), пульсоксиметрії (SaO_2), проведено статистичну обробку результатів дослідження. Здобувачем самостійно підготовлено та впроваджено метод профілактики та лікування РДС у недоношених новонароджених із застосуванням порактанту альфа та левокарнітину. Власноручно підготовлено до друку наукові публікації та матеріали, які були заслухані на конференціях, оформлено патент на винахід, здійснено впровадження наукових досліджень у клінічну практику.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації викладені й обговорені на засіданнях Одеської регіональної асоціації лікарів-педіатрів і неонатологів (2007–2011), на обласних Днях фахівця, Днях неонатоло-

га, міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених ОНМедУ «Молодь — медицині майбутнього» (Одеса, 2009), на науково-практичній конференції, присвяченій 80-річчю з дня народження академіка АМН України Б. Я. Резніка (Одеса, 2009), «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті академіка АМН України Б. Я. Резніка (Одеса, 2010, 2011), «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті». Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному засіданні кафедри педіатрії № 1 та неонатології, кафедри педіатрії № 2, кафедри пропедевтики педіатрії й УПК «Здоров'я матері і дитини. Спадкові хвороби» Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 5 статей у наукових фахових журналах, 5 тез доповідей. За матеріалами досліджень одержано 1 деклараційний патент України, видано 1 нововведення.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 161 сторінці друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який охоплює 208 джерел (з них 109 іноземні). Дисертація ілюстрована 40 таблицями та 20 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У ході рандомізованого дослідження обстежено 159 недоношених новонароджених з гестаційним віком (ГВ) 26–33 тиж. Для вивчення епідеміологічних аспектів РДС в Одеському регіоні України на першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз статистичних звітів і звітів патолого-анатомічного бюро.

На другому етапі дослідження з метою доведення прогностичного значення факторів ризику виникнення РДС і розвитку тяжкого РДС ретроспективно вивчено акушерський анамнез у 101 недоношеної дитини (група Б), профілактику та лікування яким проводили без використання порактанту альфа і левокарнітину. З урахуванням наявності або відсутності РДС і маси тіла при народженні діти були розподілені на 4 групи: група Б 1.1 — 52 недоношені дитини з ММТ і РДС та ГВ менше 33 тиж.; група Б 1.2 — 16 дітей з ДММТ/НММТ і РДС та ГВ менше 30 тиж.; група Б 2.1 — 20 недоношених з ММТ без РДС та ГВ менше 33 тиж. і група Б 2.2 — 13 дітей з ДММТ/НММТ без РДС та ГВ менше 30 тиж. Проспективне дослідження включало оцінку тяжкості перебігу РДС відповідно до функціональної зрілості дітей. Поряд із загальноклінічним обстеженням і обов'язковою оцінкою дітей за шкалою Сільвермана у разі помірних і тяжких дихальних розладів проводили рентгенографію органів грудної клітки й ехокардіографію.

На третьому етапі дослідження проспективно вивчали стан КОС і газів крові за показниками рН, рО₂, рСО₂ і ВЕ в капілярній крові, визначення яких проводили за методом Р. Astrup. Стан анаеробного гліколізу оцінювали за рівнями ПВК і МК крові, які визначали ензимним методом (Горячковский А. М., 1994). Про стан антиоксидантної системи (АОС) судили за рівнем АОА крові, який вивчали за методом Левицького О. П. (1979). Інтенсивність ВРО ліпідів оцінювали за рівнем МДА за допомогою методу Стальної І. Д. і Гарішвілі Т. Г. (1977).

На четвертому етапі дослідження обстежено 58 дітей, що утворили основну групу (група А), профілактику і лікування РДС у яких проводили з використанням порактанту альфа і левокарнітину: 30 — з ММТ і ГВ менше 33 тиж. і 28 — з ДММТ/НММТ і ГВ менше 30 тиж.

Прогностичне значення тестів оцінювали за допомогою розрахунку статистичних показників — діагностичної чутливості (ДЧ), діагностичної специфічності (ДС), прогностичного значення позитивного результату (ПЗПР) і прогностичного значення негативного результату (ПЗНР) тестів, відношення правдоподібності при позитивному результаті (ВППР) тестування і відношення правдоподібності при негативному (ВПНР) результаті тестування (Кельмансон І. А., 2004). У роботі використаний факторний аналіз Varimax normalized і метод “Feature Selection and Variable Filtering” модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining), моноваріантний аналіз з обчисленням показника відношення шансів (ВШ) та його 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів непараметричної та параметричної статистики за допомогою програми STATISTICA 7.

Результати дослідження та їх обговорення. Ретроспективний аналіз епідеміологічних характеристик РДС у недоношених дітей з ММТ і ДММТ/НММТ за період 2006–2010 рр. довів, що показник захворюваності та частота РДС в Одеському регіоні України поступово знижуються.

Показник захворюваності на РДС серед недоношених дітей у 2010 р. становив 83,75‰, у 2006 р. — 111,00 ‰, а частота — 8,37 і 11,10 % відповідно (ВШ=0,73 95 % ДІ 0,55–0,98). Показник захворюваності на РДС серед дітей, які народилися живими, у 2010 р. становив 3,48 ‰, а у 2006 р. — 4,71 ‰. Регіональний показник смертності від РДС у 2010 р. дорівнював 0,24 ‰, у 2006 р. — 0,26 ‰, а питома вага від загальної кількості померлих — 4,76 і 3,72 % відповідно (ВШ=0,77 95 % ДІ 0,22–2,64). Показник смертності від РДС серед недоношених дітей у 2010 р. знизився у 1,8 рази і становив 4,2 ‰ порівняно з 7,7 ‰ у 2006 р.

Вивчення найбільш вагомих щодо виникнення РДС анте- й інтранатальних факторів ризику у недоношених дітей з ММТ і ДММТ/НММТ та проведення моноваріантного аналізу, а також аналізу за методом “Feature

Selection and Variable Filtering” модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) довело, що найбільш значущими факторами ризику виникнення РДС у недоношених дітей є TORCH-інфекція у матері під час вагітності ($\chi^2=42,43$; $p=0,0000001$) у дітей з ММТ (ВШ=5,50 95 % ДІ 1,51–20,73), цукровий і гестаційний діабет ($\chi^2=33,64$; $p=0,0000001$) у дітей з ММТ (ВШ=25,91 95 % ДІ 3,21–566,60), відсутність гормонопрофілактики РДС ($\chi^2=29,32$, $p=0,000002$) у дітей з ММТ (ВШ=5,67 95 % ДІ 1,57–21,54) і з ДММТ/НММТ (ВШ=7,33 95 % ДІ 1,09–57,41), низька оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя ($\chi^2=24,43$; $p=0,000020$) у дітей з ММТ (ВШ=5,90 95 % ДІ 1,54–24,56) і з ДММТ/НММТ (ВШ=6,75 95 % ДІ 1,03–50,85), пізній гестоз ($\chi^2=23,80$; $p=0,000027$) у дітей з ММТ (ВШ=4,49 95 % ДІ 1,05–22,06), дистрес плода при вагітності ($\chi^2=24,14$; $p=0,000023$) у дітей з ММТ (ВШ=4,50 95 % ДІ 1,23–16,93) і з ДММТ/НММТ (ВШ=9,17 95 % ДІ 1,19–88,66), низький соціально-економічний статус сім’ї ($\chi^2=23,44$; $p=0,000033$) і чоловіча стать плода ($\chi^2=20,35$; $p=0,000143$) у дітей з ММТ (ВШ=5,67 95 % ДІ 1,57–21,54) і ДММТ/НММТ (ВШ=6,93 95 % ДІ 1,01–55,10). Найбільш значущими факторами ризику виникнення тяжкого РДС у недоношених дітей виявилися відсутність гормонопрофілактики РДС ($\chi^2=42,43$; $p=0,0000001$) у дітей з ММТ (ВШ=5,67 95 % ДІ 1,57–21,54) і ДММТ/НММТ (ВШ=7,33 95 % ДІ 1,09–57,41), ургентний кесарів розтин ($\chi^2=33,64$; $p=0,0000001$), (ВШ=4,96 95 % ДІ 1,11–23,24) і відшарування плаценти у пологах ($\chi^2=29,32$; $p=0,000002$), (ВШ=7,33 95 % ДІ 1,09–57,41) у дітей з ДММТ/НММТ.

Аналіз стартових клінічних характеристик дітей з РДС і без РДС довів, що у недоношених з РДС середні значення маси тіла та ГВ не відрізнялися від таких у групах без РДС. У дітей з ММТ і РДС середня маса тіла становила 1750,30 г (95 % ДІ 1580,60–2033,10), у недоношених без РДС — 1732,50 г (95 % ДІ 1578,40–2066,10). Середній ГВ у дітей з ММТ і РДС дорівнював 31,75 тиж. (95 % ДІ 30,25–32,75), у недоношених без РДС — 31,50 тиж. (95 % ДІ 30,50–32,75). У обстежених з ДММТ/НММТ і РДС середня маса тіла становила 1190,70 г (95 % ДІ 830,55–1464,80), у дітей без РДС — 1200,20 г (95 % ДІ 858,20–1482,20). Середній ГВ у дітей з РДС дорівнював 28,25 тиж. (95 % ДІ 26,50–29,75), а в обстежених без РДС — 28,00 тиж. (95 % ДІ 26,25–29,50).

Зіставлення клінічних характеристик недоношених з РДС з урахуванням маси тіла, ГВ і функціональної зрілості виявило, що у незрілих дітей з ДММТ/НММТ терміни початку захворювання та розпаду РДС були більш ранніми порівняно з групою більш зрілих дітей з ММТ, а терміни перебігу РДС — довшими. Термін початку захворювання у дітей з ДММТ/НММТ становив 2,5 год (95 % ДІ 2,0–3,0) порівняно з 5,0 год (95 % ДІ 4,75–5,25) у дітей з ММТ, а розпал РДС спостерігали на 24,5 год (95 % ДІ 23,75–25,25) порівняно з 28,75 год (95 % ДІ 28,25–29,25) у дітей з ММТ. Терміни перебігу захворювання у дітей з ДММТ/НММТ становили

16,06 доби (95 % ДІ 15,70–16,50) порівняно з 10,50 доби (95 % ДІ 10,14–10,86) у дітей з ММТ.

Аналіз клінічних симптомів у групах з РДС довів, що у всіх дітей спостерігалися тахіпноє, тахікардія і низький середній АТ. Якщо генералізований ціаноз шкіри, гіпотонія м'язів, гіпорексія, приглушеність тонів серця, аускультативні прояви РДС (ослаблене дихання, вологі хрипи, крепітація), транзиторна втрата маси тіла більше 10 % і вторинна легенева гіпертензія виявлялися з однаковою частотою, то периферійні набряки у дітей з ДММТ/НММТ спостерігалися у 11,2 разу частіше (ВШ=11,2 95 % ДІ 2,07–79,98), здуття живота — у 17,3 разу частіше (ВШ=17,27 95 % ДІ 3,11–126,25), а олігурія — у 24 рази (ВШ=24,00 95 % ДІ 2,89–532,89) частіше, ніж у дітей з ММТ. За результатами модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) при тяжкому РДС доведено найбільшу значущість таких клінічних симптомів, як здуття живота ($\chi^2=19,27$; $p=0,000240$), периферійні набряки ($\chi^2=17,94$; $p=0,000451$), олігурія ($\chi^2=17,46$; $p=0,0005666$) і легенева гіпертензія ($\chi^2=15,05$; $p=0,001771$). У розпалі захворювання всі діти перебували на ШВЛ.

Зіставлення супровідної патології та ускладнень у дітей з РДС виявило вірогідно більшу частоту апноє, ВШК, НЕК, ДВЗ-синдрому і ретинопатії недоношених у незрілих дітей з ДММТ/НММТ порівняно з більш зрілими дітьми з ММТ. У дітей з ДММТ/НММТ ВШК діагностували у 9,38 разу частіше (95 % ДІ 1,13–207,87), ДВЗ-синдром — у 15,67 разу частіше (95 % ДІ 3,36–80,23), НЕК — у 5,64 разу частіше (95 % ДІ 1,20–27,84), апноє — у 15 разів частіше (95 % ДІ 2,21–127,90), ретинопатію — у 10 разів частіше (95 % ДІ 1,77–180,12) порівняно з дітьми із ММТ. Пневмонію, ГПЕ, асфіксію при народженні, гіповолемічний шок, ЗВУР, гіпербілірубінемію спостерігали з однаковою частотою у групах з РДС, а легенева кровотеча і бронхолегенева дисплазія (БЛД) були відсутні у дітей з ММТ. За результатами модуля інтелектуального аналізу даних при тяжкому перебігу РДС доведено найбільшу значущість таких ускладнень, як ВШК ($\chi^2=30,27$; $p=0,000001$), пневмонія ($\chi^2=24,80$; $p=0,000017$) і легенева кровотеча ($\chi^2=21,22$; $p=0,000094$). За клінічними симптомами, термінами перебігу захворювання, частотою супровідної патології перебіг РДС у більш зрілих недоношених дітей з ММТ виявився сприятливим і менш ускладненим, що дало підставу урахувати його як середньотяжкий. У функціонально незрілих дітей з ДММТ/НММТ перебіг захворювання був менш сприятливим, тобто тяжким, з більшою частотою ускладнень.

Аналіз КОС і газів крові в обстежених із РДС довів, що у дітей з ММТ і з ДММТ/НММТ на 1-й годині та 1-й добі життя спостерігався респіраторно-метаболический ацидоз із різним ступенем компенсації (табл. 1). При проведенні клініко-лабораторних зіставлень доведено залежність ступеня виразності порушень КОС від тяжкості перебігу РДС. У більш зрілих дітей

Таблиця 1

Показники кислотно-основного стану і газів крові, анаеробного гліколізу та вільнорадикального окислення ліпідів у недоношених дітей з респіраторним дистрес-синдромом (М 95 % ДІ)

Група	Час	Анаеробний гліколіз				ВРО ліпідів				КОС			
		ПВК, ммоль/л	МК, ммоль/л	АОА, мккв/хв·мл	МДА, мккв/г·гем	ρO ₂ , мм рт. ст.	ρCO ₂ , мм рт. ст.	рН	BE, ммоль/л				
Б 1.1 (n=10)	1-ша година					30,06 (29,20–30,91)*#	71,14 (70,42–71,86)*#	7,25 (7,23–7,27)*	-13,58 (-14,08–13,08)#				
	1-ша доба	0,127 (0,124–0,130)#	4,75 (4,71–4,79)#	4,60 (4,50–4,71)#	5,61 (5,47–5,74)#	45,07 (44,14–45,99)*#	65,40 (64,92–65,88)*#	7,34 (7,32–7,36)*	-13,58 (-14,08–13,08)*#				
	7-ма доба	0,122 (0,117–0,127)#	4,78 (4,75–4,82)#	4,63 (4,57–4,68)#	5,67 (5,49–5,75)#	53,21 (52,41–54,01)	42,05 (41,08–43,02)	7,38 (7,37–7,39)	-9,28 (-9,97–8,60)#				
Б 1.2 (n=10)	1-ша година					28,01 (26,62–29,39)*#	72,29 (71,36–73,21)*#	7,07 (7,05–7,09)*#,#	-19,77 (-20,49–19,04)*#,#				
	1-ша доба	0,128 (0,125–0,131)#	6,46 (6,40–6,52)*#,#	4,29 (4,19–4,38)*#,#	6,84 (6,62–6,27)*#,#	43,65 (42,60–44,70)*#	66,20 (65,56–66,84)*#	7,17 (7,16–7,18)*#,#	-19,77 (-20,49–19,04)*#,#				
	7-ма доба	0,125 (0,112–0,130)#	6,55 (6,51–6,59)*#,#	4,26 (4,20–4,31)*#,#	6,85 (6,73–6,97)*#,#	50,25 (49,24–51,26)#	44,08 (42,84–45,32)	7,36 (7,35–7,38)	-14,36 (-15,18–13,53)*#,#				
Конт-рольна (n=10)	1-ша година					39,21 (38,35–40,07)*	65,29 (63,61–66,97)*	7,25 (7,24–7,26)*	-10,36 (-11,42–9,31)				
	1-ша доба	0,053 (0,048–0,058)*	1,60 (1,36–1,88)*	4,76 (4,73–4,79)*	5,24 (5,15–5,32)*	50,07 (47,88–52,25)	42,16 (40,08–44,23)	7,35 (7,34–7,37)	-10,47 (-11,52–9,42)*				
	7-ма доба	0,030 (0,029–0,032)	0,98 (0,95–1,04)	5,01 (4,97–5,05)	3,88 (3,79–3,94)	51,16 (49,55–52,77)	42,21 (40,15–44,27)	7,35 (7,34–7,37)	-6,66 (-7,53–5,79)				

Примітки: 1. * — вірогідна різниця показників у динаміці в групі.

2. # — вірогідна різниця між групами Б 1.1 або Б 1.2 та контрольною.

3. ## — вірогідна різниця між групами Б 1.1 та Б 1.2.

з ММТ і середньотяжким РДС виявлено компенсований респіраторно-метаболический ацидоз (нормальний рН, знижений pO_2 і ВЕ та підвищений pCO_2) протягом раннього неонатального періоду. У незрілих дітей з ДММТ/НММТ і тяжким перебігом РДС спостерігався декомпенсований респіраторно-метаболический ацидоз на 1-й годині життя і до кінця 1-ї доби (низькі рН, pO_2 , ВЕ і підвищений pCO_2) зі значним дефіцитом основ, а на 7-му добу — компенсований метаболический ацидоз. Показник ВЕ перевищував такий у дітей з ММТ на 1-й годині, на 1-шу і 7-му добу життя у 1,5 рази. У дітей з РДС доведено активацію анаеробного гліколізу. Клініко-лабораторними зіставленнями виявлено залежність підвищення рівня МК крові від тяжкості перебігу РДС.

У незрілих дітей з ДММТ/НММТ із тяжким перебігом РДС на 1-й добі життя спостерігався високий рівень МК крові порівняно з більш зрілими недоношеними з ММТ. Аналіз стану ВРО ліпідів і АОС у дітей з РДС довів інтенсифікацію процесів ліпідної пероксидації на фоні зниженої активності АОС. Клініко-лабораторними зіставленнями виявлено відповідність змін показника МДА тяжкості перебігу захворювання. У функціонально незрілих дітей з ДММТ/НММТ і тяжким РДС спостерігався більш високий рівень МДА на 1-й і 7-й добі життя порівняно з більш зрілими дітьми з ММТ і середньотяжким РДС.

З метою визначення найбільш значущих для прогнозу виникнення РДС і прогнозу тяжкого РДС біохімічних показників у недоношених дітей проведено факторний аналіз Varimax normalized усіх вивчених кількісних клінічних і біохімічних показників. Навантаження факторів урахувалося значущим, якщо величина їх модуля перевищувала 0,7. За факторним аналізом виділено 3 модулі факторів навантаження (ФН). Перший модуль — антропометричний — об'єднував показники малої маси тіла при народженні (ФН=0,9785), довжини (ФН=0,9139) і дуже малої та надзвичайно малої маси (ФН=0,9780) тіла.

Другий модуль — показників оксигенації та метаболізму — об'єднував pO_2 крові на 1-й годині життя (ФН=-0,9315), рН на 1-й годині (ФН=-0,9087), АОА на 1-й добі (ФН=-0,9564) і ВЕ на 1-й годині та 1-й добі життя (ФН=-0,9556). Третій модуль — клініко-метаболический — складався з оцінки за шкалою Сільвермана (ФН=0,8698), ЧСС (ФН=0,9908), ЧД (ФН=0,9780), АТ (ФН=0,9908), рентгенологічних даних (ФН=0,9852) і лабораторних показників — МК крові на 1-й добі (ФН=0,9402), МДА на 1-й добі (ФН=0,9763) і pCO_2 крові на 1-й добі життя (ФН=0,9556). Сильні кореляційні зв'язки ФН у I модулі демонстрували значущість не тільки надзвичайно малої і дуже малої маси тіла у виникненні РДС, але і малої маси тіла, а також підкреслювали правильність розподілу обстежених недоношених дітей з урахуванням маси тіла при народженні. Сильні кореляційні зв'язки ФН у II модулі доводили значущість зниження показників pO_2 і рН крові на 1-й годині життя у виникненні РДС. Сильна кореляція ФН у III модулі підтверджувала значущість підвищення рівня МК і МДА крові на 1-й добі життя у розвитку тяжкого РДС.

Статистично вірогідні відмінності біохімічних показників крові на 1-й годині та 1-й добі життя стали основою для розробки тестів для прогнозу виникнення РДС і розвитку тяжких РДС у недоношених дітей. Для прогнозу виникнення РДС у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ найбільші діагностична чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного та негативного результатів тестів і відношення правдоподібності при позитивному результаті тестування більше 10, а при негативному його результаті — нижче 0,1 визначалися у тесту pO_2 крові на 1-й годині життя менше 30,91 мм рт. ст. (ДЧ=0,95; ДС=0,95; ПЦПР=0,95; ПЦНР=0,95; ВППР=19,0; ВПНР=0,05). У прогнозі розвитку тяжкого РДС найбільші діагностична чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного та негативного результатів тестів і відношення правдоподібності при позитивному результаті тестування більше 10, а при негативному його результаті нижче 0,1 визначалися у тесту МК крові на 1-й добі життя більше 6,40 ммоль/л (ДЧ=0,95; ДС=0,95; ПЦПР=0,95; ПЦНР=0,95; ВППР=19,0; ВПНР=0,05).

Практичною реалізацією результатів регіонального дослідження, що підтверджує взаємозв'язок між метаболічними порушеннями — КОС і газів крові, анаеробного гліколізу, активацією ВРО ліпідів і виникненням РДС та тяжким його перебігом у недоношених дітей, є розробка схеми профілактики та лікування РДС з використанням препаратів порактанту альфа і левокарнітину. Схема профілактики РДС включала призначення порактанту альфа усім недоношеним дітям з НММТ, а також з ДММТ у разі відсутності курсу гормонопрофілактики РДС і при неефективності маскової ШВЛ та передбаченні довготривалої ШВЛ і дітям з ММТ за наявності таких несприятливих факторів ризику, як TORCH-інфекція у матері під час вагітності, цукровий і гестаційний діабет, відсутність гормонопрофілактики РДС, низька оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя, дистрес плода під час вагітності, пізній гестоз вагітних, низький соціально-економічний статус сім'ї і чоловіча стать плода, ендотрахеально у дозі 100–200 мг/кг на 1-й годині життя. З метою лікування другу й третю дозу порактанту альфа, 100 мг/кг кожна, призначали через 6–12 год у випадках, якщо за даними пульсоксиметрії і КОС крові дитина потребувала концентрації кисню в дихальній суміші понад 40 % або при nCPAP-терапії з позитивним тиском на видиху більше 6 см вод. ст. спостерігалось погіршення стану дитини. Левокарнітину 20 % розчин з лікувальною метою призначали ентерально у дозі 35 мг на 2–5 мл 5 % розчину глюкози через 12 год за 30 хв до годування протягом 7 діб.

Клінічна апробація розробленої схеми профілактики РДС довела низький відносний ризик розвитку РДС у дітей з ММТ (RR=0,46 95 % ДІ 0,25–0,76; RRR=54 % 95 % ДІ 40–68; NNT=3) і з ДММТ/НММТ (RR=0,45 95 % ДІ 0,19–0,97; RRR=54 % 95 % ДІ 41–67; NNT=3; $p<0,001$). Відносний ризик розвитку тяжкого РДС виявився низьким у дітей з ММТ (RR=0,25 95 % ДІ 0,04–0,71; RRR=75 % 95 % ДІ 61–89; NNT=2) і з ДММТ/НММТ

(RR=0,32 95 % ДІ 0,08–0,90; RRR=67 % 95 % ДІ 54–80; NNT=2; $p<0,001$). Клінічна апробація схеми лікування РДС продемонструвала, що додаткове використання порактанту альфа і левокарнітину сприяло більш пізнім термінам початку і розпалу захворювання. В основній групі з ММТ і ДММТ/НММТ клінічні прояви РДС виникали на 3,0 год пізніше, а розпал захворювання — на 3,5 год пізніше порівняно з групою загальноприйнятої терапії. Поєднане використання порактанту альфа і левокарнітину з лікувальною метою сприяло більш швидкій позитивній динаміці клінічних симптомів. У основній групі ЧСС і середній АТ нормалізувалися на 3,5 доби раніше у дітей з ММТ і на 2,6 доби раніше у дітей з ДММТ/НММТ. Нормалізація аускультативних і рентгенологічних даних спостерігалася на 2,9 доби раніше у дітей з ММТ і на 6,8 доби — з ДММТ/НММТ. Глухість тонів серця зникала на 3,5 доби раніше в групі з ММТ і на 2,6 — з ДММТ/НММТ, периферійні набряки й олігурія — на 2,0 доби раніше у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ, здуття живота — на 2,0 доби у дітей з ММТ і на 1,6 доби раніше — з ДММТ/НММТ, легеневої гіпертензії — на 1,7 і 3,1 доби відповідно раніше.

Клінічна ефективність використання порактанту альфа та левокарнітину у схемі лікування РДС супроводжувалася швидкою нормалізацією показників КОС і газів крові (рис. 1). У дітей з ММТ і ДММТ/НММТ основної групи вже до кінця 1-ї доби життя спостерігався компенсований респіраторно-метаболический ацидоз (нормальні показники рН і pO_2 , але підвищений pCO_2 і низький ВЕ), тимчасом як у обстежених із групи порівняння з ДММТ/НММТ — декомпенсований респіраторно-метаболический ацидоз (низькі показники рН, pO_2 і ВЕ, підвищений pCO_2). До кінця раннього неонатального періоду в основній групі всі показники свідчили про нормальний стан КОС і газів крові, а у групі порівняння зберігався компенсований метаболический ацидоз (низький ВЕ).

На фоні лікування РДС за розробленою схемою у дітей основної групи з ММТ і ДММТ/НММТ до кінця раннього неонатального періоду спостерігалися нормалізація процесів анаеробного гліколізу, про що свідчило зниження концентрації ПВК і МК крові (рис. 2), нормалізація функціонування АОС і стабілізація процесів ВРО ліпідів — підвищення АОА крові та зниження рівня МДА (рис. 3), тимчасом як у групі порівняння метаболическі порушення зберігалися.

Про ефективність лікування РДС з використанням порактанту альфа і левокарнітину свідчить менша інтенсивність кисневої терапії та скорочення її термінів в основній групі обстежених. У дітей з ММТ і ДММТ/НММТ основної групи вже через 15 хв показник FiO_2 , необхідний для нормалізації SaO_2 , вірогідно знизився у 1,2 разу порівняно з таким на початку РДС і з групою порівняння. За 24 год показник FiO_2 в основній групі знизився у 1,6 разу, а у групі порівняння — в 1,1 разу, а на 7-му добу виявився вірогідно нижчим, ніж у групі порівняння.

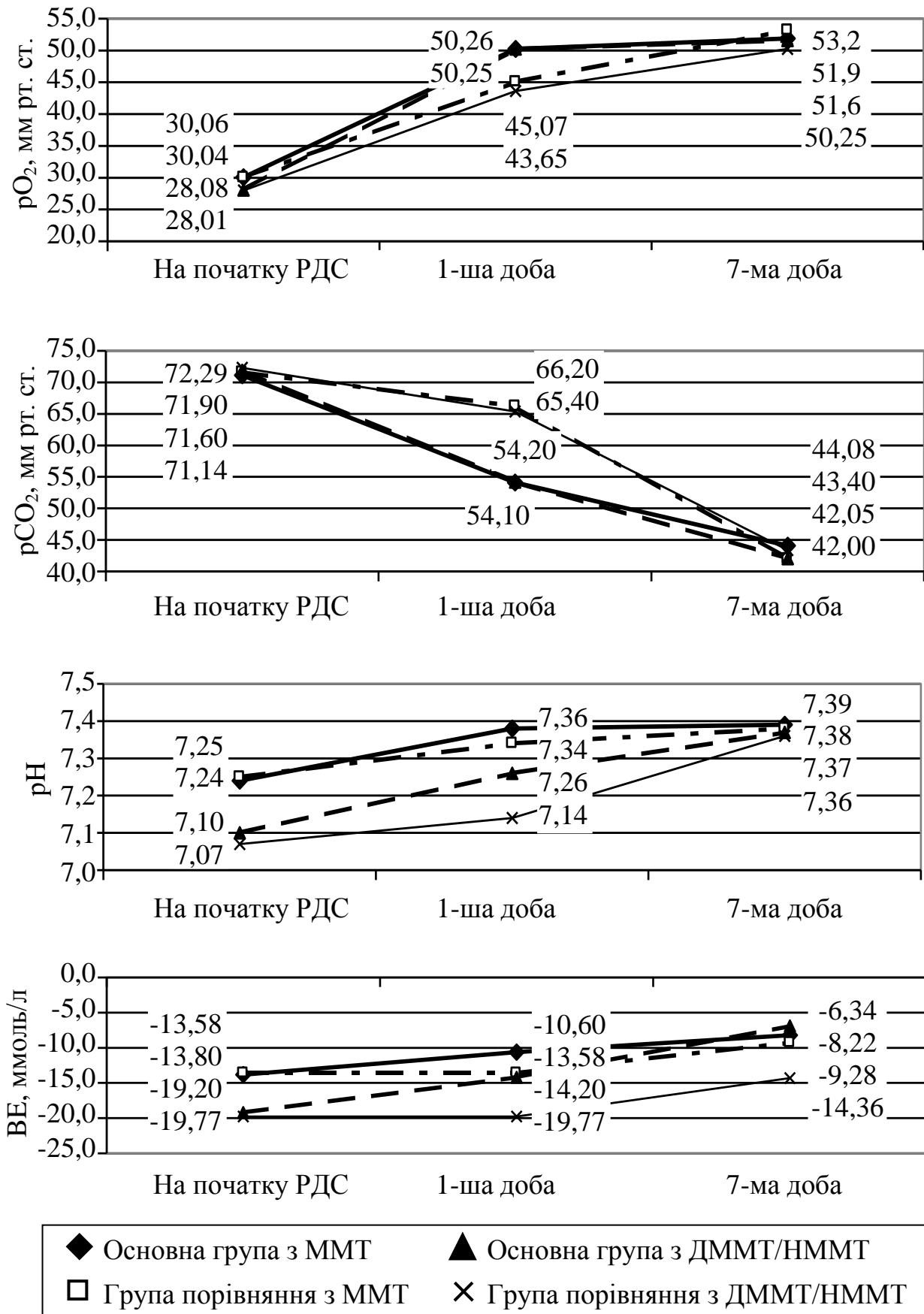


Рис. 1. Показники кислотно-основного стану дітей з ММТ і ДММТ/НММТ на етапі лікування респіраторного дистрес-синдрому

Терміни перебування на ШВЛ в основній групі дітей з ММТ скорочувалися на 1,9 доби, а з ДММТ/НММТ — на 4,1 доби. Терміни перебування дітей на nCPAP-терапії скорочувалися на 1,9 доби у групі з ММТ і на 1,0 добу у групі з ДММТ/НММТ, а терміни кисневої терапії — на 1,7 доби у дітей з ММТ і на 6,1 доби у дітей з ДММТ/НММТ порівняно з дітьми, які отримували терапію без використання порактанту альфа та левокарнітину.

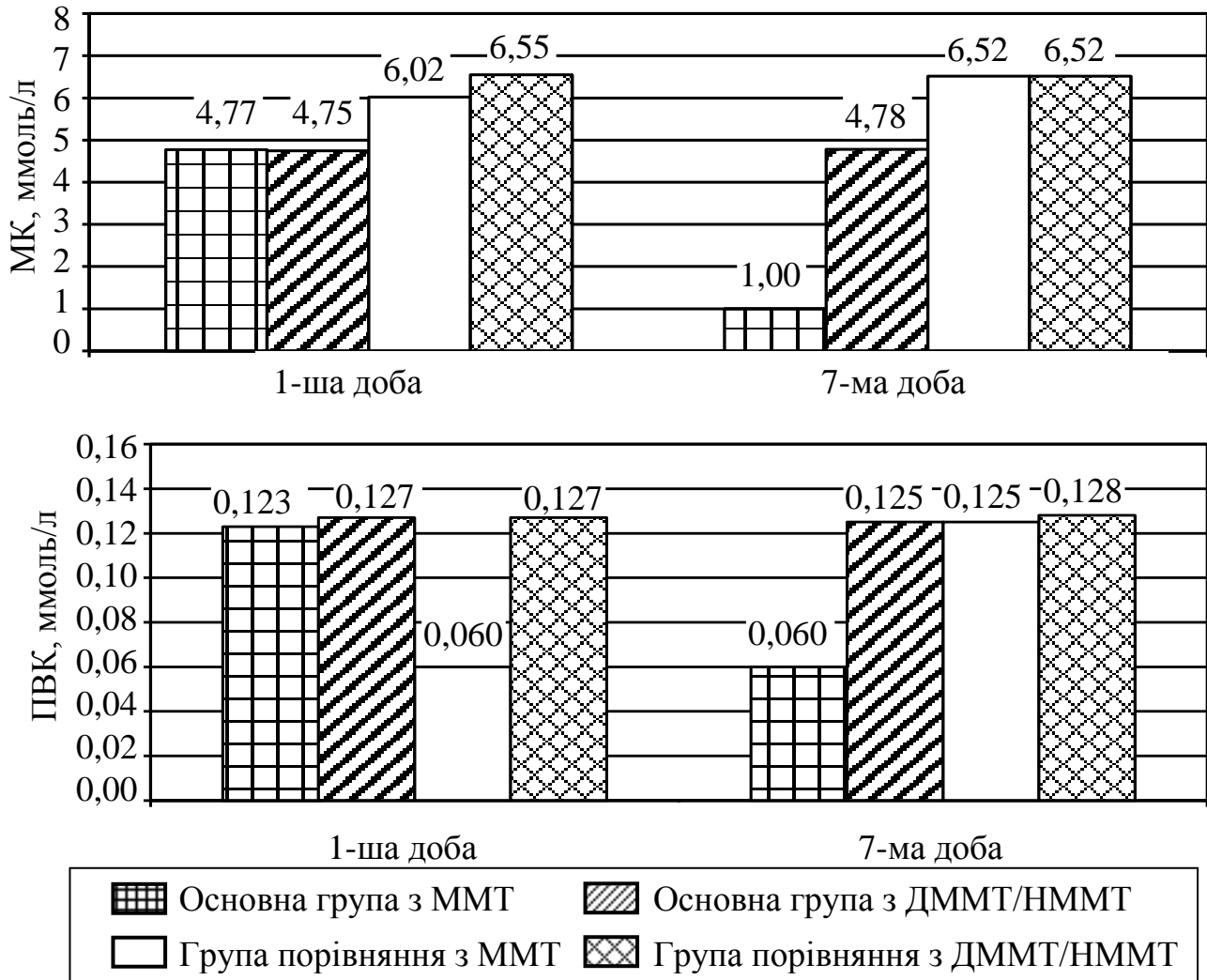


Рис. 2. Показники концентрацій молочної та піровиноградної кислот крові у дітей на етапі лікування респіраторного дистрес-синдрому

Використання препаратів порактанту альфа і левокарнітину в комплексі лікування знижувало відносний ризик виникнення таких ускладнень РДС, як ВШК, які не спостерігалися у дітей з ММТ, а тільки з ДММТ/НММТ (RR=0,46 95 % ДІ 0,26–0,96; RRR=54 % 95 % ДІ 41–67; NNT=2), пневмонія у дітей з ММТ (RR=0,49 95 % ДІ 0,17–0,94; RRR=51 % 95 % ДІ 37–65; NNT=3) і з ДММТ/НММТ (RR=0,31 95 % ДІ 0,15–0,82; RRR=69 % 95 % ДІ 56–82; NNT=2) і ретинопатія (RR=0,23 95 % ДІ 0,09–0,97; RRR=64 % 95 % ДІ 51–80; NNT=3) у дітей з ДММТ/НММТ, а також скорочувало терміни перебігу захворювання на 2,9 доби у дітей з ММТ і на 5,7 доби — у дітей з ДММТ/НММТ. Випадків БЛД у дітей з

ДММТ/НММТ основної групи діагностовано не було. Показник детальності від РДС в основній групі становив 1,7 % (1 дитина), а в групі загальноприйнятої терапії — 8,8 % (6 дітей), що у 5,2 разу нижче ($p < 0,05$). При застосуванні порактанту альфа і левокарнітину у комплексі профілактики і лікування РДС у недоношених дітей побічних дій препаратів не спостерігалось.

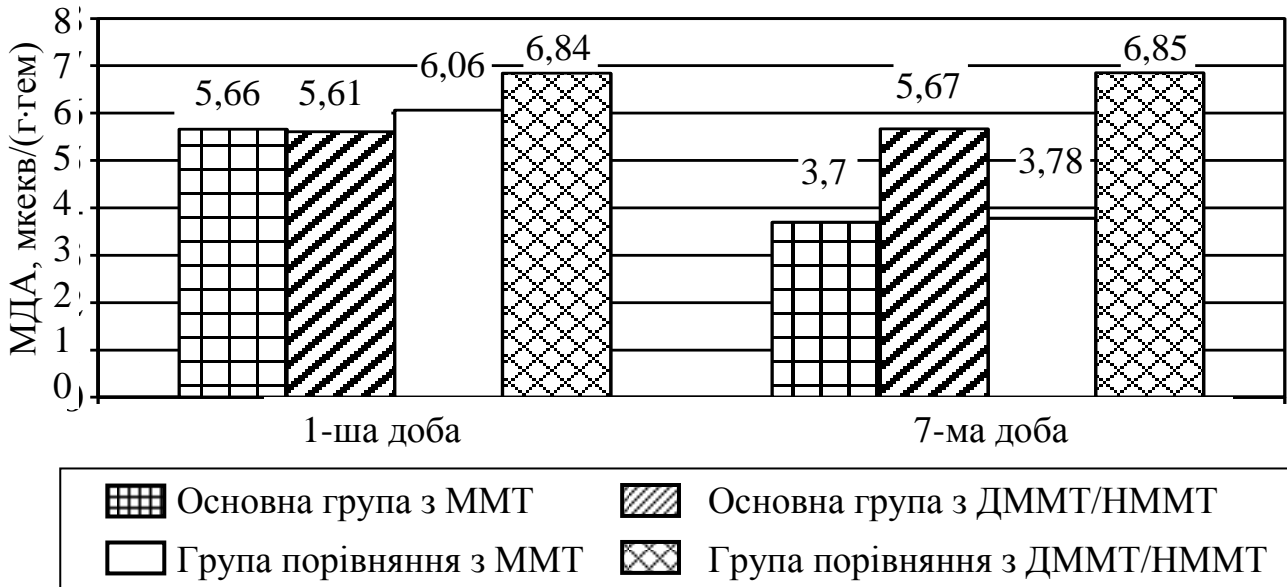


Рис. 3. Показники концентрації малонового діальдегіду крові у дітей на етапі лікування респіраторного дистрес-синдрому

ВИСНОВКИ

Дисертація є завершеною науково-дослідною роботою, яка розв'язує актуальне завдання сучасної неонатології — підвищення ефективності профілактики і лікування РДС у недоношених дітей на основі вивчення епідеміологічних характеристик захворювання, прогностичної цінності факторів ризику, показників КОС, анаеробного гліколізу, антиоксидантної системи, ВРО ліпідів і поєданого використання у ранньому неонатальному періоді препаратів порактанту альфа і левокарнітину.

1. Ретроспективний аналіз епідеміології РДС в Одеському регіоні України за 2006–2010 рр. довів зниження показників захворюваності та смертності від РДС серед недоношених новонароджених. Показник захворюваності на РДС серед недоношених дітей у 2010 р. знизився до 83,7 % порівняно з 2006 р. — 111,0 % ($p < 0,05$), а показник смертності від РДС у 2010 р. відповідав 4,2 %, у 2006 р. — 7,7 % ($p < 0,05$).

2. Найбільш значущими факторами ризику виникнення РДС в умовах сучасних перинатальних технологій у недоношених дітей з ММТ є TORCH-інфекція під час вагітності ($\chi^2=42,43$), цукровий і гестаційний діабет вагітних ($\chi^2=33,64$), пізній гестоз вагітних ($\chi^2=23,80$), низький соціально-економічний статус сім'ї ($\chi^2=23,44$), а у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ — відсутність гормонопрофілактики ($\chi^2=29,32$), низька оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя ($\chi^2=24,43$), дистрес плода при вагітності

($\chi^2=24,14$) та чоловіча стать плода ($\chi^2=20,35$). До вагомих факторів ризику тяжкого перебігу РДС належать відсутність гормонопрофілактики ($\chi^2=42,43$) у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ, ургентний кесарів розтин ($\chi^2=33,64$) і відшарування плаценти ($\chi^2=29,32$) у дітей з ДММТ/НММТ.

3. Модуляторами патогенезу розвитку тяжкого РДС є: ступінь функціональної зрілості дітей, гестаційний вік, маса тіла при народженні, наявність супровідної патології у неонатальному періоді. При тяжкому РДС у функціонально незрілих дітей з ДММТ/НММТ поряд із клінічними симптомами захворювання спостерігаються ускладнення, серед яких найбільш значущими є ВШК ($\chi^2=30,27$), пневмонія ($\chi^2=24,80$) і легенева кровотеча ($\chi^2=21,33$).

4. При РДС у недоношених дітей з ММТ і середньотяжким перебігом захворювання порушення КОС відповідають компенсованому респіраторно-метаболичному ацидозу, про що свідчать нормальні показники рН на 1-й годині (рН=7,25) та 1-й добі життя (рН=7,34) і збільшений дефіцит основ (ВЕ=-13,58 ммоль/л). У обстежених із ДММТ/НММТ із тяжким РДС спостерігається декомпенсований респіраторно-метаболичний ацидоз, що підтверджується низьким рН на 1-й годині (рН=7,07) та 1-й добі життя (рН=7,17) і вираженим дефіцитом основ (ВЕ=-19,77 ммоль/л).

5. Доведена висока прогностична цінність показника pO_2 крові на 1-й годині життя, який може бути використаний як прогностичний тест імовірності виникнення РДС у недоношених дітей з ММТ і ДММТ/НММТ (ДЧ=0,95; ДС=0,95; ПЦПР=0,95; ПЦНР=0,95; ВППР=19; ВПНР=0,05). Як прогностичний тест розвитку тяжкого РДС може бути використаний показник МК крові на 1-й добі життя (ДЧ=0,95; ДС=0,95; ПЦПР=0,95; ПЦНР=0,95; ВППР=19; ВПНР=0,05).

6. Для РДС характерні метаболичні порушення, які відповідають тяжкості перебігу захворювання. У дітей з ММТ і середньотяжким РДС спостерігається активація анаеробного гліколізу, про що свідчать підвищені рівні ПВК і МК крові та інтенсифікація ВРО ліпідів, що підтверджувалося підвищенням рівня МДА на фоні зниження активності антиоксидантного захисту. У дітей з ДММТ/НММТ і тяжким РДС доведені виражена активація анаеробного гліколізу за показником МК крові, який відповідав 6,46 ммоль/л і перевищував такий у дітей з ММТ у 1,4 разу, та інтенсифікація процесів ВРО ліпідів за показником МДА, який дорівнював 6,84 мкекв/(г·гем) і перевищував такий у дітей з ММТ у 1,2 разу. Прогностична цінність показників ВРО ліпідів та АОС крові не доведена.

7. З'ясовано, що використання препарату порактанту альфа для профілактики РДС є ефективним методом, який знижує ризик розвитку захворювання у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ (RR=0,45; RRR=54 %; NNT=3) і ризик виникнення тяжкого РДС у недоношених із ММТ (RR=0,25; RRR=75 %; NNT=2) та у дітей з ДММТ/НММТ (RR=0,32; RRR=67 %; NNT=2). Комплексне застосування препаратів порактанту альфа і левокар-

нітину для лікування РДС є ефективним методом терапії, який скорочує терміни клінічних проявів захворювання, нормалізує показники КОС, анаеробного гліколізу, стабілізує процеси ВРО ліпідів, скорочує терміни кисневої терапії, а також знижує ризик розвитку ВШК у дітей з ДММТ/НММТ (RR=0,46; RRR=54 %; NNT=2), пневмонії у дітей з ММТ (RR=0,49; RRR=51 %; NNT=3) і ДММТ/НММТ (RR=0,31; RRR=69 %; NNT=2), ретинопатії недоношених (RR=0,23; RRR=64 %; NNT=3) та знижує показник летальності від РДС у 5,2 разу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Імовірність виникнення РДС і розвитку тяжкого РДС можна прогнозувати за допомогою додаткових біохімічних критеріїв — парціального тиску кисню та молочної кислоти крові. Рівень парціального тиску кисню на 1-й годині життя менше 30,91 мм рт. ст. у недоношених з ММТ і ДММТ/НММТ свідчить про виникнення РДС. Рівень молочної кислоти крові на 1-й добі життя більше 6,40 ммоль/л підтверджує розвиток тяжкого перебігу РДС у недоношених із ММТ і ДММТ/НММТ.

2. Дітям із ММТ за наявності таких несприятливих факторів ризику, як TORCH-інфекція у матері під час вагітності, цукровий і гестаційний діабет у матері, відсутність гормонопрофілактики РДС, низька оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя, дистрес плода при вагітності, пізній гестоз вагітних, низький соціально-економічний статус сім'ї і чоловіча стать плода, та при рівні парціального тиску кисню у крові на 1-й годині життя менше 30,91 мм рт. ст. рекомендовано профілактичне введення порактанту альфа ендотрахеально у дозі 100–200 мг/кг.

3. Дітям із РДС, у яких на 1-й добі життя виявлено рівень молочної кислоти крові більше 6,40 ммоль/л, рекомендовано призначення з лікувальною метою другої і третьої доз порактанту альфа, 100 мг/кг кожна, з інтервалом 6–12 год, а також левокарнітину 20 % розчину ентерально у дозі 35 мг на 2–5 мл 5 % розчину глюкози через 12 год за 30 хв до годування протягом 7 діб у комплексній терапії на етапі сучасних перинатальних технологій виходжування недоношених із РДС.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Горошко О. І. Клінічна характеристика і фактори ризику респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / О. І. Горошко // Перинатологія і педіатрія. — 2010. — № 3 (43). — С. 53—57.

2. Горошко О. І. Профілактика та лікування респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / О. І. Горошко // Інтегративна антропологія. — 2010. — № 1 (15). — С. 70—75.

3. Горошко О. І. Прогностичне значення показників анаеробного гліколізу, вільнорадикального окислення ліпідів і кислотного-основного стану

при респіраторному дистрес-синдромі у недоношених новонароджених / О. І. Горошко, Н. К. Бределева // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 5 (121). — С. 35—38. *(Здобувач провела підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, добір літературних джерел, оформлення статті до друку).*

4. Горошко О. І. Фактори ризику і клінічні особливості респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / М. Л. Аряєв, О. І. Горошко // Здоров'є ребенка. — 2011. — № 1 (28). — С. 58—63. *(Здобувач провела підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, добір літературних джерел, оформлення статті до друку).*

5. Горошко О. І. Препарати замісної та метаболічної дії у профілактиці та лікуванні респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / М. Л. Аряєв, О. І. Горошко, Н. К. Бределева // Перинатологія і педіатрія. — 2011. — № 1 (44). — С. 58—62. *(Здобувач провела підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, добір літературних джерел, оформлення статті до друку).*

6. Пат. № 56522 Україна МПК А61В 5/145 (2011.01) Спосіб ранньої діагностики респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених з малою, дуже та надзвичайно малою масою тіла / М. Л. Аряєв, О. І. Горошко ; заявник та патентовласник Одеський національний медичний університет. — № u2010 13440 ; заявл. 12.10.2010 ; опубл. 10.01.2011, Бюл. № 1. — 3 с. *(Здобувач провела патентний пошук, оформлення технічної частини, підбір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу).*

7. Горошко О. І. Дослідження катамнезу новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом / О. І. Горошко // Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті : наук.-практ. конф., присвячена 80-річчю з дня народження академіка АМН України Б. Я. Резніка, 9–10 квіт. 2009 р., Одеса : тези доп. — Одеса : ОДМУ, 2009. — С. 16.

8. Горошко О. І. Особливості метаболічної адаптації недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом при застосуванні замісної сурфактантної терапії / О. І. Горошко // Молодь — медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 23–24 квіт. 2009 р., Одеса : тези доп. — Одеса : ОДМУ, 2009. — С. 194—195.

9. Горошко О. І. Клінічна характеристика і фактори ризику респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / О. І. Горошко // Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена пам'яті академіка АМН України Б. Я. Резніка, 8–9 квіт. 2010 р., Одеса : тези доп. — Одеса : ОДМУ, 2010. — С. 23.

10. Горошко О. І. Препарати замісної та метаболічної дії у профілактиці та лікуванні респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / О. І. Горошко // Новітні технології в педіатричній науці, прак-

тиці та освіті : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена пам'яті академіка АМН України Б. Я. Резніка, 7–8 квіт. 2011 р., Одеса : тези доп. — Одеса : ОНМедУ, 2011. — С. 36.

АНОТАЦІЯ

Горошко О. І. Особливості метаболічної адаптації у недоношених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та корекція її порушень. — Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 — педіатрія. — Одеський національний медичний університет МОЗ України. — Одеса, 2011.

Дисертація присвячена розв'язанню актуального завдання сучасної неонатології — підвищенню ефективності профілактики і лікування респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у недоношених дітей на основі вивчення епідеміологічних характеристик захворювання, прогностичної цінності несприятливих факторів ризику, показників КОС, анаеробного гліколізу, антиоксидантної системи, ВРО ліпідів і поєданого використання у ранньому неонатальному періоді препаратів порактанту альфа і левокарнітину.

Обстежено 159 недоношених дітей з гестаційним віком 24–34 тиж. Проведення моноваріантного аналізу і використання методу “Feature Selection and Variable Filtering” модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) довело, що найбільш значущими факторами ризику виникнення РДС у дітей з ММТ і з ДММТ/НММТ є TORCH-інфекція у матері під час вагітності, цукровий і гестаційний діабет, відсутність гормонопрофілактики РДС, низька оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя, пізній гестоз, дистрес плода при вагітності, чоловіча стать і низький соціально-економічний статус сім'ї. Найбільш значущими факторами ризику виникнення тяжкого РДС у недоношених дітей виявилися відсутність гормонопрофілактики РДС, ургентний кесарів розтин і відшарування плаценти. Доведено, що у більш зрілих недоношених дітей з ММТ спостерігався середньотяжкий перебіг РДС, а у функціонально незрілих дітей з ДММТ/НММТ — тяжкий перебіг РДС з більшою частотою ускладнень. Доведено, що ступінь виразності метаболічних порушень КОС і газів крові, анаеробного гліколізу, антиоксидантної системи і ВРО ліпідів відповідає тяжкості перебігу РДС. Доведено, що використання порактанту альфа в профілактиці РДС і левокарнітину та порактанту альфа в лікуванні РДС знижує ризик розвитку РДС і ризик тяжкого РДС, скорочує терміни клінічних проявів, нормалізує метаболічні порушення, знижує ризик розвитку ускладнень і летальність.

Ключові слова: респіраторний дистрес-синдром, недоношені діти, профілактика, лікування, порактант альфа, левокарнітин.

АННОТАЦИЯ

Горошко Е. И. Особенности метаболической адаптации недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом и коррекция её нарушений. — Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 — педиатрия. — Одесский национальный медицинский университет МОЗ Украины. — Одесса, 2011.

Диссертация посвящена решению одной из актуальных задач современной неонатологии — повышению эффективности профилактики и лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных детей на основе изучения эпидемиологических характеристик заболевания, прогностической ценности факторов риска, показателей КОС, анаэробного гликолиза, антиоксидантной системы, СРО липидов и сочетанного использования в раннем неонатальном периоде препаратов порактанта альфа и левокарнитина.

Обследовано 159 недоношенных детей с гестационным возрастом 24–34 нед., из которых у 74 (46,5 %) наблюдались клинические признаки РДС, а у 85 (53,5 %) детей они отсутствовали. Проведение моновариантного анализа и использование метода “Feature Selection and Variable Filtering” модуля интеллектуального анализа данных (Data mining) показало, что наиболее значимыми факторами риска возникновения РДС у детей с НМТ и ОНМТ/ЭНМТ являются TORCH-инфекция у матери во время беременности, сахарный и гестационный диабет, отсутствие гормонопрофилактики РДС, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, поздний гестоз, дистресс плода во время беременности, мужской пол плода и низкий социально-экономический статус семьи. Наиболее значимыми факторами риска развития тяжелого РДС у детей с ОНМТ/ЭНМТ оказались отсутствие гормонопрофилактики РДС, ургентное кесарево сечение и отслойка плаценты в родах. Сопоставление клинических симптомов РДС, сроков течения заболевания, частоты перинатальной патологии выявило, что у более зрелых недоношенных детей с НМТ наблюдалось среднетяжелое течение РДС, а у функционально незрелых детей с ОНМТ/ЭНМТ — тяжелое течение РДС с большей частотой осложнений. Доказано, что степень выраженности метаболических нарушений КОС и газов крови, анаэробного гликолиза, антиоксидантной системы и СРО липидов соответствует тяжести течения РДС.

Проведение факторного анализа и определение прогностического значения биохимических показателей позволило выявить наибольшую прогностическую ценность для прогноза возникновения РДС теста pO_2 крови в 1-й час жизни, а для тяжелого РДС — показателя МК крови в 1-е сутки жизни. Доказано, что использование порактанта альфа в профилактике РДС и порактанта альфа и левокарнитина в лечении РДС снижает риск его развития, а также риск тяжелого РДС, сокращает сроки клинических про-

явлений, нормализует метаболические процессы, снижает риск развития осложнений и летальность.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром, недоношенные дети, профилактика, лечение, порактант альфа, левокарнитин.

SUMMARY

Goroshko O. I. Peculiarities of the metabolic adaptation in immature babies with the respiratory distress-syndrome and its disorder correction.

— A manuscript.

Thesis for medical sciences candidate degree by specialty 14.01.10 — pediatrics. — The Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. — Odessa, 2011.

The thesis is devoted to the study of one of the actual problem of modern neonatology — improvement of the prevention and the treatment of respiratory distress-syndrome (RDS) in immature newborns based on study of RDS epidemiology characteristics, prognostic value of risk factors, metabolic disturbances of ABC, anaerobic glycolysis, antioxidant system, free radical oxygenation of lipids and poractant alfa and levocarnitin combined intake.

There were examined 159 immature babies of the gestational age 24–34 weeks. The monovariant analysis and method “Feature Selection and Variable Filtering” revealed that the most significant risk factors of RDS in babies with LBW, VLBW/ELBW are mother’s TORCH-infection, diabetes mellitus and gestation diabetes, hormone prevention absence, low evaluation on Apgar scale at the first minute of life, late gestosis, fetus distress, men sex of fetus and low socio-economic status of the family. The most significant risk factors of severe RDS in babies with VLBW/ELBW are hormone prevention absence, caesarean section and detachment of placenta in delivery. Comparison of clinical symptoms of RDS, terms of clinical course, frequency of perinatal pathology detected that severity of RDS course and metabolic disturbances depends on babies functional maturity and birth weight.

It was proved that the combined intake of poractant alfa and levocarnitin diminished risk of RDS development, risk of severe RDS, reduced the terms of the clinical symptoms of disease, normalized the metabolic disturbances, decreased the frequency of RDS complications rate and lethality.

Key words: respiratory distress-syndrome, immature babies, prophylactic, treatment, poractant alfa, levocarnitin.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГОРОШКО ОЛЕНА ІГОРІВНА

УДК 616.22:616.2-022.7-053.2-085(043.3)

**ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ
У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З РЕСПІРАТОРНИМ
ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ
ТА КОРЕКЦІЯ ЇЇ ПОРУШЕНЬ**

14.01.10 — педіатрія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса — 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Аряєв Микола Леонідович,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії № 1
та неонатології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Бабій Ігор Леонідович,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри пропедевтики педіатрії

доктор медичних наук, професор
Клименко Тетяна Михайлівна,
Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України,
завідувач кафедри неонатології

Захист дисертації відбудеться 28 вересня 2011 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3.

Автореферат розісланий 26 серпня 2011 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02
к. мед. н., доцент

Т. В. Стоєва

Підписано до друку 03.08.2011. Формат 60x84/16.
Папір письмовий. Друк різнографічний. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 1533.

Одеський національний медичний університет
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 668 від 13.11.2001.