

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник

Аряєв Микола Леонідович

член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор

Одеса - 2011

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 Сучасний погляд на проблему респіраторного дистрес-синдрому та застосування екзогенних сурфактантів у недоношених новонароджених (огляд літератури та вибір напрямку дослідження)	11
1.1 Сучасні аспекти етіології та патогенезу респіраторного дистрес-синдрому	11
1.2 Сучасні методи профілактики та терапії респіраторного дистрес-синдрому із застосуванням екзогенного сурфактанту	20
РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи дослідження	34
2.1 Загальна характеристика обстежених дітей	34
2.2 Методики проведених досліджень та методи статистичної обробки	40
РОЗДІЛ 3 Фактори ризику, клінічна характеристика та перебіг респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених	48
3.1 Захворюваність на РДС в Одеському регіоні та прогностичне значення факторів ризику	48
3.2 Клінічна характеристика та перебіг респіраторного дистрес-синдрому у обстежених недоношених новонароджених	59
РОЗДІЛ 4 Прогностичне значення показників анаеробного гліколізу, вільнорадикального окислення ліпідів та кисотно-основного стану при респіраторному дистрес-синдромі у недоношених новонароджених	69

РОЗДІЛ 5	Профілактика та лікування респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених	89
РОЗДІЛ 6	Аналіз та узагальнення результатів проведених досліджень	109
ВИСНОВКИ		134
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		137
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		138

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ
І ТЕРМІНІВ

- АОС - антиоксидантна система
- АОА - антиокислювальна активність
- АТ - артеріальний тиск
- БЛД - бронхолегенева дисплазія
- ВППР - відношення правдоподібності при позитивному результаті тестування
- ВПНР - відношення правдоподібності при негативному результаті тестування
- ВРО - вільнорадикальне окислення
- ВШ - відношення шансів
- ВШК - внутришньошлуночкові крововиливи
- ГІЕ - гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
- ГВ - гестаційний вік
- ДІ - довірчий інтервал
- ДММТ- дуже мала маса тіла
- ДС - діагностична специфічність
- ДЧ - діагностична чутливість
- ІЕЛ - інтерстиціальна емфізема легенів
- КОС - кислотно-основний стан
- ЛГ - легенева гіпертензія
- МДА - малоновий діальдегід
- МК - молочна кислота
- ММТ - мала маса тіла
- НЕК - некротизуючий ентероколіт
- НММТ- надзвичайно мала маса тіла
- ПВК - піровиноградна кислота
- ПВЛ - перивентрикулярна лейкомаляція

- ПЗНР - прогностичне значення позитивного результату тесту
- ПЗНР - прогностичне значення негативного результату тесту
- РДС - респіраторний дистрес-синдром
- СДПТ- спонтанне дихання з постійним позитивним тиском наприкінці видиху
- ЧСС - частота серцевих скорочень
- ШВЛ - штучна вентиляція легень
- ВЕ - відхилення основ
- FiO₂ - частка кисню у газовій суміші
- nCPAP - (nasal Continuous Positive Airway Pressure), спонтанне дихання з постійним позитивним тиском наприкінці видиху через носові канюлі
- pCO₂ - парціальний тиск вуглекислого газу
- pO₂ - парціальний тиск кисню
- SaO₂ - насичення гемоглобіну киснем

ВСТУП

Актуальність теми. Респіраторний дистрес-синдром (РДС) є поширеним захворюванням серед недоношених новонароджених та однією з провідних причин смертності. РДС діагностують у 65% недоношених дітей, які народилися до 30 тижнів гестації, у 25% – з гестаційним віком 30-34 тижнів і до 5% – з гестацією більше 34 тижнів. Показник смертності від РДС у розвинутих країнах світу дорівнює 0,25 – 0,30‰ [4, 22]. З переходом МОЗ України на нові критерії реєстрації живонародженості з 22 тижнів гестації у структурі захворюваності передчасно народжених дітей дихальні розлади, у тому числі РДС, посідають II місце та сягають 233,86‰, у загальній структурі захворюваності новонароджених – V місце. Показник смертності від дихальних розладів і РДС у структурі неонатальної смертності дорівнює 0,68‰ і посідає I місце [64, 67, 95, 111].

Сучасній перинатології відомі несприятливі фактори, які підвищують ризик розвитку РДС, етіопатогенетичні механізми і метаболічні порушення, що супроводжують захворювання, перш за все кислотно-основного стану, вуглеводного і мінерального обміну [17, 18, 50]. Стан же анаеробного гліколізу і вільнорадикального окислення ліпідів вивчені недостатньо, а нечисленні публікації про процеси пероксидації ліпідів – суперечливі.

Діагностика РДС базується на даних анамнезу – факторах ризику, клінічних симптомах і результатах рентгенологічного дослідження [72, 158]. У пренатальній діагностиці для прогнозу виникнення РДС використовують вивчення фосfolіпідного спектру навколоплідних вод та вмісту шлунку [51, 88]. В опублікованих епідеміологічних рандомізованих контрольованих дослідженнях відсутні дані про прогностичну значущість факторів ризику РДС з позицій доказової медицини і про використання біохімічних показників на першій годині життя у якості прогностичних тестів виникнення РДС у дітей з малою (ММТ), дуже малою (ДММТ) та надзвичайно малою масою тіла (НММТ).

Стратегія профілактики та лікування РДС на сучасному етапі полягає в створенні оптимальних умов для жінки, плода і недоношеного новонародженого, в транспортуванні плоду “in utero” та пологорозрішенні жінки у закладах III рівня надання медичної допомоги, в проведенні своєчасної профілактики РДС глюкокортикоїдами при передчасних пологах до 34 тижнів гестації, в призначенні антибіотиків у випадку передчасного розриву плодових оболонок, в ефективному і безпечному наданні реанімаційної допомоги у пологовому залі, в своєчасному ендотрахеальному введенні препаратів екзогенного сурфактанту із замісною метою та забезпеченні адекватних режимів оксигенації – nCPAP-терапії та ШВЛ [67]. Подальшому підвищенню ефективності профілактики і лікування РДС може сприяти урахування прогностичної цінності клінічних факторів ризику і біохімічних показників, корекція метаболічних порушень, що виникають при РДС, а також поєднане використання сурфактантної терапії і метаболічно активних препаратів, у тому числі таких, що мають антигіпоксичну дію і поновлюють лужний резерв крові.

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

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

Завдання дослідження:

1. Вивчити захворюваність на респіраторний дистрес-синдром та 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 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 відносно розвитку тяжкого РДС у недоношених дітей.

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

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.

Наукова новизна одержаних 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» модулю 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 в групах дітей з ММТ і з ДММТ/НММТ з середньотяжким і тяжким перебігом

захворювання в залежності від об'єму профілактичних та лікувальних заходів в умовах втілення сучасних перинатальних технологій.

Вперше на основі встановлених клініко-біохімічних предикторів (парціального тиску кисню у 1-у годину життя та молочної кислоти крові у 1-у добу життя) у недоношених дітей з дихальними розладами стало можливим виділити контингент дітей, якому потрібна додаткова сурфактантна та метаболічна терапія. Вперше доведено ефективність і безпечність поєднаного використання препаратів порактанту альфа в профілактиці РДС у дітей з ММТ та порактанту альфа і лівокарнітину в лікуванні РДС на основі визначення метаболічної адаптивності у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ.

Практична цінність одержаних 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 та порактанту альфа та лівокарнітину в лікуванні РДС знижує ризик розвитку захворювання і тяжкого перебігу РДС, скорочує терміни зникнення клінічних проявів, терміни кисневої терапії, знижує ризик ускладнень РДС і летальність серед недоношених новонароджених.

Впровадження результатів роботи. Практичні рекомендації, викладені в дисертації, використовуються у пологових будинках №5 (головний лікар Гордєєв В.С.) і №7 (головний лікар Амбросейчук Я.Я.) і у перинатальному центрі Одеської обласної клінічної лікарні. Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі, додипломному і післядипломному навчанні лікарів-неонатологів і педіатрів.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено вивчення епідеміологічних аспектів РДС в Одеському регіоні, виявлення та аналіз перинатальних факторів ризику, клінічне спостереження і аналіз перебігу РДС у недоношених дітей. Особисто проводився забір крові для дослідження і власноручно визначалися показники антиокислювальної активності крові (АОА), малонового діальдегіду (МДА), молочної (МК) і піровиноградної

(ПВК) кислот у крові, КОС і газів крові – парціальної напруги кисню (pO_2), вуглекислого газу (pCO_2), рН, відхилення основ (BE), пульсоксиметрії (SpO_2), проведено статистичну обробку результатів дослідження. Здобувачем самостійно підготовлено і упроваджено метод профілактики і лікування РДС у недоношених новонароджених із застосуванням порактанту альфа та лівокарнітину. Власноручно підготовлено до друку наукові публікації і матеріали, які були заслухані на конференціях, оформлено патент на винахід, здійснено упровадження наукових досліджень в клінічну практику.

Апробація роботи. Результати дисертації викладені й обговорені на засіданнях Одеської регіональної асоціації лікарів педіатрів та неонатологів (2007 – 2011 рр.), на обласних днях фахівця, днях неонатолога, міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених ОНМедУ «Молодь-медицині майбутнього» (Одеса, 2009 р.), на науково-практичній конференції, присвяченій 80-річчю з дня народження академіка АМН України Б. Я. Резника (Одеса, 2009 р.) «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті академіка АМН України Б. Я. Резника (Одеса, 2010 р., 2011 р.) «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті». Апробація дисертаційної роботи проведена на засіданні кафедри педіатрії №1 та неонатології, №2, пропедевтичної педіатрії і 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, 1 нововведення.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-
СИНДРОМУ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЕКЗОГЕННИХ СУРФАКТАНТІВ У
НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ (огляд літератури та вибір
напрямку дослідження)

1.1 Сучасні аспекти етіології та патогенезу респіраторного дистрес-
синдрому у недоношених новонароджених

Респіраторний дистрес-синдром у сучасній перинатології розглядають як гостре захворювання з тяжким розладом дихання у недоношених новонароджених, що зумовлено незрілістю легенів та первинним дефіцитом сурфактанту [4, 17, 50, 88, 129]. Захворюваність новонароджених на РДС, позначеного в МКХ Х перегляду під рубрикою Р. 22.0, в різних країнах світу коливається в широких межах - від 2,7 до 18,3 на 1000 народжених живими, та у зв'язку з прогресивним збільшенням числа дітей з ДММТ, не має стійкої тенденції до зниження [16, 17, 22, 24, 95]. У країнах з низькими показниками малюкової смертності приблизно 15% усіх випадків смерті у неонатальному періоді зумовлено РДС або його ускладненнями, а показник смертності від РДС сягає 0,25 – 0,30% [20, 79, 112, 206]. В Україні з 2007 року у зв'язку зі зміною критеріїв перинатального періоду спостерігається підвищення питомої ваги РДС і розладів дихання у структурі захворюваності недоношених дітей, де вони займають II місце [22, 48, 64, 67, 98, 99].

Відомо, що поверхнево-активна речовина легенів – сурфактант – синтезується альвеолоцитами 2-го типу та бронхіолярними клітинами Кларка з 20-24 тижнів внутришньоутробного розвитку. Запаси сурфактанту у недоношених новонароджених забезпечують початок дихання і формують залишкову ємкість легенів. Зрозуміло, що відставання темпів його синтезу від темпів його розпаду призводить до спадіння альвеол на видиху і створює

необхідність при кожному подальшому вдосі прикладати дихальні зусилля як при першому [51, 200].

Сурфактант складається на 90% з ліпідів і на 10% з асоційованих з сурфактантом протеїнів. Ліпідна фракція представлена нейтральними ліпідами (10%) і фосфоліпідами (80%): фосфатидилхоліном, фосфатидилгліцеролом та іншими фосфоліпідами. Основний фосфоліпід – фосфатидилхолін – синтезується двома шляхами, перший з яких – метилування фосфатидилетаноламіна – здійснюється за допомогою метилтрансферази до 33-35 тижня гестації. За даними більшості джерел літератури, гіпотермія, гіпоксія та ацидоз виснажують цей шлях синтезу [4, 17, 88]. В. М. Hansen та співавт. (2004) вважають, що несприятливий (ускладнений) перебіг вагітності до 35 тижнів гестації, у тому числі гестози, супроводжуються гіповолемією плода, а, отже, гіпоксією та ацидозом і негативно впливають на синтез сурфактанту [51, 165].

Другий шлях синтезу фосфатидилхоліна відбувається з цитидинфосфатхоліна у присутності фосфохолінтрансферази. Він стійкий до дії несприятливих факторів. Проте, для нормального функціонування сурфактанту мають значення інші ліпідні його компоненти. Так, Н. П. Володин (2007) і Дж. Клоєрті, Е. Старк (2005) підкреслюють, що дефіцит фосфатидилгліцерола при цукровому діабеті та гестаційному діабеті у матері може призвести до розвитку РДС не лише у недоношених новонароджених, але й у доношених [50, 60].

За даними М. В. Фомичова (2007) і деяких інших авторів, несприятливими факторами, що знижують синтез сурфактанту, поряд з холодовою травмою, гіповолемією та гіпоксемією є поліцитемія, гіпероксія, баро- і волюмотравма легенів, а також інфекції анте-, інтранатального та постнатального періодів [37, 72, 104, 141]. В. Molholm Hansen та співавт. (2004) вважають, що поряд з активацією синтезу прозапальних цитокінів, системи комплімента і хемокінів, що підвищують проникливість ендотелію і

викликають набряк альвеол, при внутрішньоутробних інфекціях спостерігається надлишкова інактивація сурфактанту [165].

З позицій доказової медицини до факторів, що збільшують ризик розвитку РДС, відносяться чоловіча стать плода, приналежність до європеїдної раси, другий плід з двійні та асфіксія при народженні. Діагностичним критерієм асфіксії, поряд з клінічними симптомами ураження ЦНС і поліорганною дисфункцією, що виникають у перші три доби життя, є метаболічний або змішаний ацидоз ($\text{pH} < 7,15$ та дефіцит основ ($\text{BE} > -12$ ммоль/л) у крові з артерії пуповини [18, 66]. М. Л. Аряєв (2006) та А. Dylik (2010) підкреслюють, що при pH нижче 7,20 - 7,15 синтез сурфактанту припиняється [4, 124].

На думку більшості дослідників, кесаревий розтин за відсутності пологової діяльності може стати причиною розвитку РДС. У цій ситуації, від матері до дитини під час народження не поступають гормони пологового стресу, що збільшують продукцію та виділення сурфактанту – глюкокортикоїди, адреналін, норадреналін та інші [1, 4, 50, 53, 88, 207].

Легеневий сурфактант не лише перешкоджає спадінню альвеол на видиху, але й виконує дуже важливі функції – сприяє мукоциліарному кліренсу, володіє бактеріцидною антистрептококовою і антипневмококовою активністю, стимулює макрофагальну реакцію у легенях, перешкоджає розвитку набряку легенів. У виконанні цих функцій сурфактанту відіграють роль білки – А, В, С та D. Дж. Клоєрти, Е. Старк (2005) та М. В. Фомичев (2007) звертають увагу на те, що спадковий або природжений дефіцит протеїну В викликає природжений альвеолярний протеїноз, який виявляється у недоношених дітей типовою клінікою РДС, тривалою потребою в ШВЛ, транзиторним ефектом сурфактанатної терапії та єдино можливим лікуванням – трансплантацією легенів [60, 72].

Відомо, що факторами, які знижують ризик РДС є гіпертензивні стани у вагітних, жіноча стать плоду, належність до негроїдної раси, опіїдна наркоманія у матері, хоріоамніоніт та тривалий безводний період [50, 62,

165]. Багато авторів вважають, що подовження часу пологів викликає гострий перинатальний стрес з викидом гормонів, у тому числі глюкокортикоїдів, адреналіну і норадреналіну, які стимулюють синтез сурфактанту і сурфактантних протеїнів [1, 17, 51, 88, 199]. На думку інших авторів, при цьому зростає ризик розвитку сепсису та внутришньочерепних крововиливів. Тому «затягувати» пологи у випадках передчасного відходження навколоплідних вод недоцільно [50, 153, 202].

Таким чином, аналіз джерел літератури свідчить про досить повне вивчення факторів ризику РДС у недоношених дітей з ММТ, ДММТ та НММТ. Кількісна ж оцінка ролі кожного несприятливого фактора у виникненні респіраторного дистрес-синдрому відсутня.

При дефіциті сурфактанту підвищується проникливість альвеолярних і капілярних мембран, розвивається дифузний інтерстиціальний набряк і перерозтягування лімфатичних судин, альвеоли спадаються і формуються ателектази [17]. За даними Н. П. Шабалова (2004), на фоні прогресуючої дихальної недостатності порушується функція серцево-судинної системи – вторинна легенева гіпертензія з право-лівим шунтуванням крові, транзиторна дисфункція міокарду, системна гіпотензія [88]. Л. Р. Панкратов (2006, 2008) вважає, що виражені гемодинамічні порушення на фоні дефіциту прокоагулянтів можуть призвести до декомпенсованого ДВЗ-синдрому, аж до крововиливів у легені, ЦНС та інші органи [56, 57].

Наказом МОЗ України №484 від 21. 08. 2008 р. уточнені основні критерії діагнозу РДС. Клінічні симптоми РДС з'являються відразу після народження або протягом перших 6 годин життя дитини та прогресують впродовж 48 годин: тахіпное, стогін на видиху, ретракції, висока оцінка за шкалою Сільвермана, ціаноз, рентгенологічні симптоми («повітряні бронхограми», «білі легені» та інші). Для оцінки ступеню тяжкості дихальної недостатності використовують респіраторні показники, при цьому важливо враховувати чи дихає дитина кімнатним повітрям ($pO_2 < 50$ мм рт. ст. та $pCO_2 > 45$ мм рт. ст.)

або на фоні центрального ціанозу вимагає додаткового кисню, щоб підтримувати $pO_2 > 50$ мм рт. ст. [67].

За відсутності ускладнень РДС розрешується до 5 - 7 доби. Серед системних ускладнень найчастіше діагностують синдром відкритої артеріальної протоки (ВАП), некротизуючий ентероколіт (НЕК), ниркову недостатність, ретинопатію недоношених, декомпенсований ДВЗ-синдром, внутришньошлуночкові крововиливи (ВШК) і перивентрикулярну лейкомаляцію [35, 56, 97]. На думку J. J. Volpe (2001) та деяких інших дослідників інколи важко вирішити, що є первинним – пошкодження легенів або мозку [6, 7, 173, 201]. Синдром витoku повітря, набряк легенів, крововилив у легені, пневмонія, бронхолегенева дисплазія (БЛД) – далеко неповний перелік місцевих легеневих ускладнень. Слід підкреслити, що у залежності від маси тіла недоношених дітей при народженні частота БЛД коливається від 5,7% до 77,8% [32]. За даними Т. М. Клименко і В. С. Агашкова (2011) доведено, що на тривалість ШВЛ і виникнення БЛД впливають легенева гіпертензія, постгіпоксична кардіоміопатія, гемодинамічно значуща ВАП, ВШК III-IV ступеня і постгеморрагічна гідроцефалія [34].

Важливою є своєчасна рання диференційна діагностика варіантів тяжкого РДС – з гіпоксичним ураженням ЦНС і внаслідок пологового ушкодження хребта. З цією метою Т. М. Клименко і С. В. Водяницька (2007) рекомендують використовувати диференційно-діагностичний алгоритм, який включає визначення нейроспецифічної енолази у крові і лікворі [33]. Використання тензіометричних показників пуповинної крові може дозволити своєчасно у ранні терміни діагностувати внутрішньоутробну пневмонію у недоношених дітей з РДС [31].

Зниження комплайнса, функціональної залишкової ємкості легенів і порушення транспорту кисню з легенів при РДС супроводжуються метаболічними порушеннями і, перш за все, КОС. У біологічних рідинах КОС відображає відносну сталість концентрацій H^+ і OH^- . Сталість

концентрації H^+ визначає перебіг найважливіших метаболічних процесів, ферментативну та гормональну активність [2, 87, 185].

Доведено, що при нормальному перебігу пологів зміни КОС і газів крові у здорових новонароджених відповідають помірному декомпенсованому метаболічному ацидозу або респіраторно-метаболічному ацидозу при народженні, компенсованому метаболічному ацидозу до кінця 1 доби і нормалізації стану КОС на 7 день життя. Про ацидоз свідчить низький рН крові. При рН менше 7,25 виникає спазм судин малого кола кровообігу і легенева гіпертензія, а при рН менше 7,1 – пригнічується скоротлива здатність міокарду і порушується мозковий кровообіг [92, 157, 158, 183].

За даними літератури, ацидоз вважають компенсованим, якщо рН відповідає нормі (7, 35-37, 45), і поряд з цим нормалізуються рівні pCO_2 , стандартного плазмового бікарбонату (SB) і зменшується дефіцит основ або надлишок кислот (BE). Стан метаболічного ацидозу характеризується низькими показниками BE. При народженні у здорових новонароджених BE низький (до -10 ммоль/л) і нормалізується до кінця раннього неонатального періоду (від -5 до -2,3 ммоль/л). Про метаболічний варіант ацидозу свідчать також низькі рівні актуального бікарбонату (AB) і буферних основ крові (BB). Необхідно підкреслити, що у недоношених новонароджених з НММТ і ДММТ в нормі спостерігається варіант метаболічного ацидозу з незначним підвищенням аніонної різниці [4, 87]. Швидкість змін КОС і газів крові у недоношених новонароджених у залежності від маси тіла при народженні вивчена надостатньо.

Багатьма дослідженнями доведено, що порушення КОС при РДС відповідає змішаному респіраторно-метаболічному ацидозу, який при прогресуванні захворювання набуває декомпенсованого характеру. При цьому респіраторний компонент ацидозу пов'язаний з гіповентиляцією і гіперкапнією, що зумовлені нормальним утворенням та зниженою екскрецією pCO_2 легеньми. При прогресуванні захворювання підвищується рівень (HCO_3) в плазмі крові та знижується рН. Накопичення сильних кислот

у зв'язку з посиленою продукцією або зниженим їх виділенням може призвести у недоношених дітей до метаболічного ацидозу із значно збільшеною аніонною різницею. Такий варіант ацидозу найчастіше розвивається на основі лактатного ацидозу при тканинній гіпоксії не лише у випадках асфіксії, гіпотермії, але й при РДС [4, 15, 100, 138].

Респіраторний та метаболічний алкалоз для РДС не є характерними, але може спостерігатися при неадекватних режимах ШВЛ та помилках корекції ацидозу [17, 80].

Доведено, що при гіпоксії енергетичний метаболізм клітин переходить на анаеробний шлях [6, 17], при цьому, за даними літератури, під впливом гіпоксії підвищене утворення піровиноградної кислоти (ПВК) супроводжується збільшенням продукції молочної кислоти (МК). Посилене споживання глюкози з крові в анаеробних умовах лише частково компенсує недолік продукції енергії. Енергетичний потенціал клітини знижується у зв'язку із зниженням загального пулу аденінових нуклеотидів і гідролізом аденозинтрифосфату з послідовним утворенням аденозиндифосфату, аденозинмонофосфату, інозинмонофосфату, інозину, гіпоксантину, ксантину і сечової кислоти, при накопиченні якої стає неможливим ресинтез аденозинтрифосфату [6, 87, 15, 158].

На думку деяких дослідників, високий рівень лактату в пуповинній крові та високий показник відношення лактату до пірувату, а також більш швидка динаміка його зниження спостерігалася у дітей, що перенесли гостру гіпоксію. Високий рівень лактату в пуповинній крові та повільна динаміка зниження показника співвідношення лактату до пірувату виявлялася в новонароджених, що перенесли хронічну внутрішньоутробну гіпоксію [102]. Активація анаеробного гліколізу спостерігається при асфіксії та при перинатальних пошкодженнях мозку у новонароджених [6, 44, 50]. Підвищення концентрації МК і ПВК в крові супроводжує гіпоксично-ішемічну енцефалопатію і корелює зі ступенем її тяжкості, як у доношених, так і у недоношених дітей [85]. Активація анаеробного гліколізу виявлена у

недоношених новонароджених з ВШК, що народилися з ММТ і ДММТ, а високий рівень МК крові використаний як прогностичний тест розвитку крововиливів у бічні шлуночки мозку. При цьому ВШК гіпоксичного характеру у недоношених дітей часто поєднувалися з РДС [84].

За даними літератури вільні кисневі радикали оцінюють як потенційно деструктивні речовини, що пошкоджують клітинні мембрани та мітохондрії [20, 21, 85]. Викликаючи пероксидацію фосфоліпідів мембран клітин, вільні радикали змінюють фізичні властивості мембран, викликають конформацію білків, пошкодження структур ДНК і РНК, утворення пероксинітритів, активацію каспази і внутришньоклітинної ліпази, що призводить до некрозу клітин [109].

Активацію ВРО в перші 3 дні життя у новонароджених розглядають як транзиторну адаптивну реакцію в умовах перебудови кисневого режиму організму. У цей же період підвищується активність основного ферменту антиоксидантної системи – упероксиддисмутази. При цьому активність супероксиддисмутази значно вища, ніж інших антиоксидантів неферментативної природи [14, 88, 90, 142, 177].

У новонароджених дітей між активністю супероксиддисмутази і сумарною кількістю цитохромів а, b та с мітохондрій виявлено тісний прямий кореляційний зв'язок. При поєднаній гострій та хронічній гіпоксії цей взаємозв'язок повністю зникає, а оксигенотерапія лише сприяє прогресуванню окислювального стресу і підвищенню загальній оксидантної активності. Антиоксидантна система захисту не встигає нейтралізувати активні форми кисню [73].

За даними літератури, з надлишковим утворенням вільних кисневих радикалів на фоні низького антиоксидантного захисту зв'язують розвиток бронхолегеневої дисплазії, ретинопатії, некротизуючого ентероколіту, ВШК і гіпоксично-ішемічної енцефалопатії перш за все у недоношених дітей [7, 51, 77, 89, 121, 131, 163, 177]. Слід підкреслити, що спонтанна активність процесів пероксидації збільшується зі зменшенням гестаційного віку [1, 88].

Кисневий стрес, який отримують всі діти у перші хвилини після народження, особливості незрілої системи антиоксидантного захисту, висока частота гіпоксично-ішемічних інсультів, а також потреба використання високих концентрацій кисню під час проведення реанімації та подальшого лікування дихальних розладів дозволяють віднести передчасно народжених дітей до однієї з найвищих груп ризику за розвитком вільнорадикальних пошкоджень [1, 20, 21].

Встановлена вірогідна кореляція між активацією процесів ВРО та тяжкістю легеневих захворювань у доношених новонароджених [110, 154]. Доведена кореляція між активацією процесів пероксидації та результатами виходжування недоношених новонароджених з ДММТ [168]. Отримана вірогідна кореляція між рівнем малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові та сечі недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді та віддаленими ускладненнями з боку дихальної системи, а також ураженням органу зору [180].

У одному з досліджень отримані низькі рівні МДА і дієнових кон'югат, підвищені показники кислотної фракції нуклеїнових кислот у дітей з ДММТ і НММТ при народженні, у яких розвинувся РДС. На думку автора, такі метаболічні порушення вказують на глибокі деструктивні зміни на клітинному рівні, що зумовлюють розвиток, тяжкість перебігу та несприятливі наслідки при РДС [11].

За даними Д. А. Добрянського (2003), у недоношених новонароджених з тяжкою легеневою патологією спостерігався вірогідно низький рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в перші дні життя. Вивчення динаміки рівнів МДА, гідроперекисів ліпідів, рівня каталази, супероксиддисмутази і сечової кислоти дозволяє прийти до висновку, що одним з можливих механізмів реалізації активації ПОЛ у недоношених дітей з порушеннями функцій легенів є індукція ліпідної пероксидації сурфактанту плазмою крові, яка потрапляє у порожнину альвеол. Дефіцит антиоксидантного захисту на

фоні активації ПОЛ є однією з важливих причин тяжкості легеневого пошкодження [19].

1.2 Сучасні методи профілактики та терапії респіраторного дистрес-синдрому із застосуванням екзогенного сурфактанту

Сучасна стратегія профілактики РДС у недоношених новонароджених в антенатальному періоді включає профілактику загрози передчасних пологів, транспортування вагітної в спеціалізовані центри III рівня надання медичної допомоги, короткочасне призначення токолітиків перед профілактичним введенням глюкокортикоїдів, призначення антибіотиків при передчасному розриві плодових оболонок [27, 63, 65, 70, 78, 91, 93, 96, 128].

На думку Е. Е. Шунько (2005), для проведення адресної профілактики РДС необхідно виділяти вагітних групи ризику. Вагітні з групи ризику виникнення РДС у дітей – з терміном гестації менше 34 тижнів, внутришньоматковою гіпоксією плоду, цукровим або гестаційним діабетом, кровотечею у III триместрі вагітності, з РДС у попередніх дітей, чоловіча стать плода – мають бути своєчасно госпіталізовані в пологові будинки для проведення пренатальної діагностики та антенатальної профілактики РДС у новонародженого [94]. Важливою умовою є інформованість про це вагітної жінки [25, 94].

За даними деяких авторів, при виникненні передчасних пологів, у тому числі і при відходженні навколоплідних вод, в терміні менше 34 тижнів гестації акушери повинні зробити спробу «затримки» пологової діяльності шляхом вживання бета-адреноміметиків, спазмолітиків та сульфату магнію. Таке втручання не буде протипоказанням до профілактичного призначення кортикостероїдів [17, 51].

Доведено, що найбільш ефективним та безпечним методом антенатальної фармакологічної стимуляції дозрівання легенів плоду є призначення кортикостероїдів [50, 60, 72]. Ефективність та безпечність

призначення стероїдів визначається клінічними показаннями до їх призначення, вибором певних гормональних препаратів, використанням достатньої дози препарату, кратності та шляхів введення, тривалістю та числом профілактичних курсів [17, 72, 88].

Згідно з іншими рекомендаціями, антенатальна профілактика РДС проводиться у випадку передчасних пологів в терміні гестації 24-34 тижні шляхом внутришньом'язового введення вагітним жінкам дексаметазону по 6 мг або бетаметазону по 12 мг кожні 12 годин. Курс гормонопрофілактики складає 24 мг одного з препаратів [2, 18, 94, 148, 202]. На думку С. Hermansen та співавт. (2007), інші дози, шляхи їх введення або інші кортикостероїди не слід призначати до тих пір, доки їх клінічна ефективність не буде доведена у дослідженнях [138].

В сучасній перинатології загальноприйнятим вважається проведення одного курсу антенатальної профілактики. Згідно дослідження I. Davis та співавт. (2002) повторні курси дексаметазону підвищують ризик розвитку перивентрикулярної лейкомаляції та тяжких нервово-психічних порушень у дітей [118]. За даними С. А. Crowther та співавт. (2007), а також деяких інших дослідників повторне призначення кортикостероїдів може супроводжуватися порушенням обміну вуглеводів, ураженням кісткової системи, посиленням артеріальної гіпертензії, підвищеним ризиком розвитку набряку легенів та сепсису у матері, а у новонародженого – високим ризиком транзиторної гіпертрофічної кардіоміопатії, затримкою внутрішньоутробного росту та розвитку [17, 47, 116].

За даними літератури, для антенатальної профілактики захворювання переважно призначають бетаметазон, який швидше, ніж дексаметазон стимулює «дозрівання» легенів плоду [19 – 21, 67, 129]. Крім того, використання бетаметазону знижує частоту крововиливів у бічні шлуночки мозку та перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) у недоношених дітей з терміном гестації більше 28 тижнів, а отже, знижує перинатальну захворюваність та смертність [159, 201]. Але за даними С. А. Crowther та

співавт. (2007), у дітей з гестаційним віком до 28 тижнів спостерігалася менша частота не лише ВШК, але й НЕК, ВАП, БЛД та краща клінічна відповідь на лікування сурфактантом [116]. Необхідно враховувати, що проведення курсу антенатальної гормонопрофілактики знижує тривалість та вартість виходжування глибоконедоношених новонароджених. При катамнестичному спостереженні встановлено, що гормонопрофілактика не збільшує частоту інфекційних захворювань, не впливає на рост легенів, не викликає порушення функцій надниркових залоз, зору та слуху, не впливає на подальший фізичний та психомоторний розвиток дітей [50, 60, 88, 177].

Відомі протипоказання до проведення гормонопрофілактики РДС у вагітних: виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, недостатність кровообігу III ступеню, ендокардит, нефрит, активна форма туберкульозу, тяжкий цукровий діабет, остеопороз, тяжкі нефропатії. За даними Z. Zhang і співавт. (2010), у таких випадках для профілактики РДС можна використовувати амброксол, але в терміні гестації не менше 32 тижнів. Слід підкреслити, що курс амброксолу складає 5 днів, у порівнянні з 48 годинами для стероїдів [208].

В експерименті доведено, що на внутрішньоутробний розвиток легенів впливають не лише кортикостероїди, але й гормони щитоподібної залози, які прискорюють дозрівання легеневого сурфактанту та володіють синергізмом дії при призначенні стероїдів [88]. Проте, в одному з досліджень виявлений високий ризик розвитку РДС та висока частота ШВЛ у групі дітей, матері яких отримували кортикостероїди та тиреотропінрилізінг-гормон, що підвищує рівні тиреотропного гормону та трийодтироніну у плода. В іншому дослідженні в катамнезі у дітей, матері яких отримували тиреотропінрилізінг-гормон, спостерігався підвищений ризик затримки подальшого розвитку і порушення сенсорних функцій. У зв'язку з цими обставинами в даний час не рекомендується призначення гормонів щитоподібної залози з метою стимуляції дозрівання легенів [116, 158].

Таким чином, загальноприйнятим стандартом антенатальної профілактики в сучасній перинатології є призначення одного курсу глюкокортикоїдів – дексаметазону або бетаметазону, при цьому бетаметазон розглядають як більш ефективний та безпечний препарат.

В інтранатальному періоді профілактика РДС також включає адекватне ведення передчасних пологів та надання первинної реанімаційної та післяреанімаційної допомоги новонародженим з урахуванням гестаційного віку. Багаточисельними дослідженнями доведено, що суворе дотримання вимог «теплого ланцюжка» та створення оптимального температурного режиму в пологовому залі (27 – 28°C) сприяє збереженню та ендogenous виробленню легеневого сурфактанту [68, 69, 80, 81, 113, 129]. На особливу увагу заслуговує практика забезпечення достатнього теплового режиму у недоношених дітей з терміном гестації менше 28 тижнів та масою менше 1000 г [66].

Згідно даним літератури, при первинній реанімації недоношених новонароджених під час проведення ШВЛ початковий тиск не повинен перевищувати 20 – 25 см вод. ст., а додаткове використання позитивного тиску в кінці видиху у цього контингенту дітей може бути корисним [17, 56]. На думку Є. Є. Шунько та співавт. (2005), дихальний об'єм при вентиляції легень не повинен перевищувати 4 – 6 мл/кг, а тиск повинен забезпечувати адекватні екскурсії грудної клітки [96]. Бажання швидко «отримати» рожеву дитину та задовільні екскурсії грудної клітки у новонароджених з дефіцитом сурфактанту та різко зниженим дихальним об'ємом часто призводить до розвитку пневмотораксу [88, 180].

Відомо, що у якості стартового методу респіраторної підтримки у дітей з ДММТ та НММТ використовують метод спонтанного дихання під постійним позитивним тиском на видиху (СДППТ або nCPAP – nasal Continuous Positive Airway Pressure). Використовують величину позитивного тиску на видиху +4 - +6 см вод. ст. [46, 50, 58, 119, 122, 156, 189]. Допускається підвищення тиску до +8 - +10 мм рт. ст. При цьому підкреслюється, що постійний

позитивний тиск в дихальних шляхах новонароджених не можна створювати через ендотрахеальну трубку, оскільки при цьому збільшується робота дихання дитини і погіршується кінцевий результат лікування [17, 51, 67, 162]. За даними Н. Н. Володина (2007), раннє (відразу після народження) використання назального СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) у пологовому залі знижує частоту розвитку БЛД, а також зменшує потребу в подальшій ШВЛ та проведенні замісної сурфактантної терапії [50].

За даним літератури, у недоношених з НММТ при проведенні ШВЛ прийнята стратегія «мінімальної» вентиляції, при якій використовується низький дихальний об'єм (4 - 6 мл/кг), адекватний «розправляючий» тиск на видиху (+4 +6 см вод. ст.), фізіологічна частота дихальних циклів респіратору (65-75/хв), швидкість потоку (3-5 л/хв.) [4, 50, 72, 96, 106, 115, 120, 133, 154, 162]. Така стратегія вентиляції дозволяє підтримувати pO_2 в межах 45-50 мм рт. ст., рН більш 7,25, pCO_2 45-50 мм рт. ст. і SpO_2 – 88-92% [67, 152, 153].

Ю. С. Александрович та К. В. Пшеніснов (2010) у якості критерія ефективності кисневої терапії і оцінки кисневого статусу пацієнта рекомендують використовувати рівень лактату в артеріальній крові, який в нормі відповідає 0,5 – 1,6 ммоль/л. Збільшення концентрації лактату свідчить про прогресуючу гіпоксемію або недостатність кровообігу у дітей [2].

В сучасній перинатології з метою профілактики та лікування РДС використовують ендотрахеальне введення сурфактанту [4, 13, 50, 54, 67, 184, 186, 196]. За даними аналізу, наведеного R Ramanathan та співав. (2007, 2010), використання сурфактантзамісної терапії у недоношених дітей знижує частоту пневмотораксу, інтерстиціальної емфіземи легенів (ІЕЛ), ранньої неонатальної і загальної неонатальної смертності та зменшує тяжкість перебігу РДС [155, 172]. Порівняльна характеристика основних препаратів сурфактанту, які є на світовому ринку наведена в оглядах J. Wells (2009) та A. William (2008). Синтетичними сурфактантами є препарати Exosurf (Colfosceril Palmitate), Pneumactant (ALEC), Surfaxin (Lucinactant, KL4-surfactant), Venticute (rSP-C surfactant) [203, 205]. Окрім основного

фосфоліпиду – діпальмітоїлфосфатидилхоліна (ДПФХ) – один з синтетичних сурфактантів (Venticute) включає рекомбінантний сурфактантний протеїн – С (SP-C), а до складу іншого (Surfaxin) – входить рекомбінантний синтетичний пептид (KL4), який володіє властивостями сурфактантного протеїну В (SP-B). Згідно з висновком J. Perez-Gil (2008) SP-C у меншій мірі модулює активність діпальмітоїлфосфатидилхоліна, а SP-B значно знижує жорсткість структури діпальмітоїлфосфатидилхоліна, забезпечуючи низький рівень поверхневого натягу на межі фаз повітря – рідина [164]. На думку P. Ballard та співавт. (2003), Surfaxin є препаратом вибору серед синтетичних сурфактантів [193].

Препаратами натурального сурфактанту є Survanta (Beractant), Infasurf (Calfactant), Surfacten (Surfactant-TA), BLES (Bovine Lipid Extract Surfactant), Alveofact (SF – RI 1), Сурфактант BL, Curosurf (Poractant alfa). Першим вітчизняним натуральним препаратом сурфактанту був Сукрим (Sucrim). Останніми роками українські неонатологи використовують вітчизняний натуральний сурфактант Неосурф (Neosurf) [11, 13, 74, 79, 82, 94, 166, 173, 181].

У дослідженнях F. Моуа та співавт. (2005) і S. Sinha та співавт. (2005) вивчена порівняльна ефективність профілактичного призначення природних та штучних сурфактантів [101, 103, 127]. За даними авторів використання синтетичного препарату Lucinactant (Surfaxin) за клінічними результатами не відрізнялося від таких при застосуванні не лише Exosurf, але й Survanta і Curosurf, тобто натуральних. Проте, у звіті Комітету з питань плода і новонародженого (COFN, США, 2008) та в дослідженні T. Curstedt (2006), підтверджена більш висока ефективність натуральних сурфактантів у порівнянні з синтетичними. При цьому рекомендовано провести додаткові дослідження щодо метаболізму Licinatant [117].

За даними більшості авторів, при використанні натуральних сурфактантів спостерігаються нижчі показники неонатальної смерності та частоти пневмотораксу, краща динаміка параметрів ШВЛ і FiO₂, що

пов'язане з більш швидким початком дії натуральних сурфактантів [82, 101, 103, 114]. У деяких дослідженнях не виявлено достовірної різниці в частоті ВШК, БЛД, сепсису та ВАП [117, 126].

Натуральні сурфактанти, що отримують з легенів биків та свиней, містять різну концентрацію фосфоліпідів, долю діпальмітоїлфосфатидилхоліна у фосфоліпідах, вміст SP-B і SP-C в 1 дозі препарату. Слід підкреслити, що найбільша концентрація фосфоліпідів (80 мг/мл), велика частка діпальмітоїлфосфатидилхоліна (70%), висока концентрація SP-B (750 мкг/мл) і найвища концентрація SP-C (1750 мкг/мл) з усіх натуральних сурфактантів міститься в Poractant alfa (куросурф) [55, 56, 130, 184, 186, 195].

В. Bloom та співавт. (2005) вивчили порівняльну ефективність використання натуральних сурфактантів берактанта і кальфактанта в профілактиці та лікуванні РДС у недоношених новонароджених. За даними авторів, частота БЛД та показники смерності серед дітей у групах порівняння виявилися однаковими. Проте, при використанні кальфактанта вдавалося швидше знижувати FiO_2 у дихальній суміші та середній тиск у дихальних шляхах в перші 3 доби життя [107].

Порівняльна ефективність використання берактанта та порактанта альфа при лікуванні РДС вивчена R. Ramanathan (2005, 2006) та іншими зарубіжними авторами. За даними дослідників, використання порактанта альфа сприяло більш швидкому скороченню термінів кисневої терапії, підвищенню пікового інспіраторного тиску та середнього тиску в дихальних шляхах в першу добу життя у порівнянні з лікуванням берактантом [144, 150, 159, 171, 175, 176, 188].

I. Kalkan та співавт. (2007) спостерігали при терапії РДС натуральними сурфактантами не лише скорочення термінів перебування на ШВЛ, скорочення термінів кисневої терапії, але й скорочення кількості додаткових доз порактанта альфа у порівнянні з іншими натуральними сурфактантами [192]. R. Ramanathan та співавт. (2004, 2006) спостерігали у групі терапії

порактантом альфа нижчі показники загальної смертності та смертності серед недоношених новонароджених з терміном гестації менше 34 тижнів у порівнянні з групами, де використовувалися два інших препарати – берактант та кальфактант [174, 175]. У дослідженнях К. Sekar та співавт. (2007) профілактичне введення порактанту альфа знижувало частоту ВШК [179].

З метою профілактики РДС сурфактант вводять у перші 15-30 хвилин життя. Більшість дослідників вважають, що профілактичне введення сурфактанту можливе лише після стандартної реанімації, стабілізації стану дитини та визначення положення ендотрахеальної трубки [72, 194, 195]. А. Kribs та співавт. (2008) при вивченні порівняльної ефективності введення сурфактанту відразу після інтубації (до першого вдиху) та після первинної реанімації у пологовому залі довів, що обидва введення однаково ефективні [126].

На думку М. Rojas (2009), з метою профілактики сурфактант повинен застосовуватися в терміні гестації до 30 тижнів, на думку J. Kattwinkel (2008) – на 29 тижні, а D. Sweet та співавт. (2009) – не раніше 28 тижня [194, 198, 200]. У провідних перинатальних центрах Росії введення сурфактанту у пологовому залі здійснюють лише дітям з клінічно вираженими ознаками РДС [50]. В Україні з метою профілактики сурфактант вводять всім недоношеним новонародженим з терміном гестації менше 28 тижнів і дітям з гестаційним віком 28-30 тижнів у випадках, якщо мати дитини не отримала курс гормонопрофілактики [67].

У дослідженні G. Bevilacqua (2003) проведено порівняння профілактичного і раннього введення (16 – 180 хвилин життя) сурфактанту недоношеним новонародженим. У групі профілактичного введення сурфактанту спостерігався сприятливіший перебіг РДС, нижчі параметри ШВЛ, нижча частота ІЕЛ, БЛД і ПВЛ, тоді як показник загальної смертності та частота інших ускладнень у випадках раннього введення сурфактанту достовірно між групами не відрізнялася [105].

Раннє призначення сурфактанту у порівнянні з відстроченим (перші 8 – 24 години) знижує ризик розвитку пневмотораксу, ІЕЛ та ризик смерті у недоношених новонароджених [4, 72, 110, 135, 161]. На думку А. Jobe та співавт. (2006), ні екстремально раннє (до першого вдиху), ні пізнє введення сурфактанту не є оптимальним, а введення після 24 годин не обґрунтовано, у зв'язку з зростанням синтезу ендogenous сурфактанту [144].

Дослідники скандинавських країн використовують методику профілактики РДС INSURE (Intubation-surfactant-rapid-extubation), згідно якої дитину інтубують для введення сурфактанту, проводять короткочасну механічну вентиляцію легенів з подальшим переведенням недоношеного новонародженого на СДППД. За даними цих дослідників, профілактичне введення екзогенного сурфактанту всім дітям з НММТ не доцільно [50].

У перинатальній практиці з метою лікування РДС першу дозу сурфактанта вводять як найскоріше дітям з клінічними та рентгенологічними ознаками захворювання. Другу та третю дозу препарату призначають, якщо дитина потребує концентрації кисню більше 40% або знаходиться на ШВЛ, а також у випадках погіршення стану дитини на СРАР-терапії з тиском на вдосі більше за 6 см водн. ст. і відсотком кисню в дихальній суміші більше 50% [67]. Є рекомендації, що повторне введення сурфактанту показано не лише у випадках потреби дитини у високій концентрації кисню у газовій суміші, але й при середньому тиску в дихальних шляхах більше 7 см вод. ст. Подібна тактика, на думку авторів, дозволить знизити кількість доз сурфактанту без зменшення його ефективності [2, 135, 144].

Відома низка ускладнень введення екзогенних сурфактантів. Можуть бути алергічні реакції та легенева кровотеча. На думку більшості авторів, швидка зміна легеневої розтяжності після введення сурфактанту на фоні відкритої артеріальної протоки може призвести не тільки до механічного пошкодження легенів та пневмотораксу, але і до різкої зміни кровообігу, що може викликати легеневу кровотечу і ВШК [40, 49, 60, 102, 132, 137, 140]. Іншим ускладненням сурфактантної терапії є ретинопатія недоношених, як

результат швидкого збільшення оксигенації крові [7, 45, 137, 143, 167]. При одномоментному введенні великих об'ємів деяких препаратів сурфактанту описані пневмоторакс, гіпоксемія, гіпокапнія, що вимагають зміни параметрів ШВЛ [65, 74, 158, 178, 187]. Більшість дослідників погоджуються на думці, що ендотрахеальне введення сурфактанту вимагає високої кваліфікації персоналу, моніторингу основних параметрів центральної гемодинаміки та оксигенації крові [23, 43, 57, 83, 118, 134, 146].

В перинатології ведуться пошуки лікарських препаратів метаболічної дії, що підвищують ефективність профілактики та лікування РДС. У декількох рандомізованих дослідженнях показано, що призначення інозитулу в комплексі терапії РДС вірогідно знижує тяжкість перебігу захворювання, ризик смерті, розвиток БЛД і тяжкої ретинопатії у недоношених дітей [47, 75, 139]. Інозитол є попередником різних фосфоліпідів клітинних мембран і посилює викликане кортикостероїдами прискорення утворення легеневого сурфактанту. Дослідження щодо вивчення ефективності інозитулу у новонароджених продовжуються [38].

Є повідомлення, що поєднане призначення рібоксину і інозитулу збільшує синтез сурфактанту, знижує тяжкість РДС, частоту розвитку БЛД [47].

Виходячи з низького рівня тиреоїдних гормонів у глибоконедоношених дітей з РДС, деякими авторами було проведено спробу використання тиреоїдних гормонів. Проте, рандомізовані плацебоконтрольовані дослідження, що доводять ефективність призначення тиреоїдних гормонів при РДС, не проводилися [47].

У дослідженні Д. А. Добрянського (2001) продемонстрований позитивний клінічний ефект ацетилцистеїну в лікуванні РДС у недоношених новонароджених [123], тоді як рандомізовані плацебоконтрольовані дослідження по використанню даного препарату відсутні.

Г. К. Suresh та співавт. (2001) довели, що призначення супероксиддисмутази внутрішньом'язово недоношеним дітям сприяє

скороченню термінів використання СДППД та більш швидкій динаміці рентгенологічних даних, а також низькій респіраторній захворюваності після виписки із стаціонару [191]. Проте, отримані результати не дозволяють зробити остаточний висновок щодо раціональності використання супероксиддисмутази у профілактиці та лікуванні РДС.

За даними деяких дослідників, призначення новонародженим з дихальними розладами вітаміну А (ретинолу ацетат), що володіє антиоксидантною дією, може прискорювати відновні процеси в легенях, знижувати чутливість до інфекції та сприяти альвеоляризації незрілих легенів [8, 12]. На думку інших авторів, використання вітаміну А достовірно знижує ризик розвитку кисневозалежності, БЛД, некротизуючого ентероколіту [67].

За даними J. Warren (2009) спроба використання антиоксидантів, цистеїну, алопуринолу, амброксолу та мікроелемента селену, обґрунтованих теоретично в лікуванні РДС, виявилася не ефективною [202]. За даними деяких вітчизняних та зарубіжних авторів, застосування амброксолу (лазолвану) в дозі 30 мг/кг/добу у недоношених новонароджених скорочувало терміни перебування на ШВЛ, терміни «жорстких режимів» вентиляції, знижувало тяжкість РДС та частоту його ускладнень [28, 30, 202].

До метаболічно активних препаратів відноситься карнітина хлорид, діючою речовиною якого є лівокарнітин (L-карнітин) – природна вітаміноподібна речовина. При виходжуванні недоношених новонароджених та дітей із ЗВУР поєднане використання карнітина хлориду і α -токоферола ацетату сприяло нормалізації функціонування антиоксидантної системи, знижувало інтенсивність ВРО, мало позитивний вплив на динаміку білкового обміну і імунітету [10]. При РДС в умовах диференційного використання антиоксидантних і мембранотропних препаратів – карнітина хлориду, α -токоферола ацетату та унітіолу – в комплексі лікування недоношених дітей спостерігалось скорочення термінів клінічних проявів захворювання, нормалізація процесів ВРО ліпідів та зниження летальності від РДС [3].

Багатьма дослідженнями доведена ефективність використання карнітина хлориду при артеріальній гіпотензії, після перенесеної асфіксії та пологової травми, у випадку постгіпоксичної ішемії міокарду, при повному парентеральному живленні, гіпербілірубінеміях доношених і недоношених новонароджених [12, 36, 41, 61, 86, 147, 182].

На фармакологічному ринку останніми роками з'явився метаболічно активний препарат Елькар (міжнародна назва Levocarnitine, L-carnitine). І. В. Маркова (1993) та Н. П. Шабалов (2000) підкреслюють, що саме L-карнітин має метаболічну дію, тоді як D-карнітин пригнічує метаболічні процеси [47].

Лівокарнітин, поряд з метаболічною, має анаболічну та антигіпоксичну дію. L-карнітин є головним кофактором і регулятором метаболізму довголанцюгових жирних кислот. Сприяючи проникненню через мембрани мітохондрій та розщепленню жирних кислот з утворенням ацетил-КоА, який необхідний для процесів гліюконеогенезу, окислювального фосфорилування і утворення АТФ, L-карнітин включає жирнокислотний метаболічний шунт, активність якого не лімітована киснем і, отже, допомагає організму використовувати жири як джерело енергії. Лівокарнітин нормалізує білковий та вуглеводний обміни, відновлює лужний резерв крові, в умовах гіпоксії виводить токсичні метаболіти жирних кислот з мітохондрій і перемикає метаболізм клітин на окислення гліюкози, чинить тим самим антигіпоксичну дію [39, 42, 47, 52, 108].

Таким чином, узагальнюючи дані літератури про сучасні погляди на проблему РДС у недоношених новонароджених, необхідно підкреслити, що РДС є поширеною патологією серед дітей з ММТ, ДММТ та НММТ, що грає провідну роль у структурі захворюваності та смертності новонароджених. Неприятливими факторами, що підвищують ризик захворювання, є чоловіча стать, приналежність до європеоїдної раси, кесаревий розтин за відсутності пологової діяльності, цукровий або гестаційний діабет у матері, багатоплідна вагітність, другий плід з двійні, гіпотермія, поліцитемія, гіповолемія,

гіпоксемія, тяжкий метаболічний ацидоз, інфекції перинатального періоду та деякі інші фактори.

Серед патогенетичних механізмів розвитку РДС, найбільш важливе значення мають первинний дефіцит сурфактанту, що виникає унаслідок структурно-функціональної незрілості легенів та метаболічних порушень, провідними з яких є зміни КОС, активація анаеробного гліколізу і інтенсифікація ВРО ліпідів.

Серед великого об'єму інформації про сучасні погляди на етіологію та патогенез РДС ми не знайшли даних про кількісну оцінку факторів ризику. Інформація про стан анаеробного гліколізу, антиоксидантної системи та ВРО ліпідів при РДС висвітлена недостатньо. У літературі обговорюються суперечливі дані про стан ВРО ліпідів у недоношених дітей з РДС. Відсутні дані про особливості КОС, анаеробного гліколізу і ВРО ліпідів у дітей з врахуванням маси тіла при народженні, про швидкість нормалізації цих показників з урахування тяжкості перебігу РДС.

В сучасній перинатології розроблені методи анте- і інтранатальної профілактики РДС. Після народження стратегія профілактики і лікування РДС включає перш за все сурфактантзамісну терапію натуральними сурфактантами, до складу яких входять окрім есенціальних фосфоліпідів сурфактантні протеїни В та С. На думку більшості дослідників, найбільш ефективним та безпечним препаратом є порактант альфа (куросурф). Проте застосування екзогенних сурфактантів не забезпечує 10% ефективність профілактики та лікування РДС, а також поєднане з ризиком низки ускладнень, не виключає подальшої потреби новонароджених у кисневій терапії та респіраторній підтримці.

З метою підвищення ефективності профілактики і лікування РДС у недоношених новонароджених інтенсивно вивчається використання метаболічно активних препаратів – інозитулу, антиоксидантів, мікроелементів, рібоксина, вітамінів та вітаміноподібних речовин, але жоден з них не став загальнорекомендованим.

У літературі є дані про використання в неонатологічній практиці, у тому числі при РДС, препарату карнітина хлорид, діючою речовиною якого є L-карнітин. Останніми роками на фармакологічному ринку України з'явився препарат метаболічної дії – елькар, основу якого складає лівокарнітин.

Поєднане використання натуральних сурфактантів, зокрема порактанту альфа, з замісною метою та метаболічно активних препаратів, які нормалізують не лише білковий та вуглеводний, але і ліпідний обмін, стимулюють клітинний енергообмін, поновлюють лужний резерв крові, мають антигіпоксичну та анаболічну дію, зокрема лівокарнітину, може виявитися перспективним для профілактики та лікування РДС у недоношених новонароджених, які народилися з НММТ, ДММТ та ММТ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених дітей

При виконанні дисертаційної роботи було обстежено 159 недоношених новонароджених, які були зараховані у дослідження випадковим способом – рандомізацією. Для вирішення поставлених задач на першому етапі дослідження ретроспективно було вивчено епідеміологічні аспекти РДС в Одеському регіоні за період з 2006 по 2010 рр. (рис. 2.1).

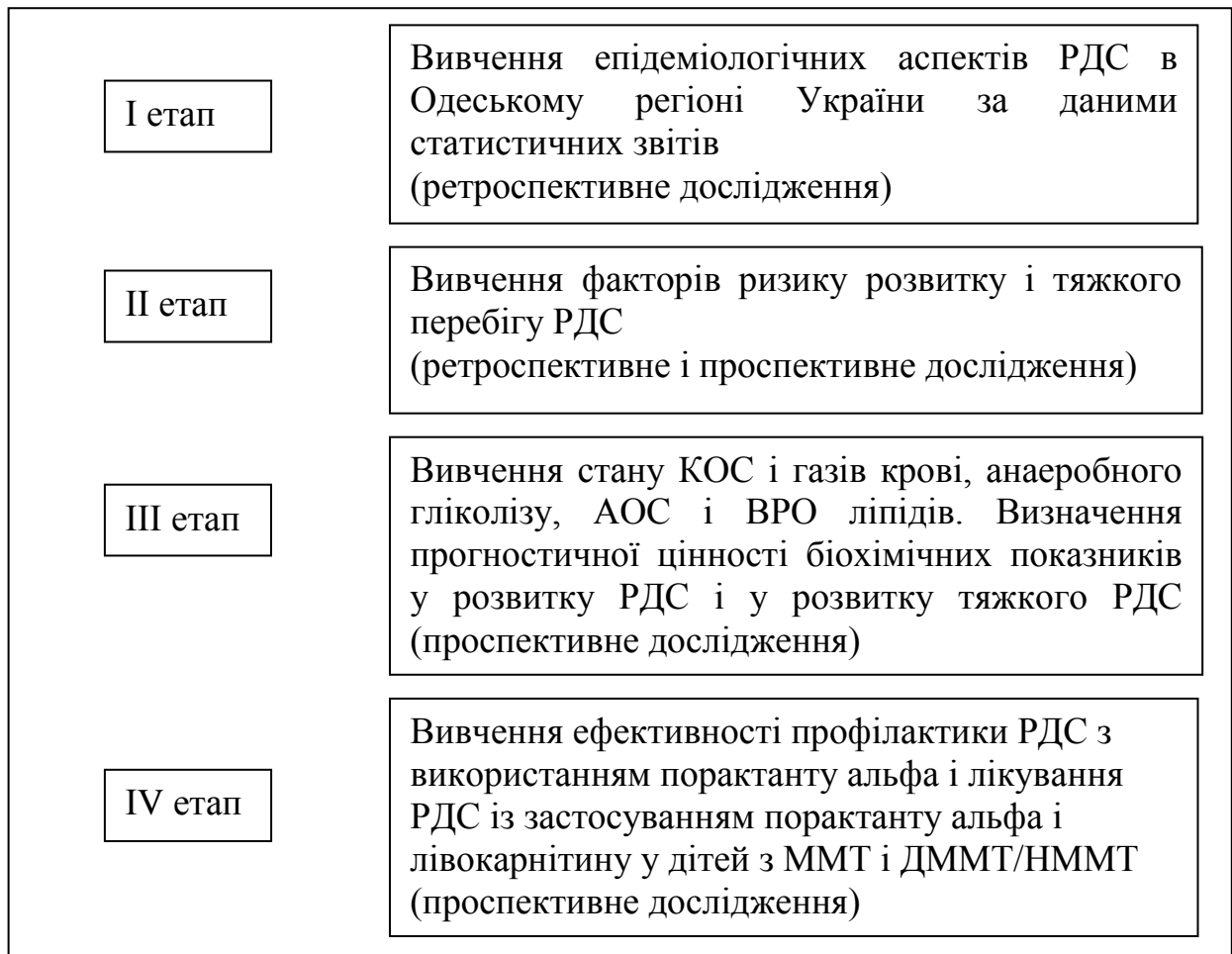


Рис. 2.1 Етапи дослідження

На підставі статистичних звітів і звітів патологоанатомічного бюро відбиралися такі дані: кількість дітей, які народилися живими, кількість дітей, які померли до 1 року, показник неонатальної смертності, показник захворюваності на РДС серед новонароджених і серед недоношених дітей,

кількість померлих від РДС, показник смертності від РДС серед новонароджених.

Для виявлення факторів ризику РДС і факторів ризику тяжкого РДС ретроспективно, а також особливостей перебігу захворювання проспективно проведено порівняння даних хворих на РДС недоношених дітей (основна група) та обстежених дітей без ознак РДС (група порівняння). Вивчалися соціально-біологічні фактори, дані акушерсько-гінекологічного анамнезу, інфекційні захворювання матері під час вагітності, соматична патологія, перебіг даної вагітності і інтранатальні фактори ризику.

Враховуючи різні механізми розвитку РДС у недоношених з різним ступенем гестаційної зрілості окремо вивчалися дані дітей з ММТ (зрілі недоношені) та дітей з ДММН/НММТ (незрілі недоношені).

Критерієм включення дітей в когорту дослідження були такі: маса тіла дітей при народженні – мала, дуже мала і надзвичайно мала, гестаційний вік 34-24 тижні. Дітей виключали з дослідження у випадках вроджених вад розвитку (серця і магістральних судин, легенів, діафрагми і інших внутрішніх органів), раннього сепсису і травматичного ушкодження ЦНС.

Усі обстежені недоношені новонароджені з урахуванням використання двох схем профілактики і лікування РДС були розподілені на групи А і Б (рис. 2.2). Групу А склали недоношені новонароджені, профілактику і лікування яким проводили з використанням порактанту альфа і лівокарнітину. У групу Б увійшли діти, профілактику та лікування РДС яким проводили за загальноприйнятою схемою. За масою тіла і гестаційним віком, наявністю і відсутністю РДС обстежений контингент груп А і Б розподілено додатково на 4 групи кожна, тобто на 8 груп: група А 1.1 – діти з ММТ і РДС та ГВ менше 33 тижні; група А 1.2 – діти з ДММТ/НММТ і РДС та ГВ менше 30 тижнів; група А 2.1 – діти з ММТ без РДС з ГВ менше 33 тижнів; група А 2.2 – діти з ДММТ/НММТ без РДС з ГВ менше 30 тижнів; група Б 1.1 – діти з ММТ і РДС та ГВ менше 30 тижнів; група Б 1.2 – діти з ДММТ/НММТ і РДС та ГВ менше 30 тижнів.

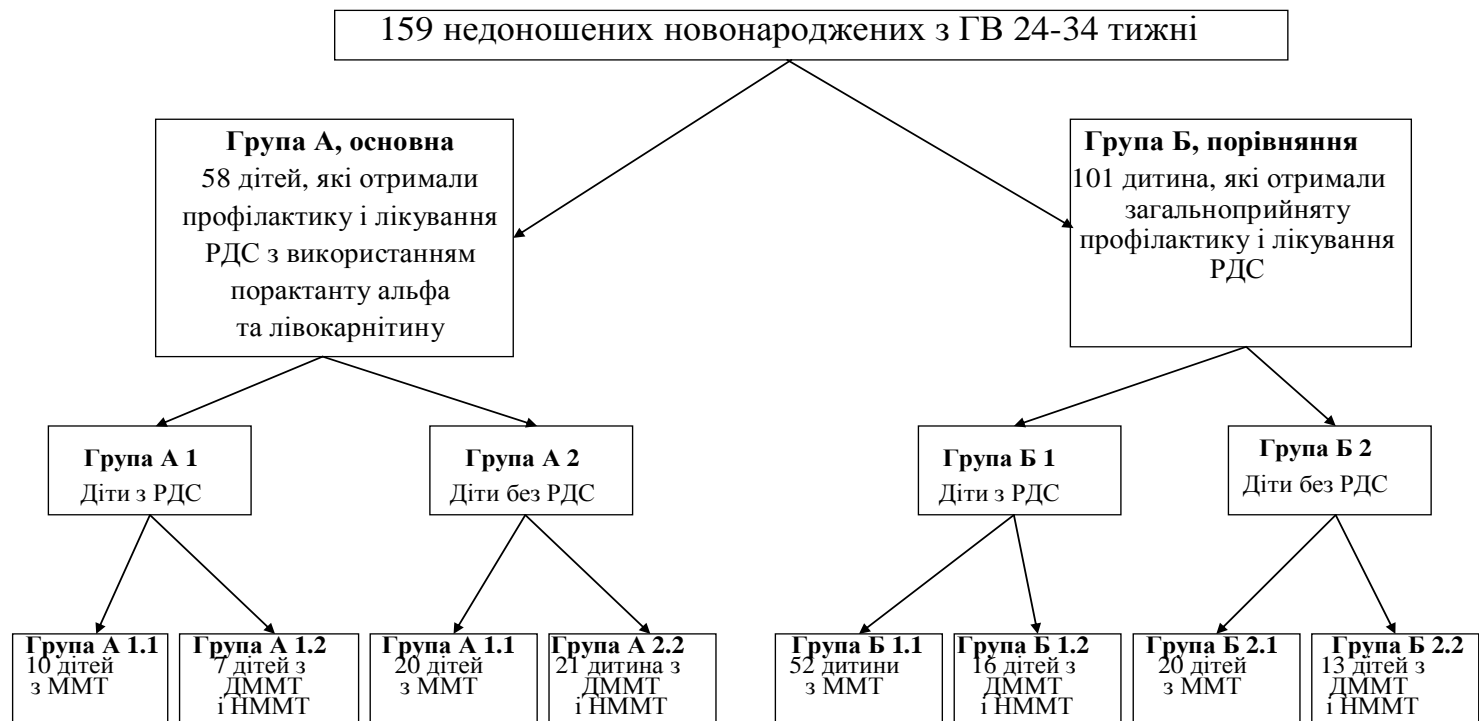


Рис. 2.2 Розподіл дітей по групах дослідження

Група Б 2.1 – діти з ММТ без РДС та ГВ менше 33 тижнів; група Б 2.2 – діти з ДММТ/НММТ без РДС та ГВ менше 30 тижнів. Дітям двох груп – Б 2.1 і Б 2.2 (без РДС) проведена профілактика бетаметазоном або дексаметазоном, що зумовила відсутність РДС у даного контингенту дітей. Розподіл обстежених дітей за статтю наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених недоношених дітей за статтю

Маса тіла	Без РДС		З РДС		Всього
	чоловіча (n)	жіноча (n)	чоловіча (n)	жіноча (n)	
ММТ	19	21	40	22	102
ДММТ/НММТ	17	17	19	4	57
Всього	36	38	59	20	159

Як випливає з таблиці 2.1, розподіл дітей за статтю у групі недоношених новонароджених без РДС як з ММТ, так і з ДММТ/НММТ був приблизно однаковим з незначним переважанням дівчаток. Співвідношення хлопчики/дівчатка склало 1/1,05. Розподіл дітей за статтю у групі недоношених новонароджених з РДС свідчить, що серед дітей з ММТ і серед обстежених з ДММТ/НММТ переважали хлопчики. Співвідношення хлопчики/дівчатка в групі дітей з РДС склало 1/0,67. Вірогідних відмінностей у кількості обстежених між групами порівняння не було ($p > 0,05$).

Клінічне обстеження дітей включало поряд з даними анамнезу, об'єктивне обстеження, загальноклінічні лабораторні та інструментальні дослідження. Уточнення або визначення гестаційного віку недоношених новонароджених здійснювали за шкалою Баллард в першу добу життя. Проводилася центильна оцінка антропометричних показників. Щодня оцінювали соматичний статус та загальний стан дітей. Проводилася оцінка ступеню тяжкості дихальних розладів за шкалою Сільвермана. Ураховувалися такі клінічні ознаки РДС, як ціаноз шкіри, гіпотонія м'язів,

периферійні набряки, здуття живота, олігурія, приглушенність тонів серця, аускультативні зміни в легенях.

Загальноклінічні лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові та визначення кількості тромбоцитів, вивчення часу згортання крові, визначення глюкози, загального білка, білірубіну, активності трансаміназ крові, групи крові та резус-фактора, загального аналізу сечі. Серед інструментальних методів дослідження всім недоношеним дітям проводили нейросонографію, електрокардіографію. Ехокардіографія та оглядова рентгенографія органів черевної порожнини виконувалися за клінічними показаннями. Рентгенографія органів грудної клітки проводилася у випадках тяжких і середньотяжких дихальних розладів. На рентгенограмах органів грудної клітки в залежності від рентгенологічної стадії у всіх дітей з РДС визначалися такі симптоми: при I стадії – помірне зниження пневматизації легенів, визначаються повітряні бронхограми, межі серця чіткі; при II стадії - зниження пневматизації легенів, повітряні бронхограми, межі серця ще розрізняються; при III стадії – виражене зниження пневматизації легенів, повітряні бронхограми, межі серця практично не визначаються; при IV стадії – різке зниження пневматизації легенів, повітряні бронхограми, межі серця не визначаються.

ШВЛ проводили на апаратах SLE 500. Початковий показник частоти вентиляції (ЧВ) складав 30-60 за 1 хвилину. Мінімальний тиск на вдиху (PIP) відповідав 15-20 см водн. ст. За потреби величину тиску поступово збільшували на 1-2 см водн. ст. до максимального тиску відповідно до бажаного показника дихального об'єму (V_t) з урахування маси тіла дитини – 4-6 мл/кг. Позитивний тиск наприкінці видиху (PEEP) створювали 4-5 см водн. ст. і поступово збільшували на 1 см водн. ст. (не більше 7-8 см водн. ст.) до досягнення бажаного ефекту. Тривалість вдиху (T_{in}) найчастіше складала 0,3-0,5 секунд. Величина газового потоку регулювалася у межах 2-3 л/хв до 10 л/хв і була мінімальною для створення бажаного максимального тиску на вдиху і генерації відповідних хвиль тиску або

поток, а також петель об'єм/тиск або об'єм/потік (для дітей з ДММТ він становив 5-8 л/хв). Величина газового потоку забезпечувала бажану хвилинну вентиляцію ($V_t \cdot ЧВ$). Моніторинг стану дитини під час застосування ШВЛ включав безперервну пульсоксиметрію, ЧД, ЧСС, середній АТ, температуру тіла, діурез протягом доби, КОС і газовий склад крові. У випадках, якщо параметри вентиляції не забезпечували адекватний газообмін, згідно з рекомендаціями протоколу МОЗ України №484 проводили корекцію параметрів ШВЛ [67].

Поряд з клінічним та загальними лабораторними обстеженнями використовувалися спеціальні методи дослідження. Стан анаеробного гліколізу вивчали за концентрацією ПВК і МК крові, узяті з периферійної вени. Стан АОС і ВРО ліпідів оцінювали за показниками АОА і МДА крові, узяті з периферійної вени. Для вивчення показників КОС використовували капілярну кров. Кров брали в асептичних умовах в утрішні години, в першу добу та сьому добу життя. Про ступінь оксигенації організму судили також по насиченню гемоглобіну киснем (SaO_2).

На третьому етапі дослідження проспективно вивчалася прогностична цінність показників КОС, анаеробного гліколізу, антиоксидантної системи, вільнорадикального окислення ліпідів і виявлялася група ризику розвитку РДС серед дітей з ММТ і ДММТ/НММТ і розвитку тяжкого РДС.

Четвертий етап дослідження присвячений проспективному вивченню ефективності профілактики РДС з використанням порактанту альфа і лікування РДС із застосуванням порактанту альфа і лівокарнітину.

В групах порівняння були вивчені частота РДС і тяжкість перебігу РДС, терміни перебування дітей на ШВЛ, nCPAP-терапії і кисневої залежності, терміни зникнення глухості тонів серця, здуття живота, олігурії, легеневої гіпертензії, нормалізації аускультативних і рентгенологічних даних, ЧСС, середнього артеріального тиску, а також частота перинатальної патології і ускладнень – внутришньошлуночкових крововиливів, пневмонії, легеневої кровотечі, ретинопатії, БЛД, а також частота летальних наслідків.

Робота виконана на клінічній базі кафедри педіатрії №1 і неонатології Одеського національного медичного університету (завідувач кафедрою – чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., професор Аряєв М.Л.) в пологовому будинку №5 м. Одеси (головний лікар Гордєєв В.С.).

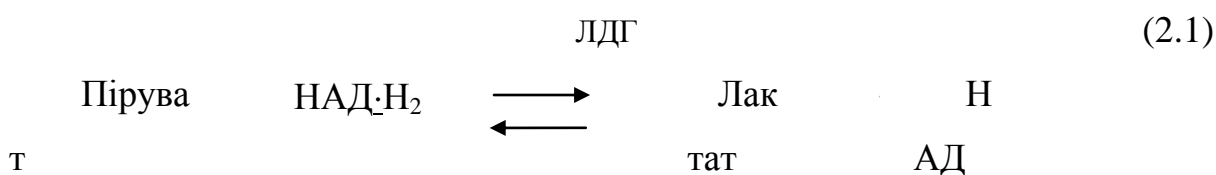
2.2 Методики проведених досліджень та методи статистичної обробки

Досліджувались процеси анаеробного гліколізу, антиоксидантної системи та вільнорадикального окислення ліпідів, КОС крові та сатурація кисню.

Визначення піровиноградної кислоти у плазмі крові

Піровиноградну кислоту в плазмі крові визначали у реакції, що каталізується лактатдегідрогеназою [16].

Принцип методу: Лактатдегідрогеназа відновлює ПВК до молочної кислоти. При цьому відбувається окислення відновленого нікотинамідаденідинуклеотиду.



Рівновага цієї реакції дуже зсунута вліво. При рН = 6,9 перетворення НАД·Н₂ практично відбувається до кінця та є еквімолярним перетворенню пірувату в лактат. Оскільки для відновлення 1 моль ПВК витрачається 1 моль НАД·Н₂, то визначаючи зміну оптичної густини реакційної суміші при довжині хвилі 366 нм, можна оцінити зменшення НАД·Н₂, і концентрацію ПВК.

Методика: 0,5 мл венозної крові додають до 1,0 мл охолодженої до 0°С 0,6 моль/л НСІО₄ у центрифужну пробірку. Через 5 хвилин суміш центрифугують при 3000 об/хв упродовж 10 хв. Далі 0,6 мл безбілкового центрифугату змішують з 0,4 мл 1,1 моль/л К₂НРО₄ і залишають у крижаній бані на 10 хвилин. Осадок центрифугують, підігрівають до температури

+25°C. У кювету послідовно доливають 0,7 мл центрифугату та 0,02 мл НАД·Н₂, вимірюють оптичну густину на спектрофотометрі у кюветі з товщиною верстви 10 мм при довжині хвилі 366 нм (E₁), потім додають 0,02 мл ЛДГ. Отриману рідину перемішують скляною паличкою та через 2 хв знову вимірюють оптичну густину при тій же довжині хвилі (E₂). Концентрацію пірвіноградної кислоти встановлюють за формулою:

$$A = \frac{(E_1 - E_2)}{C}, \quad (2.2)$$

де А – концентрація ПВК у ммоль/л;

E₁ – екстинкція проби до внесення ЛДГ;

E₂ – екстинкція проби після внесення ЛДГ;

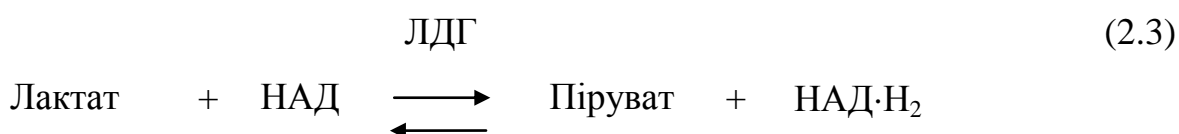
В – коефіцієнт розведення дорівнює 1591;

С – коефіцієнт перерахунку мікромолів на літр у мілімолях на літр дорівнює 1000.

Визначення молочної кислоти у плазмі крові

Визначення молочної кислоти в плазмі крові здійснювали ензимним методом [16].

Принцип методу: Принцип ензимного методу полягає у дегідруванні лактату лактатдегідрогеназою у присутності НАД.



Про вміст молочної кислоти судять за кількістю утвореного НАД·Н₂, визначеного на спектрофотометрі, оскільки реакція проходить стехіометрично, то 1 ммоль НАД при взаємодії з 1 ммоль молочної кислоти призводить до утворення 1 ммоль НАД·Н₂.

Методика: 0,5 мл крові додають до 1,0 мл охолодженої до 0°C 0,6 моль/л НСІО₄ у центрифужну пробірку. Через 5 хвилин суміш центрифугують при 3000 об/хв упродовж 10 хвилин. Потім 0,2 мл

безбілкового центрифугату змішують з 2,0 мл гліцин-гідразинового буферу та приливають 0,03 мл ЛДГ і НАД. Далі проводиться інкубація упродовж години при $t +25^{\circ}\text{C}$. Оптичну густина вимірюють на спектрофотометрі у кюветі з товщиною верстви 10 мм та при довжині хвилі 366 нм. Компенсаційною рідиною є бідистильована вода. Для кожної серії дослідів проводиться контрольна проба у якій рідину, яка досліджується, замінюють на 0,1 мл розчину розведеної HClO_4 . Різниця оптичної густини між дослідженою ($E_{\text{дос}}$) та контрольною ($E_{\text{к}}$) пробамі становить (E).

Кількість молочної кислоти розраховують за формулою:

$$A = \frac{(E_{\text{дос}} - E_{\text{к}}) \cdot B}{C}, \quad (2.4)$$

де A – концентрація МК у ммоль/л;

$E_{\text{дос}}$ – екстинкція дослідів;

$E_{\text{к}}$ – екстинкція контролю;

B – коефіцієнт розведення = 10535;

C – коефіцієнт перерахунку мікромолів на літр у мілімолях на літр дорівнює 1000.

Визначення антиокислювальної активності крові

Антиокислювальна активність крові вивчалась за методом, запропонованим А.П. Левицьким та співавторами [5].

Принцип методу: гальмування антиоксидантами вільнорадикальної реакції виникнення молекулярного йоду з йодистоводневої кислоти:



Зазначена реакція протікає в суміші органічних розчинників та обчислюється спектрофотометрично.

Методика: для визначення АОА необхідно 0,3 мл венозної крові, внести в інкубаційне середовище, яке включає суміш оцтової кислоти з хлороформом, йодистий калій та перекис водню. Скупчення молекулярного

йоду реєстрували на 1-й та 5-й хвилинах спектрофотометром СФ -16 при довжині хвилі 353 нм. АОА визначали в мкекв молекулярного йоду, який утворювався за хвилину в умовах реакції гальмування 1 мл крові (мкекв/хв·мл).

Визначення малонового діальдегіду

Використовували метод Стальної І. Д., Гарішвілі Т. Г. [76], який передбачає визначення рівня МДА із застосуванням тіобарбітурової кислоти. Рівень МДА визначався в еритроцитах, які були одержані з венозної крові.

Принцип методу: у кислому середовищі при високій температурі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворює забарвлений триметиновий комплекс із максимумом поглинання при довжині хвилі 532нм.

Методика: білки крові осаджали 10% трихлороцтовою кислотою, після чого суміш центрифугували при 3000 об/хв. протягом 10 хвилин. Після обробки надосадової рідини 0,8% розчином 2-тіобарбітурової кислоти, 10-хвилинної інкубації в киплячій водянній бані та охолодженні до кімнатної температури, виконували спектрофотометрію зразка на СФ-16 (кювета з довжиною променя 1 см) та порівнювали з контрольною пробою. Молярний коефіцієнт екстинції забарвленого триметинового комплексу приймали таким $- 1,56 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ м}^{-1}$. Рівень МДА визначали в мкмоль/г·гем.

Визначення кислотно-основного стану крові та насичення гемоглобіну киснем

Дослідження КОС проводили на апараті АВС-1 фірми «Radiometr» (Данія) за методом Р. Astrup. Визначали найбільш інформативні показники, які були достатні для оцінки спрямованості порушень КОС: рН крові, рO₂ – парціальна напруга кисню в крові (мм рт. ст.), рСО₂ – парціальна напруга вуглекислого газу в крові (мм рт. ст), ВЕ – відхилення (чи дефіцит) основ або надлишок кислот (ммоль/л). Розрахунок показників проводився за номограмою, яка додавалась до інструкції по експлуатації апарату.

Визначення насичення гемоглобіну киснем – сатурації (SaO_2) – проводили на апараті пульсоксиметр фірми «Siemens». Сатурацію визначали у відсотках (%).

Результати клінічного обстеження недоношених дітей заносилися до спеціальних карт, зручних для подальшого аналізу отриманих даних. Для підрахунку результатів дослідження, статистичної оцінки клінічних і лабораторних даних, аналізу їх взаємозв'язку використовувалася програма STATISTICA 7 [59, 71]. Статистичну обробку кількісних та якісних даних проводили на персональному комп'ютері HP G62 - A35er.

Перевірку нормальності розподілу кількісних даних проводили трьома методами: Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилки і графічним (будуванням «графіків нормального розподілу»). На рис. 2.3 наведено графік розподілу показників pO_2 у першу годину життя у обстежених групи Б 2.1, а на рис. 2.4 – графік розподілу показника МК крові у перший день життя у обстежених групи Б 1.1.

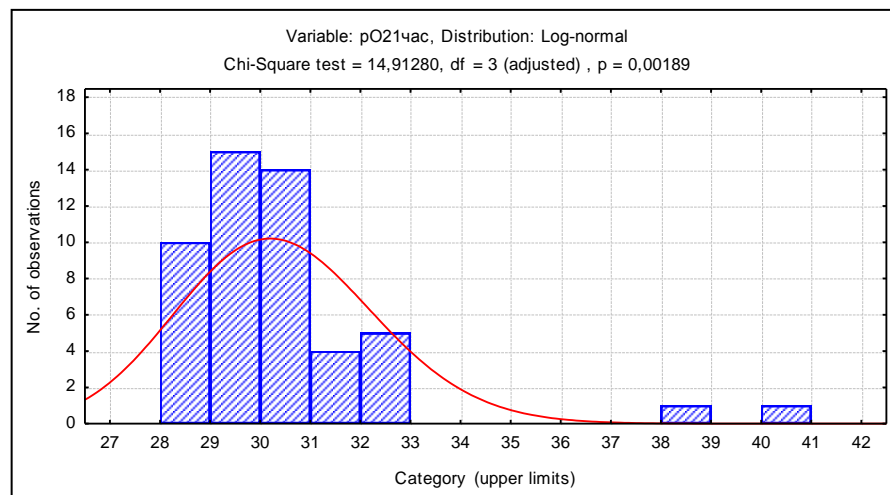


Рис. 2.3 Розподіл показників pO_2 у першу годину життя у групі Б 2.1.

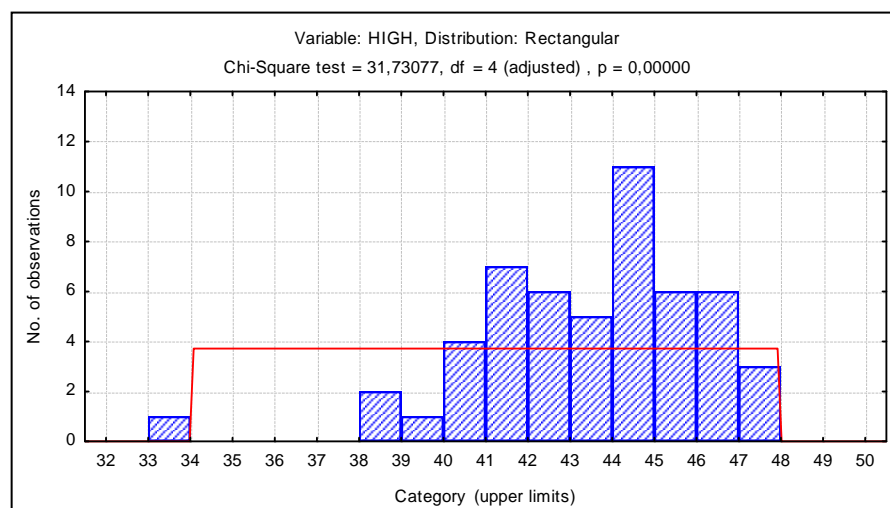


Рис. 2.4 Розподіл показників МК у першу добу життя у групі Б1.1.

Аналогічне графічне відображення спостерігалось для більшості кількісних показників, що свідчило про відсутність нормального розподілу кількісних ознак у групах порівняння, тобто вони не мали нормального розподілу. Тому гіпотезу про імовірність вірогідних відмінностей за однією ознакою між двома незалежними групами перевіряли методом розрахунку критерію χ^2 . При $p < 0,05$ різниця вважалася вірогідною [29].

Виконуючи описову статистику обчислювали середні значення (М) показників та їх 95% довірчі інтервали (ДІ) [29].

Значущість якісних ознак – факторів ризику і клінічних симптомів, розвитку ускладнень РДС оцінювали за результатами метода «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних (Data mining) [9].

З метою порівняння частот клінічних симптомів, несприятливих факторів ризику у дітей з РДС та без РДС, а також для з'ясування ступеня ризику виникнення РДС у недоношених новонароджених за наявності того або іншого чинника проводився моноваріантний аналіз з обчисленням показника відношення шансів (ВШ) та його 95% ДІ. Відношення шансів – це відношення шансу події в одній групі до шансу події в іншій, яке обчислюється за формулою:

$$\text{ВШ} = (A : B) : (C : D) \quad (2.8)$$

При заповненні чотирипільних таблиць 2×2 під літери А та С уводили дані основної групи (да/ні), а під літери В та D – дані групи порівняння. Показник ВШ у даному дослідженні доводив у скільки разів частіше фактор ризику/патологічний стан/показник захворюваності виявлявся в основній групі ніж у групі порівняння. Якщо ВШ більше 1, а також всі значення ДІ

більше 1, то відмінності шансів розвитку події у групах порівняння виявлялися як статистично значущі ($p < 0,05$).

Взаємозв'язок двох кількісних і якісної і кількісної ознак ознак вивчали методом кореляційного аналізу за методом Спірмена (r). За показниками кореляції оцінювали силу взаємозв'язку: до 0,25 - як слабку, 0,25 - 0,75 – як помірну, 0,75 та більше – як сильну [29].

Для вивчення одночасного впливу двох клініко-лабораторних кількісних показників на виникнення РДС використовували факторний аналіз Varimax normalized [29].

Діагностичну цінність тестів оцінювали за допомогою розрахунку низки статистичних показників. В чотиріпільних таблицях 2×2 отримані результати трактувалися як позитивні (А), хибно позитивні (В), хибно негативні (С) та негативні (D). Для усіх статистичних показників також розраховували ДІ [29]. Діагностична чутливість (ДЧ) – імовірність позитивного результату за наявності захворювання; ДЧ обчислюється за формулою :

$$\text{ДЧ} = A : (A + C) \quad (2.9)$$

Діагностична специфічність (ДС) – імовірність негативного результату за відсутності захворювання; ДС обчислюється за формулою:

$$\text{ДС} = D : (B + D) \quad (2.10)$$

Прогностична цінність позитивного результату (ПЦПР) – імовірність наявності захворювання при позитивному результаті тесту; ПЦПР обчислюється за формулою:

$$\text{ПЦПР} = A : (A + B) \quad (2.11)$$

Прогностична цінність негативного результату (ПЦНР) – імовірність відсутності захворювання при негативному результаті тесту; ПЦНР обчислюється за формулою:

$$\text{ПЦНР} = D : (C + D) \quad (2.12)$$

Відношення правдоподібності при позитивному результаті (ВППР) свідчить про те, у скільки разів імовірність позитивного результату тесту

вище у дитини з захворюванням порівняно з дитиною, у якої захворювання відсутнє; ВППР обчислюється за формулою:

$$\text{ВППР} = \text{ДЧ} : (1 - \text{ДС}) \quad (2.13)$$

Відношення правдоподібності при негативному результаті (ВПНР) свідчить, у скільки разів імовірність негативного результату тесту вище у дитини з захворюванням порівняно з дитиною, у якої немає даного захворювання; ВПНР обчислюється за формулою:

$$\text{ВПНР} = (1 - \text{ДС}) : \text{ДЧ} \quad (2.14)$$

За рекомендаціями експертів робочої групи ВООЗ з розробки принципів доказової медицини діагностичні (прогностичні) тести (ознаки) впливають на післятестову імовірність захворювання, що розпізнається: значення ВППР вище 10, а ВПНР нижче 0,1 – істотний вплив; ВППР 5-10, а ВПНР 0,1 – 0,2 – помірний вплив; ВППР 2-5, а ВПНР 0,2-0,5 – незначний вплив; ВППР 1-2, а ВПНР 0,5-1,0 – впливу немає [29, 59, 71].

Ефективність профілактики і лікування РДС за розробленою схемою оцінювали за показниками відносного ризику (RR), зниження відносного ризику (RRR) і числа хворих, що потребують лікування для попередження одного випадку захворювання (NNT) [29].

РОЗДІЛ 3
ФАКТОРИ РИЗИКУ, КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПЕРЕБІГ
РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ У НЕДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ

3.1 Захворюваність на респіраторний дистрес-синдром в Одеському регіоні та прогностичне значення факторів ризику

Епідеміологічні аспекти РДС у недоношених дітей вивчали ретроспективно за даними статистичних звітів і звітів паталогонатомічного бюро.

В Одеському регіоні за період 2006 – 2010 рр. народилося 134423 дитини, серед яких недоношених дітей з ММТ, ДММТ і НММТ виявилось 5627 (4,18%) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Захворюваність та смертність від РДС в Одеському регіоні

Показник	Роки				
	2006	2007	2008	2009	2010
Кількість дітей, які народилися живими (n)	23343	24625	28779	28986	28690
Показник захворюваності на РДС серед новонароджених (‰)	4,71 (110)	4,59 (113)	4,76 (117)	3,52 (102)	3,48 (100)
Показник захворюваності на РДС серед недоношених (‰)	111,0	109,50	98,32	83,60	83,75
Кількість померлих від РДС (n), (% від загальної кількості померлих)	6 (3,72)	9 (4,74)	5 (3,05)	7 (4,29)	7 (4,76)
Показник смертності від РДС серед новонароджених (‰)	0,26	0,36	0,17	0,24	0,24
Показник смертності від РДС серед недоношених дітей (‰)	7,7	8,1	5,8	4,2	4,2
Показник неонатальної смертності, ‰, (кількість померлих)	6,41 (161)	7,10 (190)	5,70 (164)	5,62 (163)	5,12 (147)

Частота РДС серед недоношених новонароджених в Одеській області в 2010 році у порівнянні з 2006 роком виявилася нижчою (ВШ=0,73 95% ДІ 0,55 – 0,98). Показники захворюваності на РДС серед недоношених дітей виявилися вищими у порівнянні з показниками серед усіх новонароджених дітей: в 23,6 рази – у 2006 році, в 23,8 рази – у 2007 році, у 24,2 рази – у 2008 році, у 23,7 в 2009 році і в 24,1 – у 2010 році. Розбіжності показників захворюваності на РДС серед усього контингенту новонароджених і серед недоношених дітей підтверджують положення про те, що РДС виникає переважно у недоношених дітей [4, 17].

Показники смертності від РДС серед новонароджених і питома вага померлих від РДС у 2010 році у порівнянні з 2006 роком залишаються відносно стабільними (ВШ=0,77 95% ДІ 0,22 – 2,64). Такі значення показника смертності від РДС і питома вага померлих від цього захворювання свідчать про те, що РДС займає одне із провідних місць у структурі неонатальної смертності Одеського регіону. Показник смертності від РДС серед недоношених дітей у 2010 році знизився у 1,8 рази у порівнянні з 2006 роком.

У зв'язку з цими обставинами ретроспективно вивчений акушерський анамнез у 68 недоношених дітей з РДС і у 33 недоношених дітей без РДС. Серед 68 дітей з РДС 52 дитини виявилися із ММТ та ГВ менше 33 тижні, а 16 – з ДММТ/НММТ при народженні та ГВ менше 30 тижнів. Без РДС 20 дітей мали ММТ, а 13 – ДММТ/НММТ при народженні. Діти без РДС були умовно здорові або мали легку перинатальну патологію, переважно ЦНС.

У таблицях 3.2 – 3.13 наведено прогностичне значення несприятливих факторів ризику дітей з ММТ (групи Б 1.1 – з РДС, Б 2.1 – без РДС) і з ДММТ/НММТ (групи Б 1.2 – з РДС, Б 2.2 – без РДС).

Серед соціально-біологічних факторів у дітей з РДС (табл. 3.2) відсутність антенатального спостереження спостерігалася у 5,9 рази частіше ($p<0,05$), низький соціально-економічний статус сім'ї – у 5,7 рази частіше ($p<0,05$), ніж у дітей без РДС. Частота зловживання алкоголем, наркотиків і

куріння, а також вік матері старше 30 років не відрізнялися від такої у дітей без РДС.

Таблиця 3.2

Прогностичне значення соціально-біологічних факторів ризику у дітей з ММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.1 (n=52) Ні/так(%)	Група Б 2.1 (n=20) Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
Відсутність антенатального спостереження	21/31 (59,6)	16/4 (20,0)	5,90 (1,54-24,56)*
Зловживання алкоголем і наркотиками	48/4 (7,7)	18/2 (10,0)	0,75 (0,10-6,51)
Вік матері > 30 років	22/30 (46,1)	13/7 (35,0)	1,59 (0,49 - 5,31)
Низький соціально-економічний статус сім'ї	18/34 (65,4)	15/5 (25,0)	5,67 (1,57-21,54)*

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Із несприятливих факторів акушерсько-гінекологічного анамнезу у дітей з РДС (табл. 3.3) лише істміко-цервікальна недостатність виявилася частіше ніж у дітей без РДС ($p < 0,05$). Частота паритету, передчасних пологів в анамнезі, смерть дітей в неонатальному періоді і безпліддя вірогідно не відрізнялася від такої у дітей без РДС.

Таблиця 3.3

Прогностичне значення факторів акушерсько-гінекологічного анамнезу у дітей з ММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.1 (n=52) Ні/так(%)	Група Б 2.1 (n=20) Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
Паритет	50/2 (3,8)	20/0 (0,0)	-
Передчасні пологи	47/5 (9,6)	18/2 (10,0)	0,96 (0,14-7,89)
Смерть в неонатальному періоді	51/1 (1,9)	19/1 (5,0)	0,37 (0,01-14,44)
Істміко-цервікальна недостатність	16/36 (69,2)	18/2 (10,0)	20,25 (3,78-143,67)*
Беспліддя	50/2 (3,8)	17/3 (15,0)	0,22 (0,02-1,80)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

У дітей з ММТ і РДС (табл. 3.4) серед інфекційної патології під час вагітності частота TORCH-інфекції спостерігалася у 5,5 рази частіше. Інші інфекційні захворювання, а також носійство патогенного стафілококу і ВІЛ-позитивний статус матері за частотою не відрізнялися у дітей без РДС.

Таблиця 3.4

Прогностичне значення інфекційної патології під час вагітності у матерів дітей з ММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.1 (n=52) Ні/так(%)	Група Б 2.1 (n=20) Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
TORCH - інфекція	8/44 (84,6)	10/10 (50,0)	5,50 (1,51 - 20,73)*
Бактеріальний вагіноз	41/11 (21,9)	18/2 (10,0)	2,41 (0,43-17,60)
Гестаційний пієлонефрит	48/4 (7,7)	19,1 (5,0)	1,58 (0,15-39,04)
Загострення хронічного пієлонефриту	42/10 (19,2)	20,0 (0,0)	-
Носійство патогенного стафілокока	47/5 (9,6)	19/1 (5,0)	2,02 (0,20-47,95)
ВІЛ-позитивний статус матері	44/8 (15,4)	17/3 (15,0)	0,94 (0,36-2,95)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Соматична патологія матері під час даної вагітності (табл. 3.5) у дітей з ММТ була представлена цукровим і гестаційним діабетом, захворюваннями щитоподібної залози (гіпотиреоїдним і гіпертиреоїдним станами, аутоімунним тиреоїдитом), бронхіальною астмою, гіпертонічною хворобою і хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту – хронічним колітом, ентеритом, холециститом, панкреатитом. Цукровий і гестаційний діабет у матері в групі з РДС виявлявся вірогідно частіше у 25,9 рази ніж у групі дітей без РДС.

Серед факторів перебігу даної вагітності у матерів групи з ММТ і РДС (табл. 3.6) вірогідно частіше спостерігались пізній гестоз вагітних, дистрес плода при вагітності, чоловіча стать плода і відсутність гормонопрофілактики РДС – у 4,5 рази, у 4,5 рази та у 5,7 і 5,7 рази відповідно.

Таблиця 3.5

Прогностичне значення соматичної патології під час даної вагітності у матерів дітей з ММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.1 (n=52) Ні/так(%)	Група Б 2.1 (n=20) Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
Гіпертонічна хвороба	48/4 (7,7)	20,0 (0,0)	-
Хронічні захворювання ШКТ	45/7 (13,5)	13/7 (35,0)	0,29 (0,07-1,14)
Цукровий і гестаційний діабет	22/30 (57,7)	19/1 (5,0)	25,91(3,21-566,60)*
Захворювання щитоподібної залози	42/10 (19,2)	20,0 (0,0)	-
Бронхіальна астма	49/3 (5,8)	19/1 (5,0)	1,16 (0,1-30,50)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 3.6

Прогностичне значення факторів ризику перебігу даної вагітності у матерів дітей з ММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.1 (n=52) Ні/так(%)	Група Б 2.1 n=20 Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
Ранній гестоз	34/18 (34,6)	12/8 (40,0)	0,79 (0,24 - 2,61)
Пізній гестоз	29/23 (44,2)	17/3 (15,0)	4,49 (1,05-22,06)*
Дистрес плода при вагітності	8/44 (84,6)	9/11 (55,0)	4,50 (1,23 - 16,93)*
Загроза переривання вагітності	8/44 (84,6)	6/14 (70,0)	2,36 (0,59 - 9,34)
Відсутність гормонопрофілактики	18/34 (65,4)	15/5 (25,0)	5,67 (1,57 - 21,54)*
Чоловіча стать	18/34 (65,4)	15/5 (25,0)	5,67 (1,57 - 21,54)*

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Із інтранатальних факторів ризику (табл. 3.7) оцінка за шкалою Апгар 6 балів і менше на першій хвилині життя у дітей з ММТ і РДС виявилася у 5,9 рази частіше ($p < 0,05$).

Прогностичне значення інтранатальних факторів ризику у дітей з ММТ
при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.1 (n=52) Ні/так(%)	Група Б 2.1 (n=20) Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
Аномалія розташування плаценти і пуповини	38/14 (26,9)	18/2 (10,0)	3,32 (0,61-23,71)
Ургентний кесаревий розтин	25/27 (51,9)	13/7 (35,0)	2,01 (0,61-6,69)
Безводний період > 12 годин	32/20 (38,5)	5/15 (75,0)	0,21 (0,05-0,74)
Відшарування плаценти	44/8 (15,4)	19/1 (5,0)	3,45 (0,38-80,11)
Оцінка за шкалою Апгар 6 балів і менше	21/31 (59,6)	16/4 (20,0)	5,90 (1,54-24,56)*

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Таким чином, у дітей з ММТі РДС виявилася низка факторів, які можуть впливати на ризик розвитку захворювання: низький соціально-економічний статус сім'ї, істміко-цервікальна недостатність, TORCH-інфекція у матері під час вагітності, цукровий і гестаційний діабет, пізній гестоз, дистрес плода при вагітності, чоловіча стать, відсутність гормонопрофілактики РДС і низька оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя.

У дітей з ДММТ/НММТ серед соціально-біологічних чинників ризику, інфекційної патології під час вагітності, соматичної патології матері і факторів акушерсько-гінекологічного анамнезу (табл. 3.8 – 3.11) вірогідних відмінностей у частоті вивчених факторів між групами з РДС і без РДС виявлено не було.

Таблиця 3.8

Прогностичне значення соціально-біологічних факторів ризику у дітей з
ДММТ/НММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.2 (n=16) Ні/Так (%)	Група Б 2.2 (n=13) Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
1	2	3	4
Куріння	9/7 (43,7)	7/6 (46,1)	0,91 (0,16-5,07)

1	2	3	4
Відсутність антенатального спостереження	10/6 (37,5)	10/3 (23,1)	2,00 (0,30-14,14)
Вік матері > 30 років	8/8 (50,0)	5/8 (61,5)	0,62 (0,1-3,51)
Зловживання алкоголем і наркотиками	15/1 (6,25)	12/1 (7,7)	0,80 (0,02-33,38)
Низький соціально-економічний статус сім'ї	10/6 (37,5)	10/3 (23,1)	2,00 (0,30-14,14)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 3.9

Прогностичне значення інфекційної патології під час вагітності у матерів дітей з ДММТ/НММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.2 (n=16) Ні/Так (%)	Група Б 2.2 (n=13) Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
TORCH - інфекція	1/15 (93,7)	2/11 (84,6)	2,73 (0,16-87,00)
Бактеріальний вагіноз	13/3 (18,7)	10/3 (23,1)	0,77 (0,09-6,34)
Гестаційний пієлонефрит	15/1 (6,25)	12/1 (7,7)	0,80 (0,02-33,38)
Загострення хронічного пієлонефриту	15/1 (6,25)	12/1 (7,7)	0,80 (0,02-33,38)
Носійство патогенного стафілокока	14/2 (12,5)	11/2 (15,4)	0,79 (0,06-9,7)
ВІЛ-позитивний статус матері	11/5 (31,2)	9/4 (30,7)	0,64 (0,05-5,26)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 3.10

Прогностичне значення соматичної патології під час даної вагітності у матерів дітей з ДММТ/НММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.2 (n=16) Ні/Так (%)	Група Б 2.2 (n=13) Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
1	2	3	4
Захворювання щитоподібної залози	15/1 (6,25)	12/1 (7,7)	0,80 (0,02-33,38)
Бронхіальна астма	16/0 (0,00)	12/1 (7,7)	-
Гіпертонічна хвороба	15/1 (6,25)	13/0 (0,0)	-

Продовження табл. 3.10

1	2	3	4
Хронічні захворювання ШКТ	13/3 (18,7)	10/3 (23,1)	0,77 (0,09-6,34)
Цукровий і гестаційний діабет	15/1 (6,25)	13/0 (0,0)	-

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 3.11

Прогностичне значення факторів акушерсько-гінекологічного анамнезу у дітей з ДММТ/НММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.2 n=16 Ні/Так (%)	Група Б 2.2 n=13 Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
Паритет	15/1 (6,25)	12/1 (7,7)	0,80 (0,02 - 33,38)
Передчасні пологи	14/2 (12,5)	11/2 (15,4)	0,96 (0,14-7,89)
Смерть в неонатальному періоді	14/2 (12,5)	13/0 (0,00)	-
Істміко-цервікальна недостатність	13/3 (18,7)	10/3 (23,1)	0,77 (0,09-6,34)
Беспліддя	13/3 (18,7)	11/2 (15,4)	1,27 (0,13 - 13,65)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Із несприятливих факторів перебігу даної вагітності і стану плода (табл. 3.12) вірогідно частіше в групі з РДС ніж у групі без РДС виявлялися такі: дистрес плода при вагітності у 9,2 рази, загроза переривання вагітності і чоловіча стать плода – у 6,9 рази, відсутність гормонопрофілактики РДС – у 7,3 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 3.12

Прогностичне значення факторів ризику перебігу даної вагітності і стану плода у матерів дітей з ДММТ/НММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.2 (n=16) Ні/Так (%)	Група Б 2.2 (n=13) Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
1	2	3	4
Загроза переривання вагітності	3/13 (81,2)	8/5 (38,5)	6,93 (1,01-55,10)*
Дистрес плода при вагітності	6/10 (62,5)	11/2 (15,4)	9,17 (1,19-88,66)*

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4
Ранній гестоз	34/18 (34,6)	12/8 (40,0)	0,79 (0,24-2,61)
Багатоплідна вагітність	15/1 (6,25)	12/1 (7,7)	0,80 (0,02-33,38)
Чоловіча стать	3/13 (81,2)	8/5 (38,5)	6,93 (1,01-55,10)*
Відсутність гормонопрофілактики	5/11 (68,7)	10/3 (23,1)	7,33 (1,09-57,41)*

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Серед інтранатальних факторів ризику (табл. 3.13) ургентний кесаревий розтин, відшарування плаценти і оцінка за шкалою Апгар 6 балів і менше на 1 хвилині життя у дітей з РДС спостерігалися з вірогідно частіше – у 4,9рази, у 7,3 рази і 6,7 рази частіше, ніж у дітей без РДС ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 3.13

Прогностичне значення інтранатальних факторів ризику у дітей з
ДММТ/НММТ при народженні

Фактор ризику	Група Б 1.2 (n=16) Ні/Так (%)	Група Б 2.2 (n=13) Ні/Так (%)	ВШ (95% ДІ)
Аномалія розташування плаценти і пуповини	11/5 (31,2)	9/4 (30,8)	1,02 (0,16-6,55)
Безводний період > 12 годин	11/5 (31,2)	11/2 (15,4)	2,50 (0,31-24,09)
Ургентний кесаревий розтин	4/12 (75,0)	8/5 (38,5)	4,96 (1,11 - 23,24)*
Відшарування плаценти	5/11 (68,7)	10/3 (23,1)	7,33(1,09-57,41)*
Оцінка за шкалою Апгар 6 балів і менше	4/12 (75,0)	9/4 (30,8)	6,75 (1,03 - 50,85)*

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Таким чином, у дітей з ДММТ/НММТ виявлено фактори, які можуть впливати на розвиток РДС: дистрес плода при вагітності, загроза переривання вагітності, чоловіча стать плода, відсутність гормонопрофілактики РДС, пологи ургентним кесаревим розтином, відшарування плаценти і низька оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя.

З метою доведення значущості впливу несприятливих факторів на розвиток РДС і виникнення тяжкого РДС у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ проведено аналіз вивчених факторів ризику за методом «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних (Data mining) (рис. 3.1).

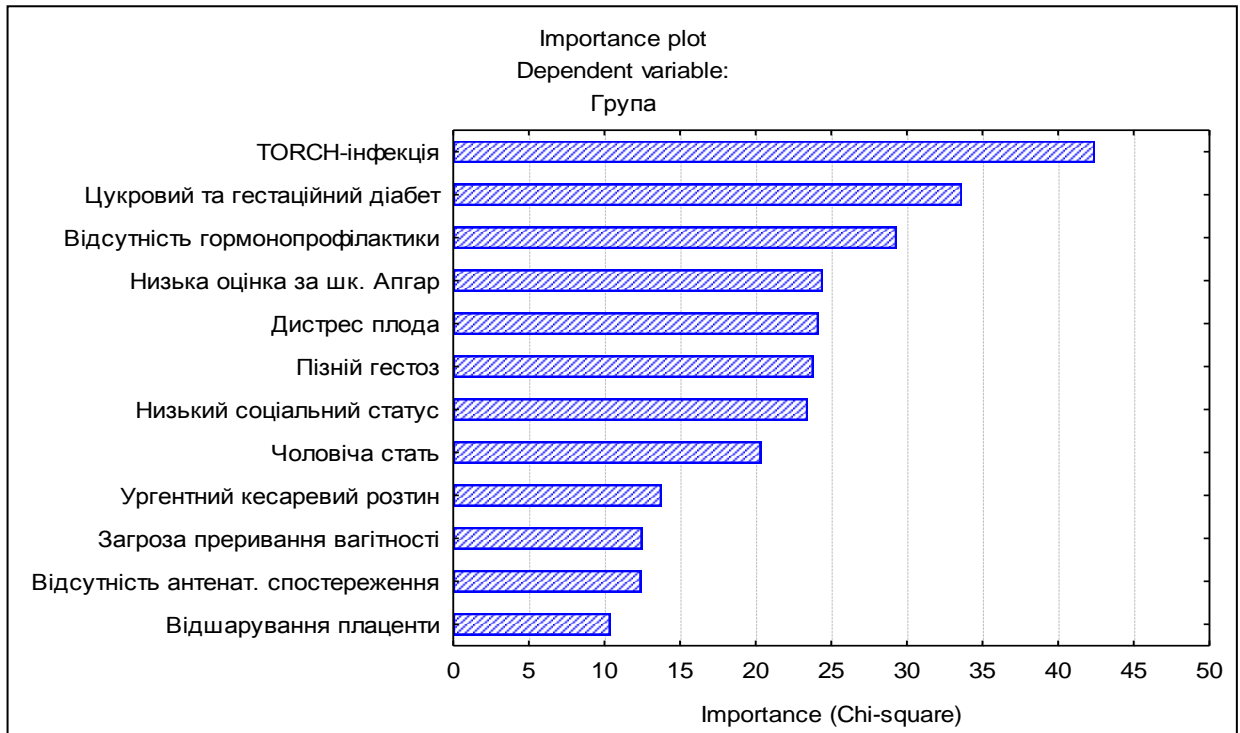


Рис. 3.1 Ієрархічність основних факторів ризику розвитку РДС у недоношених дітей за методом «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних у графічному зображенні (Data mining)

За даними модулю інтелектуального аналізу даних (Data mining) найбільш значущими факторами ризику виникнення РДС у недоношених дітей є: TORCH-інфекція у матері під час вагітності ($\chi^2= 42,43$, $p=0,0000001$), цукровий і гестаційний діабет у матері ($\chi^2= 33,64$, $p=0,0000001$), відсутність гормонопрофілактики РДС ($\chi^2= 29,32$, $p=0,0000002$), низька оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя ($\chi^2= 24,43$, $p=0,000020$), пізній гестоз ($\chi^2= 23,80$, $p=0,000027$), дистрес плода при вагітності ($\chi^2= 24,14$, $p=0,000023$), низький соціально-економічний статус сім'ї ($\chi^2= 23,44$, $p=0,000033$) і чоловіча стать ($\chi^2= 20,35$, $p=0,000143$). Пологи кесаревим розтином за ургентними

показаннями ($\chi^2= 13,77$, $p=0,003222$), загроза переривання вагітності ($\chi^2= 12,50$, $p=0,005852$), відсутність антенатального спостереження ($\chi^2= 12,42$, $p=0,006061$), відшарування плаценти під час пологів ($\chi^2= 10,39$, $p=0,015520$) мають меншу значущість у розвитку РДС.

За результатами аналізу за методом «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних (Data mining) (рис. 3.2) найбільш значущими факторами ризику виникнення тяжкого РДС у недоношених дітей з є: відсутність гормонопрофілактики РДС ($\chi^2= 42,43$, $p= 0,0000001$), ургентний кесаревий розтин ($\chi^2= 33,64$, $p=0,0000001$) і відшарування плаценти у пологах ($\chi^2= 29,32$, $p=0,000002$).

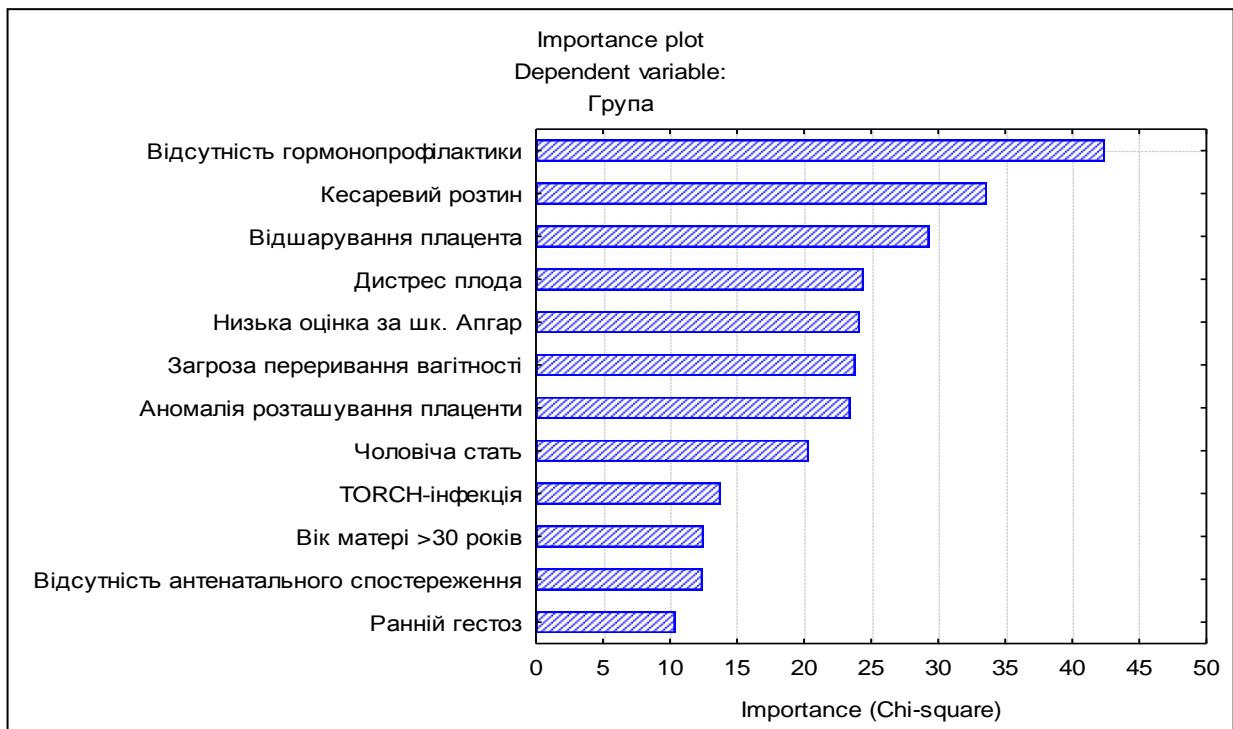


Рис. 3.2 Ієрархічність основних факторів ризику виникнення тяжкого РДС у недоношених дітей за методом «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних у графічному зображенні (Data mining)

Дистрес плода при вагітності ($\chi^2= 24,43$, $p=0,000020$), низька оцінка за шкалою Апгар ($\chi^2= 24,14$, $p=0,000023$), загроза переривання вагітності ($\chi^2= 23,80$, $p=0,000027$), аномалія розташування плаценти ($\chi^2= 23,44$, $p=0,000033$), чоловіча стать плода ($\chi^2= 20,35$, $p=0,000143$), TORCH-інфекція у матері під

час вагітності ($\chi^2= 13,77$, $p=0,003222$), вік матері старше 30 років ($\chi^2= 12,50$, $p=0,005852$), відсутність антенатального спостереження ($\chi^2= 12,42$, $p=0,006061$) та ранній гестоз ($\chi^2= 10,39$, $p=0,015520$) мають меншу значущість у виникненні РДС як у дітей з ММТ, так і у дітей з ДММТ/НММТ при народженні.

3.2 Клінічна характеристика та перебіг респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених

Клінічна характеристика недоношених дітей з ММТ і ДММТ/НММТ групи Б (101 дитина), профілактику та лікування яким проводили без використання порактанту альфа та лівокарнітину проводилася з урахуванням наявності або відсутності РДС і тяжкості перебігу захворювання.

У групі Б 1.1 (52 дитини з ММТ і РДС) співвідношення хлопчики/дівчатка було 1/0,52. Середній гестаційний вік (ГВ) – 31,75 тижні (95% ДІ 30,25 – 32,75). Середня маса тіла дітей при народженні відповідала 1760,30г (95% ДІ 1588,60 – 2033,10). Терміни початку РДС склали 5,0 годин (95% ДІ 4,75 – 5,25). Час розпалу захворювання відповідав 28,75 годин (95% ДІ 28,25 – 29,25). Тяжкий стан у розпалі захворювання спостерігався у всіх обстежених з РДС. Помірні дихальні розлади з оцінкою 4 - 6 балів за шкалою Сільвермана виявлялися у 19,2% (10) дітей. Тяжкі дихальні розлади з оцінкою за шкалою Сільвермана 7 і більше балів були діагностовані у 80,8% (42) дітей. Середня оцінка за шкалою Сільвермана склала 6,5 балів (95% ДІ 6,22 – 6,77). У розпалі захворювання діти потребували найвищих (жорстких) параметрів ШВЛ: ЧВ більше 60 за 1 хвилину, РІР більше 20 см водн. ст., бажана величина V_t за моніторингом становила 6 мл/кг; РЕЕР відповідав 7-8 водн. ст.; T_{in} – 0,2-0,3 секунди; величина газового потоку становила 6-10 л/хв. Параметри вентиляції корегувалися на підставі відхилень показників КОС і газів крові та SaO_2 .

У дітей групи Б 1.1 ціанотичне забарвлення шкіри у вигляді генералізованого ціанозу виявлялося у 96,2% (50) дітей. Периферійні набряки спостерігалися у 38,4% (20) дітей, виражена гіпотонія м'язів – у 92,3% (48) дітей, гіпорексія – у 94,2% (49) дітей. Приглушені тони серця спостерігалися у 96,2% (50) дітей. Середня ЧСС склала 168,12 ударів за хвилину (95% ДІ 166,51 – 169,73). Середній артеріальний тиск склав 30,57 мм рт. ст. (95% ДІ 30,29-30,85). Вторинна легенева гіпертензія була діагностована у 80,8% (42) дітей. Середня частота дихань (ЧД) у цій групі обстежених відповідала 79,84 дихань за 1 хвилину (95% ДІ 78,49 – 81,90). При аускультатії на фоні послабленого дихання постійна крепітація і вологі хрипи виявлялися у 92,4% (48) обстежених дітей з РДС. Здуття живота спостерігалися у 28,8% (15) обстежених, олігурія – у 38,4% (20) дітей, транзиторна втрата маси тіла більше 10% – у 69,2% (30) недоношених дітей з ММТ. На рентгенограмах органів грудної клітки у всіх дітей з РДС визначалися симптоми: дифузні симетричні вогнища зниженої прозорості (симптом «матового скла» без або з ознаками «сітчатих легенів») або «повітряна бронхограма», або «білі легені».

У недоношених дітей групи Б 2.1 (20 дітей з ММТ без РДС) співвідношення хлопчики/дівчатка склало 1/3,0. Середня маса тіла при народженні була 1732,50г (95% ДІ 1578,60 – 2066,10), а середній ГВ – 31,50 тижнів (95% ДІ 30,50 – 32,75), тобто маса тіла і ГВ не відрізнялися від показників групи Б 1.1. Задовільний стан спостерігався у 60,0% (12) дітей, а середньотяжкий - у 40,0% (8) за рахунок перинатальної патології. При оцінці за шкалою Сільвермана легкі дихальні розлади (1-3 бали) спостерігалися у 45% (9) обстежених дітей, тоді як середньотяжкі та тяжкі дихальні розлади були відсутні. Середня оцінка за шкалою Сільвермана склала 2,6 бала (95% ДІ 2,36 – 2,83).

У групі Б 2.1 у 70,0% (14) дітей виявлявся акроціаноз, тоді як генералізований ціаноз був відсутній. Зниження рефлексів новонароджених спостерігалося у 50,0% (10) випадків. Середня ЧСС склала 137,10 ударів за

хвилину (95% ДІ 134,07 – 140,13). Середній АТ склав 35,25 мм рт. ст. (95% ДІ 34,77 – 35,72). Середня ЧД у цій групі обстежених відповідала 49,70 дихань за 1 хвилину (95% ДІ 47,79 – 51,60). У дітей без РДС при аускультативній непостійна крепітація на висоті вдиху вислуховувалася у 40% (8) дітей і була зумовлена розправленням розсіяних ателектазів легенів. Рентгенологічні ознаки РДС у всіх дітей цієї групи були відсутні.

Серед супутньої патології і ускладнень РДС у дітей групи Б 1.1 ВШК спостерігалися у 38,5% (20) дітей. ВШК I-II ступеня діагностували у 36,5% (19) обстежених цієї групи, тоді як ВШК III ступеня – у 2,0% (1) дітей. Асфіксія при народженні спостерігалася у 3,8% (2) дітей, гіповолемічний шок – у 34,6% (18) дітей, ДВЗ-синдром – у 9,6% (5), гіпербілірубінемія – 80,7% (42), ЗВУР – у 5,8% (3), НЕК – у 9,6% (5) обстежених дітей. ГІЕ спостерігалася у 84,6% (44) дітей. Церебральну ішемію I ступеня діагностували у 61,6% (32), II ступеня – у 19,2% (10), а III ступеня – у 1,9% (1) обстежених цієї групи. Перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ) виявлялася у 1,9% (1) дітей. У обстежених групи Б 1.1 постнатальну (пізнь) неонатальну пневмонію, як ускладнення РДС, діагностували наприкінці перебігу захворювання і підтверджували рентгенологічно у 80,8% (42) дітей з РДС. БЛД у групі Б 1.1 була відсутня, тоді як ретинопатія недоношених спостерігалася у 5,8% (3) дітей.

У дітей групи Б 2.1 діагностували ГІЕ (церебральну ішемію I ступеня) у 15,0% (3) випадків, гіпербілірубінемію – у 15,0% (3) дітей, ЗВУР – у 5,0% (1) дітей, розсіяні ателектази легенів – у 40% (8) обстежених. ВШК, НЕК, асфіксія при народженні, апное, ДВЗ-синдром і гіповолемічний шок були відсутні.

У недоношених дітей групи Б 1.2 (16 дітей з ДММТ/НММТ і РДС) співвідношення хлопчики/дівчатка склало 1/0,23. Середня маса тіла при народженні відповідала 1190,70 г (95% ДІ 830,55 – 1464,80), а середній ГВ – 28,25 тижнів (95% ДІ 26,50 – 29,75). Терміни початку РДС склали 2,5 години (95% ДІ 2,0-3,0), а час розпалу захворювання відповідав 24,5 години (95% ДІ

23,75 – 25,25), що вірогідно раніше у порівнянні з групою Б 1.1. Тяжкий стан під час розпалу РДС діагностовано у всіх дітей цієї групи. У всіх обстежених у розпалі захворювання спостерігалися тяжкі дихальні розлади. Середня оцінка за шкалою Сільвермана склала 8,43 бала (95% ДІ 7,76 – 9,11). У розпалі захворювання діти потребували найвищих (жорстких) параметрів ШВЛ: ЧВ не менше, ніж 60 за 1 хвилину, РІР більше 15-20 см водн. ст., бажана величина V_t за моніторингом становила 4-6 мл/кг; РЕЕР відповідав 6-8 водн. ст.; T_{in} – 0,3 секунди; величина газового потоку становила від 5 до 8 л/хв. Параметри вентиляції корегувалися на підставі відхилень показників КОС і газів крові і SaO_2 .

У дітей групи Б 1.2 ціанотичне забарвлення шкіри переважно у вигляді генералізованого ціанозу виявлялося у 87,5% (14) дітей з РДС. Периферійні набряки спостерігалися у 87,5% (14) обстежених. Гіпотонія м'язів, гіпорексія виявлялися у 93,8% (15) дітей. Приглушеність тонів серця спостерігалася у 87,5% (14) обстежених. Середня ЧСС склала 177,81 ударів за хвилину (95% ДІ 170,43 - 185,19). Середній АТ склав 29,78 мм рт. ст. (95% ДІ 29,36 – 30,19). Вторинна легенева гіпертензія спостерігалася у 93,7% (15) дітей.

Середня ЧД у цій групі обстежених відповідала 82,97 дихань за 1 хвилину (95% ДІ 81,31 – 84,64). При аускультатії на фоні послабленого дихання постійна крепітація або вологі хрипи спостерігалися у 93,8% (15) обстежених дітей з РДС. Здуття живота виявлялося у 87,5% (14) обстежених, а олігурія – у 93,8% (15) дітей. Транзиторну втрату маси тіла більше 10% спостерігали у 75,0% (12) дітей. На рентгенограмах органів грудної клітки у всіх дітей з РДС визначалися симптоми: дифузні симетричні вогнища зниженої прозорості (симптом «матового скла» без або з ознаками «сітчатих легенів») або «повітряна бронхограма», або «білі легені».

При зіставленні клінічних проявів РДС у дітей групи Б 1.1 і Б 1.2 (рис. 3.3) доведено, що периферійні набряки в групі Б 1.2 виявлялися у 11,2 рази частіше (95% ДІ 2,07-79,98), здуття живота – у 17,27 разів частіше (95% ДІ

3,11-126,25), а олігурія – у 24,00 рази частіше (95% ДІ 2,89-532,89). Інші клінічні симптоми РДС – ціаноз, гіпотонія м'язів, приглушеність тонів серця, аускультативні дані, а також вторинна легенева гіпертензія – виявлялися з однаковою частотою.

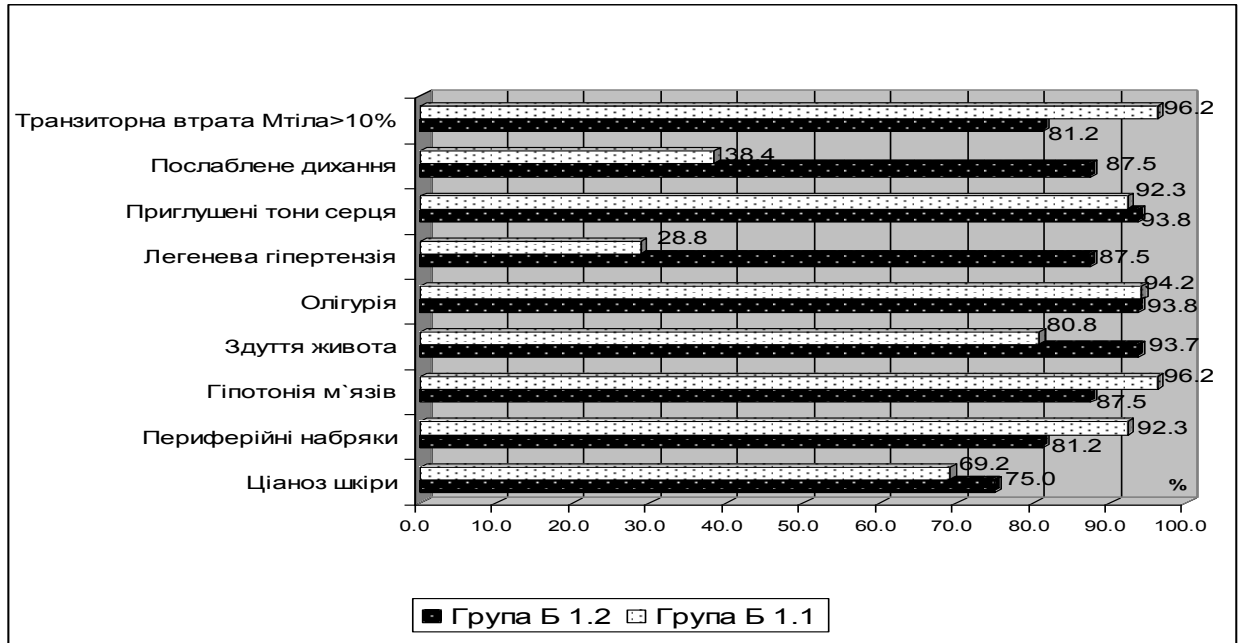


Рис. 3.3 Частота клінічних симптомів у недоношених новонароджених з ММТ і ДММТ/НММТ у період розпаду РДС

У дітей групи Б 2.2 (13 дітей з ДММТ/НММТ без РДС) співвідношення хлопчики/дівчатка склало 1/1,6. Середня маса тіла при народженні була 1200,20 г (95% ДІ 858,20 – 1482,20), а середній ГВ відповідав 28,00 тижнів (95% ДІ 26,25 – 29,50), тобто маса тіла і ГВ вірогідно не відрізнялися від показників дітей групи Б 1.2. У всіх дітей загальний стан оцінений як середньотяжкий. При оцінці за шкалою Сільвермана легкі дихальні розлади спостерігалися у 84,6% (11) обстежених дітей, тоді як помірні та тяжкі дихальні розлади були відсутні. Середня оцінка за шкалою Сільвермана склала 2,46 бали (95% ДІ 1,99 – 2,93).

У дітей групи Б 2.2 у 38,5% (5) дітей виявлений акроціаноз, тоді як генералізований ціаноз був відсутній. У 50,0% (10) випадків спостерігалася гіпотонія м'язів і гіпорексія, які були притаманні їх ступеню зрілості. Середня ЧСС склала 136,46 ударів за хвилину (95% ДІ 133,00 – 139,92). Середній артеріальний тиск відповідав 34,46 мм рт. ст. (95% ДІ 33,99 –

34,93). Середня ЧД у цій групі обстежених склала 47,84 дихань за 1 хвилину (95% ДІ 46,25 – 49,44). При аускультатії непостійна крепітація на висоті вдиху вислуховувалася у 84,6% (11) дітей, яка була зумовлена розправленням розсіяних ателектазів легенів. Рентгенологічних ознак РДС у всіх дітей цієї групи виявлено не було.

Серед супутньої патології та ускладнень РДС у дітей групи Б 1.2 ВШК спостерігалися у 93,7% (15) дітей. ВШК I-II ступеня діагностували у 62,5% (10) обстежених цієї групи, тоді як ВШК III ступеня – у 31,25% (5) дітей. Асфіксія при народженні спостерігалася у 6,2% (1) дітей, гіповолемічний шок – у 50,0% (8) дітей, ДВЗ-синдром – у 62,5% (9) обстежених, гіпербілірубінемія – у 93,7% (15) дітей, ЗВУР – у 18,7% (3) обстежених, НЕК – у 37,5% (6) дітей, апное – у 37,5% (6) обстежених, БЛД у 18,7 (3), ретинопатія недоношених – у 62,5% (10) дітей. ГІЕ спостерігалася у 93,7% (15) дітей. Церебральну ішемію I ступеня діагностували у 18,7% (3), II ступеня – у 37,5% (6), а III ступеня – у 25,0% (4) обстежених цієї групи. ПВЛ виявлялася у 18,7% (3) дітей. У обстежених групи Б 1.2 постнатальну пневмонію, як ускладнення РДС, діагностували наприкінці перебігу захворювання і підтверджували рентгенологічно у 93,7% (15) дітей з РДС.

Серед супутньої недоношених дітей групи Б 2.2 ГІЕ спостерігалася у 23,1% (3) дітей, ЗВУР – 53,8% (7) дітей, гіпербілірубінемія – у 92,3% (12) дітей, розсіяні ателектази легенів – у 84,6% (11) дітей. ВШК, асфіксія при народженні, гіповолемічний шок, ДВЗ-синдром, апное, НЕК і пневмонія діагностовані не були.

У таблиці 3.14 наведена супутня патологія та ускладнення у дітей з РДС. При порівнянні супутньої патології та ускладнень РДС груп Б 1.1 і Б 1.2 доведено, що у обстежених групи Б 1.2 вірогідно частіше діагностували ВШК – у 9,3 рази частіше, ДВЗ-синдром – у 15,6 рази частіше, НЕК – у 5,6 рази частіше, апное – у 15,0 рази частіше, ретинопатію – у 10, 0 разів частіше, а БЛД спостерігалася тільки у групі Б 1.2. Інша перинатальна патологія – ГІЕ,

гіповолемічний шок, ЗВУР, асфіксія, пневмонія, гіпербілірубінемія – виявлялася з однаковою частотою.

У дітей групи Б 1.1 терміни перебігу захворювання склали 10,5 доби (95% ДІ 10,14 – 10,86), у групі Б 1.2 – 16,06 доби (95% ДІ 15,70 – 16,42), що вірогідно довше у порівнянні з групою Б 1.1.

Таблиця 3.14

Супутня патологія та ускладнення у недоношених дітей з РДС

Супутня патологія	Група Б 1.1 (n=52) ні/так (%)	Група Б 1.2 (n=16) ні/так (%)	ВШ (95% ДІ)
ВШК	32/20 (38,5)	1/15 (93,7)	9,38 (1,13-207,87)*
ГІЕ	8/44 (84,6)	1/15 (93,7)	2,73 (0,30-64,05)
Гіповолемічний шок	34/18 (34,6)	8/8 (50,0)	1,89 (0,53-6,79)
ДВЗ - синдром	47/5 (9,6)	6/9 (62,5)	15,67 (3,36-80,23)*
Легенева кровотеча	52/0 (0,0)	14/2 (12,5)	-
Гіпербілірубінемія	10/42 (80,7)	1/15 (93,7)	2,63 (0,29-64,03)
ЗВУР	49/3 (5,8)	13/3 (18,7)	3,77 (0,52-27,58)
Апноє	50/2 (3,8)	10/6 (37,5)	15,00 (2,29-127,90) *
Асфіксія	50/2 (3,8)	15/1 (6,2)	1,32 (0,24-7,16)
НЕК	47/5 (9,6)	10/6 (37,5)	5,64 (1,20-27,84) *
Пневмонія	10/42 (80,8)	1/15 (93,7)	2,63 (0,29-64,03)
БЛД	52/0 (0,0)	13/3 (18,7)	-
Ретинопатія недоношених	49/3 (5,8)	6/10 (62,5)	10,00 (1,77-180,12)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$)

Таким чином, у більш зрілих недоношених дітей з ММТ і РДС спостерігався середньотяжкий перебіг захворювання. Про це свідчили більш пізні терміни початку захворювання і часу розпалу РДС, особливості клінічної симптоматики – рідко спостерігалися периферійні набряки, здуття

живота і олігурія, меншою була частота супутньої патології і ускладнень РДС (ВШК, ДВЗ-синдрому, апное, НЕК), легенева кровотеча була відсутня, а також більш короткі терміни перебігу захворювання. У незрілих недоношених новонароджених з ДММТ/НММТ спостерігався тяжкий перебіг РДС у зв'язку з більш ранніми термінами початку захворювання і часу розпалу, наявності розвинутої клінічної симптоматики РДС і високою частотою супутньої патології, що ускладнювала перебіг РДС.

З метою виявлення найбільш значущих клінічних симптомів захворювання, впливу супутньої перинатальної патології і ускладнень при тяжкому перебігу РДС було проведено їх аналіз за методом «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних (Data mining) (рис. 3.4).

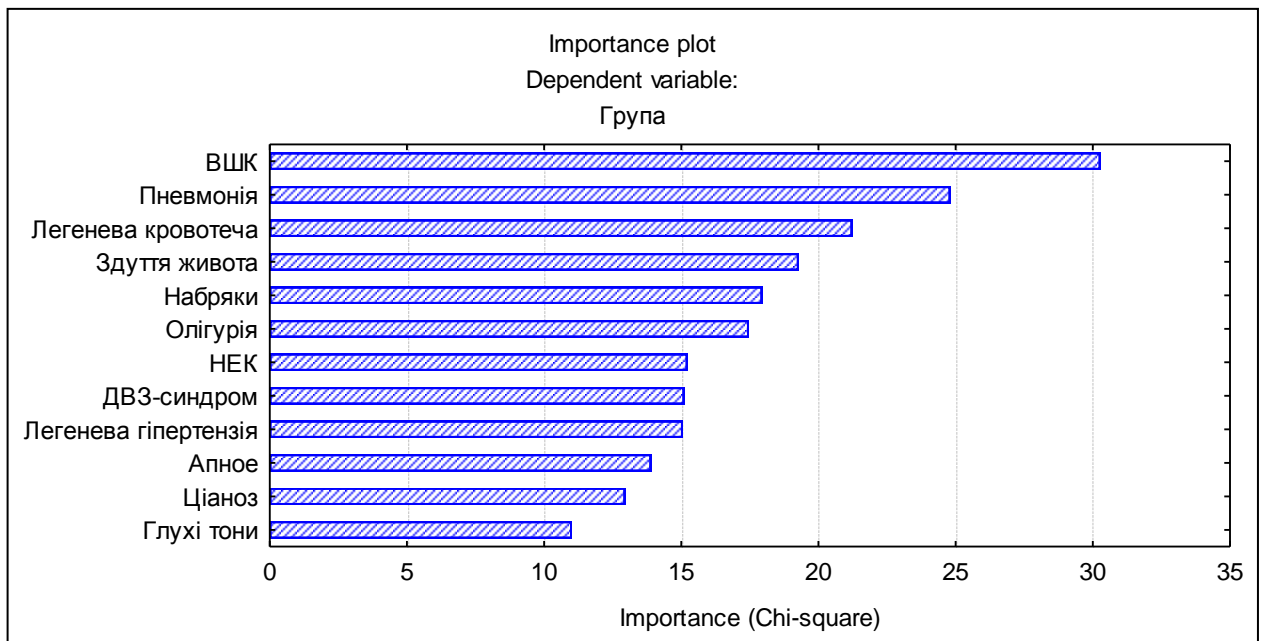


Рис. 3.4 Ієрархічність основних клінічних симптомів, супутньої патології і ускладнень при тяжкому РДС за методом «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних у графічному зображенні (Data mining)

За даними модуля інтелектуального аналізу даних (Data Mining) серед клінічних симптомів захворювання найбільшу значущість при розвитку тяжкого РДС мають 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 ($\chi^2= 15,05$, $p=0,001771$). Інші клінічні ознаки - генералізований ціаноз шкіри ($\chi^2= 12,95$, $p=0,004741$, глухі тони серця ($\chi^2= 11,01$, $p=0,011662$) мають декілька меншу значущість серед клінічних проявів тяжкого РДС. Найбільш значущими ускладненнями при тяжкому РДС є ВШК ($\chi^2= 30,27$, $p=0,000001$), пневмонія ($\chi^2= 24,80$, $p=0,000017$) і легенева кровотеча ($\chi^2= 21,22$, $p=0,000094$). Менше значення при тяжкому перебігу РДС мають НЕК ($\chi^2= 15,22$, $p=0,001636$), ДВЗ-синдром ($\chi^2= 15,10$, $p=0,001730$). Апноє має найменшу значущість при тяжкому перебігу РДС ($\chi^2= 13,89$, $p=0,003047$).

Таким чином, ретроспективне вивчення захворюваності і смертності від РДС в Одеському регіоні України довело зниження частоти РДС, показників захворюваності і смертності від РДС серед недоношених новонароджених у 2010 році у порівнянні з 2006 роком. Показники смертності від РДС серед дітей з ММТ і ДММТ/НММТ займають одне із провідних місць у структурі неонатальної смертності Одеського регіону.

З метою виявлення впливу несприятливих факторів ризику на виникнення РДС у більш зрілих дітей з ММТ і незрілих дітей з ДММТ/НММТ ретроспективно вивчений акушерський анамнез у відповідних групах Б. Серед обстежених 19,8% (20) дітей народилися від ВІЛ-інфікованих матерів. У дітей з ММТ і РДС виявлялася велика кількість факторів, які можуть впливати на ризик розвитку захворювання. У дітей з ДММТ/НММТ доведена менша кількість факторів, які сприяють розвитку РДС. Значущість впливу несприятливих факторів у виникненні РДС у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ доведена результатами метода «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних (Data mining): TORCH- інфекція у матері під час вагітності, цукровий і гестаційний діабет у матері, відсутність гормонопрофілактики РДС, низька оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя, дистрес плода при вагітності, низький соціально-економічний статус сім'ї і чоловіча стать плода.

Вивчення впливу несприятливих факторів на розвиток тяжкого РДС у недоношених дітей довело найбільшу значущість відсутності

гормонопрофілактики РДС, ургентного кесаревого розтину і відшарування плаценти в пологах.

Вивчення клінічної характеристики дітей з РДС з урахуванням гестаційної зрілості і маси тіла при народженні довело, що у незрілих дітей з ДММТ/НММТ терміни початку захворювання виявилися більш ранніми і розпал захворювання виникав раніше, ніж у групі більш зрілих недоношених новонароджених з ММТ. Серед клінічних симптомів РДС у групі з ДММТ/НММТ вірогідно частіше спостерігалися периферійні набряки, здуття живота, олігурія. Терміни перебігу захворювання були довшими. Серед супутньої патології, що ускладнювала перебіг РДС, частіше діагностували ВШК, пневмонію, легенеvu кровотечу, ДВЗ-синдром, апное і НЕК. Це дало підставу оцінити перебіг РДС у незрілих дітей з ДММТ/НММТ як тяжкий. У незрілих дітей частіше діагностували ретинопатію, а також БЛД, яка була відсутня у більш зрілих дітей з ММТ.

Аналіз клінічних симптомів захворювання, супутньої патології і розвитку ускладнень при тяжкому перебігу РДС за методом «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних (Data Mining) довів найбільшу значущість при розвитку тяжкого РДС таких клінічних проявів, як здуття живота, периферійних набряків, олігурії і легеневої гіпертензії. Найбільш значущими ускладненнями РДС є ВШК, пневмонія і легенева кровотеча. Меншу значущість при тяжкому перебігу РДС мають ДВЗ-синдром і НЕК.

Результати досліджень опубліковані у 2-х статтях:

1. Клінічна характеристика і фактори ризику респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / Перинатологія і педіатрія. – 2010. - №3 (43). - С. 53 – 57.
2. Фактори ризику і клінічні особливості респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / Здоров'є ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 58 – 63.

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ АНАЕРОБНОГО ГЛІКОЛІЗУ, ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАНУ ПРИ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Для визначення прогностичного значення показників метаболізму проспективно проведено оцінку стану КОС і газів крові у недоношених дітей без РДС та з РДС за показниками рН, рО₂, рСО₂ і ВЕ крові у 1-у годину життя, до кінця 1-ї доби і на 7-у добу життя. У таблиці 4.1 наведені вищеперераховані показники у дітей без РДС, які народилися з ММТ, а також з ДММТ/НММТ.

Наведені дані свідчать про те, що у дітей без РДС (групи Б 2.1 і Б 2.2) на 1-й годині життя спостерігається зниження показника рО₂ крові з вірогідним підвищенням його до кінця 1-ї доби життя. До 7-ої доби показник рО₂ крові залишався стабільним. При зіставленні показників рО₂ двох контрольних груп вірогідних відмінностей не виявлено. У 1-у годину життя спостерігалось підвищення показника рСО₂ крові з вірогідним зниженням його до кінця 1-ї доби життя та стабілізація до кінця раннього неонатального періоду. Вірогідних відмінностей показників рСО₂ крові між двома контрольними групами не виявлено. Показник рН крові у 1-у годину життя був вірогідно нижче у порівнянні з кінцем 1-ї доби життя та на 7-у добу. Вірогідних відмінностей у показниках рН двох контрольних груп протягом усього раннього неонатального періоду не спостерігалось.

Показник ВЕ крові виявився низьким у 1-у годину і до кінця 1-ї доби та підвищувався до 7-ї доби життя. Вірогідних відмінностей показників ВЕ у контрольних групах дітей не виявлено. Таким чином, у дітей без РДС спостерігаються зміни КОС та газів крові транзиторного характеру, що пов'язані з процесом становлення дихання у періоді адаптації.

Таблиця 4.1

Показники кислотно-основного стану і газів капілярної крові у недоношених новонароджених без РДС (М 95% ДІ)

Групи	рО ₂ (мм рт. ст.)			рСО ₂ (мм рт. ст.)			рН			ВЕ (ммоль/л)		
	1-а година	1-а доба	7-а доба	1-а година	1-а доба	7-а доба	1-а година	1-а доба	7-а доба	1-а година	1-а доба	7-а доба
Група Б 2.1 (n=10)	40,10 (39,21- 40,97) ¹	51,12 (49,63- 52,61)	52,21 (50,34- 54,09)	63,44 (60,98- 65,91) ¹	43,26 (41,05- 45,46)	43,50 (41,69- 45,31)	7,26 (7,24- 7,27) ¹	7,36 (7,34- 7,38)	7,37 (7,35- 7,38)	-8,17 (- 8,97- 7,37)	-8,17 (- 8,94- 7,41) ¹	-4,31 (- 4,87- 3,75)
Група Б 2.2 (n=10)	39,21 (38,35- 40,07) ¹	50,07 (47,88- 52,25)	51,16 (49,55- 52,77)	65,29 (63,61- 66,97) ¹	42,16 (40,08- 44,23)	42,21 (40,15- 44,27)	7,25 (7,24- 7,26) ¹	7,35 (7,34- 7,37)	7,35 (7,34- 7,37)	-8,36 (- 9,42- 8,31) ²	-8,47 (- 9,52- 8,42) ¹	-4,66 (- 4,05- 5,10)

Примітки: 1. 1 – вірогідна різниця показників у динаміці в групі;
2. 2 – вірогідна різниця показників між контрольними групами

У таблиці 4.2 наведено показники КОС і газів крові у дітей з РДС з урахуванням гестаційної зрілості і маси тіла при народженні. Як виходить з табл. 4.2, при РДС порушення КОС і газів крові у дітей з ММТ і з ДММТ/НММТ протягом раннього неонатального періоду відповідали респіраторно-метаболичному ацидозу з різним ступенем та термінами компенсації.

Так, у дітей з групи Б 1.1 спостерігалось зниження показника pO_2 крові у 1-у годину життя у порівнянні з контрольною групою. До кінця 1-ї доби значення pO_2 крові підвищувалося, але не досягало такого, як у дітей без РДС. На 7-у добу життя його значення не відрізнялося від показника у дітей без РДС.

У 1-у годину життя виявився високим показник pCO_2 крові у порівнянні з контрольною групою. Зниження pCO_2 визначалося до кінця 1-ї доби життя, але досягало значень контрольної групи тільки на 7-у добу. У 1-у годину життя спостерігався нормальний рН крові у порівнянні з контрольною групою. До кінця 1-ї доби рН підвищувався і досягав значень контрольної групи. До 7-ї доби життя його величина не відрізнялася від рівня у дітей без РДС.

Значення ВЕ крові у дітей групи Б 1.1 було низьким, як на 1-й годині, так і у 1-у добу життя у порівнянні з контрольною групою. На 7-у добу життя показник ВЕ підвищувався, але не досягав рівня у дітей контрольної групи.

У дітей групи Б 1.2 порушення КОС і газів крові відповідало ацидозу респіраторно-метаболичного характеру з різним ступенем компенсації протягом раннього неонатального періоду. Так, показник pO_2 крові у 1-у годину життя виявився низьким у порівнянні з контролем. До кінця 1-ї доби життя pO_2 підвищувався, але не досягав значення показника контрольної групи. До 7-ї доби життя його значення не відрізнялося від такого у дітей контрольної групи.

Таблиця 4.2

Показники кислотно-основного стану і газів капілярної крові у недоношених новонароджених з РДС (М 95% ДІ)

Групи	рО ₂ (мм рт. ст.)			рСО ₂ (мм рт. ст.)			рН			ВЕ (ммоль/л)		
	1-а година	1-а доба	7-а доба	1-а година	1-а доба	7-а доба	1-а година	1-а доба	7-а доба	1-а година	1-а доба	7-а доба
Група Б 1.1 (n=10)	30,06 (29,20- 30,91) ^{1,2}	45,07 (44,14- 45,99) ^{1,2}	53,21 (52,41- 54,01)	71,14 (70,42- 71,86) ^{1,2}	65,40 (64,92- 65,88) ^{1,2}	42,05 (41,08- 43,02)	7,25 (7,23- 7,27) ¹	7,34 (7,32- 7,36) ¹	7,38 (7,37- 7,39)	-13,58 (- 14,08- 13,08) ²	-13,58 (- 14,08- 13,08) ^{1,2}	-9,28 (- 9,97- 8,60) ²
Група Б 1.2 (n=10)	28,01 (26,62- 29,39) ^{1,2}	43,65 (42,60- 44,70) ^{1,2}	50,25 (49,24- 51,26) ³	72,29 (71,36- 73,21) ^{1,2}	66,20 (65,56- 66,84) ^{1,2}	44,08 (42,84- 45,32)	7,07 (7,05- 7,09) ^{1,2,3}	7,17 (7,16- 7,18) ^{1,2,3}	7,36 (7,35- 7,38)	-19,77 (- 20,49- 19,04) ^{2,3}	-19,77 (- 20,49- 19,04) ^{1,2,3}	-14,36 (- 15,18- 13,53) ^{2,3}
Контроль на група (n=10)	39,21 (38,35- 40,07) ¹	50,07 (47,88- 52,25)	51,16 (49,55- 52,77)	65,29 (63,61- 66,97) ¹	42,16 (40,08- 44,23)	42,21 (40,15- 44,27)	7,25 (7,24- 7,26) ¹	7,35 (7,34- 7,37)	7,35 (7,34- 7,37)	-8,36 (- 9,42- 8,31)	-8,47 (- 9,52- 8,42) ¹	-4,66 (- 4,05- 5,10)

- Примітки: 1. 1 – вірогідна різниця показників у динаміці в групі;
 2. 2 - вірогідна різниця показників між групами з РДС і контрольною групою;
 3. 3 - вірогідна різниця показників між групами з РДС.

У 1-у годину життя показник $p\text{CO}_2$ крові був високим у порівнянні з контролем. Зниження $p\text{CO}_2$ спостерігалось до кінця 1-ї доби. На 7-у добу життя значення цього показника не відрізнялося від такого у дітей без РДС.

В 1-у годину життя спостерігався низький рН крові у порівнянні з контрольною групою. До кінця 1-ї доби рН підвищувався, але не досягав значення контрольної групи. До 7-ї доби життя його рівень не відрізнявся від величини у дітей без РДС.

Показник ВЕ крові виявився дуже низьким, як в 1-у годину життя, так і на 1-у добу життя у порівнянні з контрольною групою. До 7-ї доби життя нормалізації показника ВЕ не відбулося.

При зіставленні показників КОС і газів крові у недоношених дітей з РДС виявлено, що показники $p\text{O}_2$ і $p\text{CO}_2$ крові у дітей групи Б 1.2 вірогідно не відрізнялися від таких у недоношених новонароджених групи Б 1.1, як у 1-у годину, так і до кінця 1-ї доби життя. До кінця раннього неонатального періоду вірогідних відмінностей $p\text{CO}_2$ крові також не спостерігалось, тоді як показник $p\text{O}_2$ у групі Б 1.2 був вірогідно нижче на 7-у добу життя. Показники рН і ВЕ крові у дітей у дітей групи Б 1.2 виявилися вірогідно нижчими, ніж у групі Б 1.1 у 1-у годину життя, до кінця 1-ї доби показник рН був нижчим за показник у групі Б 1.2 у 1,1 рази. На 7-у добу вірогідних відмінностей рН у групах Б 1.2 і Б 1.1 не виявлено.

У 1-у годину життя, до кінця 1-ї доби і на 7-у добу життя показник ВЕ виявився нижчим у групі Б 1.2 у 1,5 рази у порівнянні з групою Б 1.1. Таким чином, зниження показників рН і ВЕ крові у новонароджених з РДС відповідало ступеню зрілості недоношених дітей і тяжкості захворювання.

Стан анаеробного гліколізу у недоношених новонароджених з РДС і без РДС вивчено за рівнями ПВК та МК крові на 1-у і на 7-у добу життя. Середні значення показників анаеробного гліколізу та 95% ДІ для середніх величин у дітей без РДС наведені у таблиці 4.3.

Наведені дані свідчать про те, що у дітей без РДС (групи Б 2.1 і Б 2.2) спостерігався підвищений рівень ПВК крові у 1-у добу життя з вірогідним

зниженням до кінця раннього неонатального періоду. Вірогідних відмінностей концентрацій ПВК у дітей двох контрольних груп у динаміці виявлено не було.

Таблиця 4.3

Показники піровиноградної і молочної кислот крові у недоношених дітей без РДС (М 95% ДІ)

Групи	ПВК (ммоль/л)		МК (ммоль/л)	
	1-а доба	7-а доба	1-а доба	7-а доба
Група Б 2.1 (n=10)	0,044 (0,036- 0,051) ¹	0,022 (0,019- 0,029)	1,57 (1,41- 1,68) ¹	0,95 (0,90- 1,00)
Група Б 2.2 (n=10)	0,053 (0,048- 0,058) ¹	0,030 (0,029- 0,032)	1,60 (1,36- 1,88) ¹	0,98 (0,95- 1,04)

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників на початку та наприкінці раннього неонатального періоду у групі;

2. 2 - вірогідна різниця показників між контрольними групами.

В обох контрольних групах визначалося зниження МК крові до кінця раннього неонатального періоду. Вірогідних відмінностей концентрацій МК у дітей двох контрольних груп у динаміці виявлено також не було. Зміна показників анаеробного гліколізу у ранньому неонатальному періоді у недоношених дітей без РДС відображує особливості метаболічної адаптації дітей до позаутробного життя.

У таблиці 4.4 наведені показники анаеробного гліколізу у дітей з ММТ, ДММТ/НММТ і РДС. Як впливає з таблиці 4.4, рівень ПВК у дітей з групи Б 1.1 був вірогідно високим до кінця 1-ї доби і на 7-у добу життя у порівнянні з контрольною групою. У динаміці рівень ПВК у дітей з РДС залишався стабільним. Рівень МК крові у дітей з групи Б 1.1 виявився також підвищеним до кінця 1-ї доби і на 7-у добу життя у порівнянні з контрольною групою. У динаміці рівень МК у дітей з РДС залишався незмінним.

У недоношених новонароджених групи Б 1.2 рівень ПВК крові був вірогідно високим до кінця 1-ї доби та на 7-у добу життя у порівнянні з

контрольною групою. У динаміці рівень ПВК залишався стабільним. Вірогідних відмінностей показника ПВК між групами Б 1.2 і Б 1.1 виявлено не було, як на 1-у, так і на 7-у добу життя.

Таблиця 4.4

Показники пірвіноградної і молочної кислот крові у недоношених дітей з РДС (М 95% ДІ)

Групи	ПВК (ммоль/л)		МК (ммоль/л)	
	1-а доба	7-а доба	1-а доба	7-а доба
Група Б 1.1 (n=10)	0,127 (0,124- 0,130) ²	0,122 (0,117- 0,127) ²	4,75 (4,71- 4,79) ²	4,78 (4,75- 4,82) ²
Група Б 1.2 (n=10)	0,128 (0,125- 0,131) ²	0,125 (0,112- 0,130) ²	6,46 (6,40- 6,52) ^{2,3}	6,55 (6,51- 6,59) ^{2,3}
Контрольна група (n=10)	0,053 (0,048- 0,058) ¹	0,030 (0,029- 0,032)	1,60 (1,36- 1,88) ¹	0,98 (0,95- 1,04)

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників на початку та наприкінці раннього неонатального періоду у групі;

2. 2 - вірогідна різниця показників між групами з РДС і контрольною групою;

3. 3 - вірогідна різниця показників між групами з РДС.

Рівень МК крові у дітей групи Б 1.2 виявився високим, як у 1-у, так і на 7-у добу життя у порівнянні з контрольною групою. У динаміці у дітей з РДС рівень МК залишався незмінним. При зіставленні показників МК крові двох груп з РДС виявлено вірогідно більш високі рівні МК крові у недоношених дітей групи Б 1.2, як у 1-у, так і на 7-у добу життя, які перевищували показники дітей групи Б 1.1 у 1,4 рази. Таким чином, підвищення рівня МК крові у недоношених дітей з РДС відповідало ступеню гестаційної зрілості дітей.

Стан ВРО ліпідів і АОС крові у обстеженого контингенту дітей без РДС і з РДС вивчено за показниками АОА крові та рівнем МДА у 1-у і на 7-у добу життя. У таблиці 4.5 наведено середні значення показників та 95% ДІ для середніх величин у дітей з ММТ та ДММТ/НММТ без РДС. Отримані дані

свідчать про те, що у дітей двох груп без РДС (Б 2.1 та Б 2.2) знижений рівень АОА крові у 1-у добу вірогідно підвищувався до кінця раннього неонатального періоду. Вірогідних відмінностей показників АОА крові, як на початку, так і наприкінці раннього неонатального періоду між групами Б 2.1 та Б 2.2 виявлено не було.

Таблиця 4.5

Показники вільнорадикального окислення ліпідів у дітей без РДС (М 95% ДІ)

Групи	АОА (мкекв/хв·мл)		МДА (мкекв/г·гем)	
	1-а доба	7-а доба	1-а доба	7-а доба
Група Б 2.1 (n=10)	4,82 (4,78- 4,87) ¹	5,10 (5,02- 5,18)	5,16 (5,10- 5,23) ¹	3,79 (3,70- 3,88)
Група Б 2.2 (n=10)	4,76 (4, 73- 4,79) ¹	5,01 (4, 97- 5,05)	5,24 (5,15- 5,32) ¹	3,88 (3,79- 3,94)

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників на початку та наприкінці раннього неонатального періоду у групі;

2 2 - вірогідна різниця показників між контрольними групами.

У дітей без РДС визначався підвищений рівень МДА крові у 1-у добу життя з його зниженням до кінця раннього неонатального періоду. Вірогідних відмінностей показників МДА на 1-у і на 7-у добу життя між групами виявлено не було.

У таблиці 4.6 наведено показники ВРО ліпідів і АОС крові у дітей з ММТ, ДММТ/НММТ та РДС. Як виходить з таблиці 4.6, рівень АОА крові у дітей групи Б 1.1 виявився зниженим у 1-у і 7-у добу життя у порівнянні з контрольною групою. У динаміці рівень АОА крові у дітей з РДС залишався стабільним. Рівень МДА крові був підвищеним на початку і наприкінці раннього неонатального періоду у порівнянні з контрольною групою. У динаміці рівень МДА у дітей з РДС був незмінним.

У недоношених новонароджених Б 1.2 рівень АОА крові виявився низьким у порівнянні з контрольною групою на 1-у і на 7-у добу життя. У динаміці рівень АОА у дітей з РДС залишався незмінним. При зіставленні

показників АОА крові двох груп із РДС виявлені вірогідно більш низькі рівні АОА крові у дітей групи Б 1.2 на 1-у і на 7-у добу життя.

Таблиця 4.6

Показники вільнорадикального окислення ліпідів у дітей з РДС (М 95% ДІ)

Групи	АОА (мкекв/хв·мл)		МДА (мкекв/г·гем)	
	1-а доба	7-а доба	1-а доба	7-а доба
Група Б 1.1 (n=10)	4,60 (4,50-4,71) ²	4,63 (4,57- 4,68) ²	5,61 (5,47- 5,74) ²	5,67 (5,49- 5,75) ²
Група Б 1.2 (n=10)	4,29 (4,19- 4,38) ^{2,3}	4,26 (4,20- 4,31) ^{2,3}	6,84 (6,62- 6,97) ^{2,3}	6,85 (6,73- 6,97) ^{2,3}
Контрольна група (n=10)	4,76 (4,73- 4,79) ¹	5,01 (4,97- 5,05)	5,24 (5,15- 5,32) ¹	3,88 (3,79- 3,94)

Примітки: 1.1 - вірогідна різниця показників на початку та наприкінці раннього неонатального періоду у групі;

2. 2 - вірогідна різниця показників між групами з РДС і контрольною групою;

3. 3 - вірогідна різниця показників між групами з РДС.

Рівень МДА у недоношених новонароджених групи Б 1.2 виявився високим у порівнянні з контрольною групою. У динаміці рівень МДА у дітей з РДС залишався високим. При порівнянні показників двох груп із РДС виявлені вірогідно більш високі рівні МДА у недоношених новонароджених групи Б 1.2, як на 1-у, так і на 7-у добу життя, які перевищували показники дітей групи групи Б 1.1 у 1,2 рази. Таким чином, зниження рівня АОА крові та підвищення рівня МДА при РДС відповідало ступеню зрілості недоношених і, відповідно, тяжкості перебігу РДС.

Для вивчення взаємозв'язку клінічних і біохімічних характеристик недоношених дітей з РДС був проведений аналіз з обчисленням коефіцієнтів кореляції. У дітей групи Б 1.1 спостерігався сильний прямий кореляційний зв'язок між оцінкою за шкалою Сільвермана та МК крові ($r=0,80$; $p<0,005$) у 1-у добу життя. Сильний зворотній кореляційний зв'язок виявлений між оцінкою за шкалою Сільвермана та pO_2 крові ($r=-0,91$; $p<0,001$), ВЕ ($r=-0,82$; $p<0,004$) у 1-у годину життя та ВЕ крові у 1-у добу життя ($r=-0,82$; $p<0,004$).

Помірний позитивний кореляційний зв'язок спостерігається між оцінкою за шкалою Сільвермана та $p\text{CO}_2$ ($r=0,64$; $p<0,044$) у 1-у годину життя, $p\text{CO}_2$ ($r=0,68$; $p<0,005$) у 1-у добу життя. Зворотня помірна кореляція доведена між оцінкою за шкалою Сільвермана та рН крові ($r= -0,64$; $p<0,045$), АОА крові ($r= -0,42$; $p<0,002$) у 1-у добу життя. Таким чином, у дітей з середньотяжким РДС, у яких у розпалі захворювання оцінка за шкалою Сільвермана не перевищувала 6 балів доведена тісна кореляція з підвищеними рівнями МК і $p\text{CO}_2$ крові і зниженими показниками рН, ВЕ, $p\text{O}_2$ і АОА крові, що підтверджувала напрямок змін вивчених показників.

У дітей групи Б 1.2 спостерігався сильний прямий кореляційний зв'язок між оцінкою за шкалою Сільвермана та МК крові ($r=0,88$; $p<0,001$) у 1-у добу життя, $p\text{CO}_2$ ($r=0,92$; $p<0,001$) у 1-у годину життя, $p\text{CO}_2$ ($r=0,93$; $p<0,001$) у 1-у добу життя. Сильний зворотній кореляційний зв'язок виявлено між оцінкою за шкалою Сільвермана та $p\text{O}_2$ ($r= -0,92$; $p < 0,001$) у 1-у годину, $p\text{O}_2$ ($r= -0,83$; $p<0,003$) у 1-у добу, ВЕ ($r= -0,91$; $p<0,001$) у 1-у годину та 1-у добу життя, рН ($r= -0,93$; $p<0,001$) у 1-у годину і рН ($r= -0,79$; $p<0,006$) у 1-у добу, а також АОА крові ($r= -0,92$; $p<0,001$) у 1-у добу життя. Таким чином, у дітей з тяжким РДС, у яких у розпалі захворювання спостерігалася оцінка за шкалою Сільвермана 7 і більше балів, доведена тісна кореляція з високими рівнями МК, $p\text{CO}_2$ крові і зниженими показниками рН, ВЕ, $p\text{O}_2$ і АОА крові.

При вивченні коефіцієнтів кореляції між біохімічними показниками у дітей групи Б 1.1 спостерігався сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем МК і ПВК крові ($r=0,90$; $p<0,001$) у 1-у добу життя. Зіставлення показників ВРО ліпідів виявило помірну зворотню кореляцію між АОА та МДА крові ($r= -0,64$; $p<0,05$) у 1-у добу життя. Порівнюючи коефіцієнти кореляції між показниками КОС крові отримано сильний прямий кореляційний зв'язок між $p\text{O}_2$ і рН ($r=0,81$; $p<0,004$), $p\text{O}_2$ і ВЕ ($r=0,95$; $p<0,001$), рН і ВЕ ($r=0,90$; $p<0,001$) у 1-у годину життя, $p\text{CO}_2$ у 1-у годину і $p\text{CO}_2$ у 1-у добу життя ($r=0,82$; $p<0,004$), рН у 1-у годину та рН у 1-у добу життя ($r=0,92$; $p<0,001$). Сильна зворотня кореляція спостерігалася між $p\text{O}_2$ і

$p\text{CO}_2$ ($r = -0,77$; $p < 0,008$) у 1-у годину життя. Помірна пряма кореляція виявлена між $p\text{O}_2$ у 1-у годину та $p\text{O}_2$ у 1-у добу ($r = 0,65$; $p < 0,004$).

При зіставленні коефіцієнтів кореляції між показниками анаеробного гліколізу, ВРО ліпідів і КОС у дітей групи Б 1.1 встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між концентраціями МК і МДА у 1-у добу ($r = 0,70$; $p < 0,02$). Помірний зворотній кореляційний зв'язок спостерігався між МК у 1-у добу і рН у 1-у годину життя ($r = -0,73$; $p < 0,001$), МК у 1-у добу і ВЕ у 1-у годину та у 1-у добу ($r = -0,65$; $p < 0,04$), а також між МДА у 1-у добу і ВЕ у 1-у годину життя ($r = -0,63$; $p < 0,05$).

Помірна пряма кореляція встановлена між показниками ПВК і МДА у 1-у добу життя ($r = 0,67$; $p < 0,003$). Помірна зворотня кореляція спостерігалася між ПВК у 1-у добу і рН у 1-у годину ($r = -0,68$; $p < 0,001$), ПВК у 1-у добу і рН у 1-у добу ($r = -0,66$; $p < 0,001$), ПВК у 1-у добу і ВЕ у 1-у годину і у 1-у добу ($r = -0,72$; $p < 0,02$), ПВК і $p\text{O}_2$ у 1-у добу ($r = -0,66$; $p < 0,04$).

У обстежених групи Б 1.2 спостерігався сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем МК і ПВК крові ($r = 0,89$; $p < 0,001$) у 1-у добу життя. Зіставлення показників ВРО ліпідів виявило сильний зворотній зв'язок між АОА і МДА крові ($r = -0,99$; $p < 0,001$) у 1-у добу життя.

Порівнянням коефіцієнтів кореляції між показниками КОС крові встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між $p\text{O}_2$ і рН крові ($r = 0,97$; $p < 0,001$) у 1-у годину, $p\text{O}_2$ у 1-у годину і рН у 1-у добу ($r = 0,77$; $p < 0,001$), $p\text{O}_2$ у 1-у годину і ВЕ у 1-у годину і у 1-у добу життя ($r = 0,96$; $p < 0,001$), $p\text{O}_2$ у 1-у годину і $p\text{O}_2$ у 1-у добу ($r = 0,94$; $p < 0,001$), рН у 1-у годину і ВЕ у 1-у добу життя ($r = 0,98$; $p < 0,001$), $p\text{CO}_2$ у 1-у годину і $p\text{CO}_2$ у 1-у добу ($r = 0,91$; $p < 0,001$). Помірна пряма кореляція виявлена між рН у 1-у годину і рН у 1-у добу ($r = 0,73$; $p < 0,02$). Сильний зворотній кореляційний зв'язок спостерігався між $p\text{O}_2$ і $p\text{CO}_2$ у 1-у годину ($r = -0,92$; $p < 0,001$), $p\text{O}_2$ і $p\text{CO}_2$ у 1-у добу ($r = -0,82$; $p < 0,004$), $p\text{CO}_2$ у 1-у годину і ВЕ у 1-у добу ($r = -0,98$; $p < 0,001$), $p\text{CO}_2$ у 1-у годину і рН у 1-у добу ($r = -0,98$; $p < 0,001$).

При зіставленні коефіцієнтів кореляції між показниками анаеробного гліколізу, ВРО ліпідів і КОС у дітей групи Б 1.2 встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між концентраціями МК і МДА крові у 1-у добу ($r=0,83$; $p<0,01$), між ПВК і МДА ($r=0,89$; $p<0,001$) у 1-у добу життя. Сильна зворотня кореляція спостерігалася між МК у 1-у добу і рН у 1-у годину життя ($r= -0,93$; $p<0,001$), МК і рН у 1-у добу ($r= -0,79$; $p<0,006$), МК у 1-у добу і рО₂ у 1-у годину ($r= -0,95$; $p<0,001$), МК і рО₂ у 1-у добу ($r= -0,92$; $p<0,002$), МК у 1-у добу і ВЕ у 1-у годину та в 1-у добу ($r= -0,95$; $p<0,001$), МДА у 1-у добу і ВЕ крові у 1-у годину життя ($r= -0,91$; $p<0,001$), ПВК у 1-у добу і рН у 1-у годину ($r= -0,96$; $p<0,001$), ПВК у 1-у добу і ВЕ у 1-у годину та у 1-у добу ($r= -0,94$; $p<0,001$), ПВК і рО₂ у 1-у добу ($r= -0,95$; $p<0,002$). Помірна зворотня кореляція виявлена між ПВК і рН у 1-у добу життя ($r= -0,73$; $p<0,02$).

Таким чином, у недоношених дітей з РДС доведено наявність гіпоксемії, гіперкапнії і ацидозу змішаного характеру з різним ступенем компенсації, активація анаеробного гліколізу, активація ВРО ліпідів на фоні зниження активності АОС. Виявлені метаболічні порушення відображують патогенез метаболічних змін при РДС [5, 57]. У дітей з ДММТ/НММТ доведено декомпенсований респіраторно-метаболічний ацидоз з дуже низьким показником ВЕ, виражену активацію анаеробного гліколізу протягом раннього неонатального періоду, а також виражену інтенсифікацію ВРО ліпідів на фоні зниження активності АОС. Такі метаболічні зміни відповідали тяжкості перебігу РДС у всіх обстежених цієї групи.

З метою визначення найбільш значущих для прогнозу виникнення РДС і прогнозу тяжкого РДС біохімічних показників у недоношених дітей з ММТ і ДММТ/НММТ проведено факторний аналіз Varimax normalized усіх вивчених кількісних показників (клінічних, показників КОС і газів крові, анаеробного гліколізу, ВРО ліпідів і АОС). Навантаження факторів урахувалося значущим, якщо величина їх модуля перевищувала 0,7 (рис. 4.1).

За даними факторного аналізу виділено 3 модулі факторів навантаження (ФН), показники в яких були тісно пов'язані між собою і визначали значущість і вірогідність їх у виникненні РДС і розвитку тяжкого РДС. Перший модуль - антропометричний – об'єднував показники малої маси тіла при народженні (величина ФН=0,9785), довжини (величина ФН=0,9139) і дуже малої і надзвичайно малої маси тіла (величина ФН=0,9780) при народженні.

Другий модуль факторів навантаження – показників оксигенації і метаболізму – об'єднував рО₂ крові у 1-у годину життя (величина ФН= -0,9315), рН у 1-у годину (величина ФН= -0,9087), АОА у 1-у добу (величина ФН= -0,9564) і ВЕ у 1-у годину і 1-у добу життя (величина ФН= -0,9556).

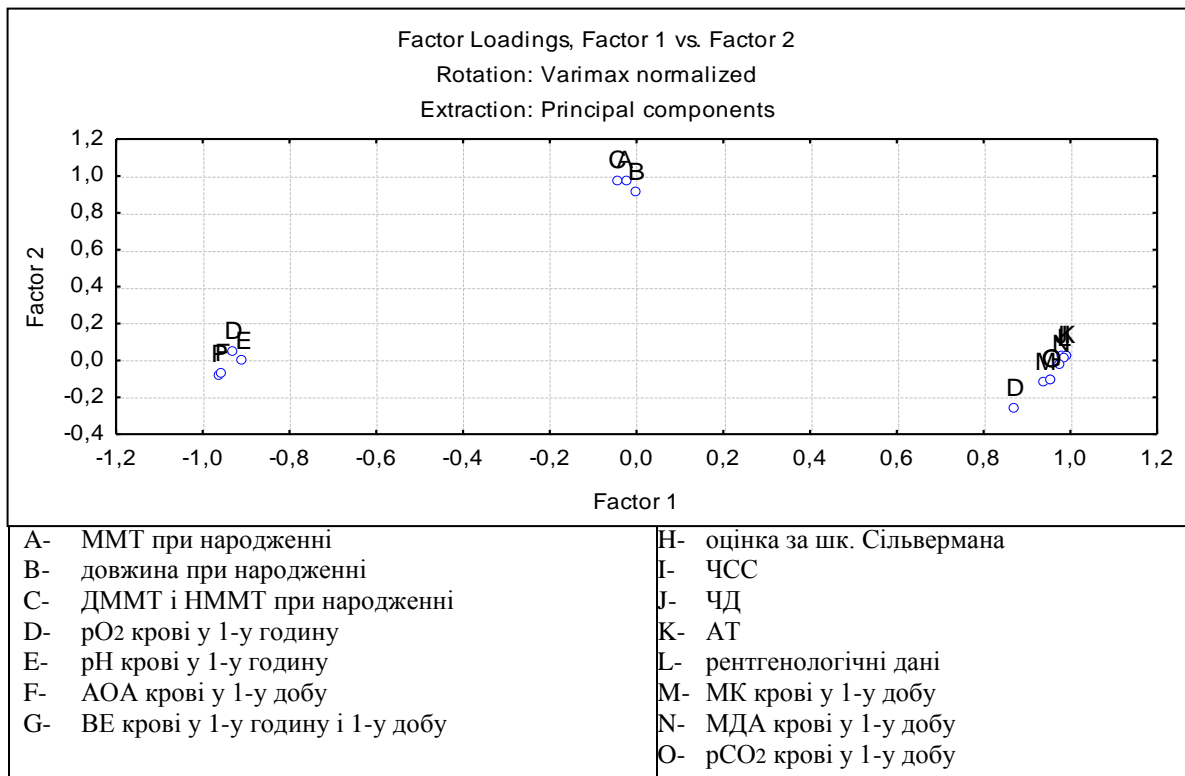


Рис. 4.1 Факторний аналіз Varimax normalized кількісних показників у недоношених дітей

Третій модуль факторів навантаження – клініко-метаболічний – складався з оцінки за шкалою Сільвермана (величина ФН= 0,8698), ЧСС (величина ФН=0,9908), ЧД (величина ФН=0,9780), АТ (величина ФН=0,9908), рентгенологічних даних (величина ФН=0,9852) і лабораторних показників – МК крові у 1-у добу (величина ФН=0,9402), МДА у 1-у добу життя (величина ФН=0,9763) і рСО₂ крові у 1-у добу життя (величина

ФН=0,9556). Таким чином, величина I модулю факторного навантаження склала (0,91-0,97). Величина II модулю факторного навантаження виявилася (-0,90 - (-0,96)). Величина III модулю факторного навантаження склала (0,86-0,99). Такі сильні кореляційні зв'язки ФН у I модулі демонструють значущість не тільки дуже малої і надзвичайно малої маси тіла у виникненні РДС, але і малої маси тіла при народженні, а також підкреслюють правильність розподілу обстежених недоношених дітей з урахуванням маси тіла при народженні.

Сильні кореляційні зв'язки ФН у II модулі доводять значущість зниження показників pO_2 і рН крові у 1-у годину життя у розвитку РДС. Сильна кореляція факторів навантаження у III модулі підтверджує значущість підвищення рівня МК і МДА крові у 1-у добу життя у розвитку тяжкого РДС.

Виявлені статистично вірогідні відмінності показників КОС і газів крові у 1-у добу життя, анаеробного гліколізу і ВРО ліпідів у 1-у добу життя і обчислення довірчих інтервалів для середніх величин показників стало основою для розробки прогностичних (діагностичних) тестів виникнення РДС і розвитку тяжкого РДС. У випадках зниження показника у дітей з РДС використовували верхню межу ДІ, у випадках підвищення показника - нижню межу ДІ.

У таблиці 4.7 наведено прогностичну цінність біохімічних показників у розвитку РДС. Найбільша діагностична чутливість відносно імовірності виникнення РДС спостерігалася у теста pO_2 крові у 1-у годину життя менше 30,91мм рт. ст. (ДЧ=0,95), рН у 1-у годину менше 7,13 (ДЧ=0,90) і ВЕ крові у 1-у годину життя (ДЧ=0,90). Діагностична специфічність цих тестів була також високою (ДС=0,95, 0,90 і 0,90 відповідно). Прогностична цінність позитивного результату цих тестів визначалася як висока (ПЦПР=0,95, 0,90 і 0,90 відповідно). ПЦНР цих тестів склала (0,95, 0,90 і 0,90 відповідно). Отже, тільки тест pO_2 крові у 1-у годину мав відношення правдоподібності при позитивному результаті (ВППР) більше 10, а при негативному його

результаті (ВПНР) - нижче 0,1 і, таким чином, тест істотно впливав на послятестову імовірність розвитку РДС у дітей.

У таблиці 4.8 наведено прогностичну цінність біохімічних показників у розвитку тяжких РДС.

Найбільша діагностична чутливість відносно імовірності виникнення тяжких РДС у недоношених новонароджених була характерна для тестів МК крові у 1-у добу більше 6,40 ммоль/л, ВЕ у 1-у годину і 1-у добу більше - 19,04 ммоль/л і МДА крові у 1-у добу вище 6,62 мкмоль/г-гем (ДЧ від 0,95 до 0,81), (ДС від 0,84 до 0,95). Прогностична цінність позитивного результату вищеперерахованих тестів виявилася високою (ПЦПР від 0,95 до 0,85). Прогностична цінність негативного результату цих тестів була високою (ПЦНР від 0,80 до 0,95). Відношення правдоподібності при позитивному результаті (ВППР) більше 10, а при негативному його результаті (ВПНР) - нижче 0,1 виявилася тільки у теста МК крові у 1-у добу. Отже, тест МК крові вище 6,40 ммоль/л може істотно впливати на післятестову імовірність розвитку тяжкого РДС у дітей як з ММТ, так і з ДММТ/НММТ при народженні.

Таким чином, аналіз КОС і газів артеріалізованої капілярної крові у дітей без РДС довів, що статистично вірогідних відмінностей показників рН, рО₂, рСО₂ і ВЕ у дітей з ММТ без РДС і у недоношених з ДММТ/НММТ без РДС у 1-у годину, у 1-у і на 7-у добу життя виявлено не було. Динаміка показників КОС і газів крові свідчила про компенсований респіраторно-метаболический ацидоз у 1-у годину і до кінця 1-ї доби життя і про нормальний стан КОС на 7-у добу життя.

У дітей з ММТ і середньотяжким РДС спрямованість порушень КОС і газів крові відповідала респіраторно-метаболическому компенсованому ацидозу у 1-у годину життя і до кінця 1-ї доби, що підтверджувалося вірогідно низьким рО₂ крові, нормальним рН, збільшенням дефіциту основ і підвищенням рСО₂. На 7-у добу життя спостерігався компенсований метаболический ацидоз, тому що зберігався дефіцит основ.

Таблиця 4.7

Прогностична цінність лабораторних досліджень у розвитку РДС у недоношених дітей

Лабораторні показники	ДЧ (95% ДІ)	ДС (95% ДІ)	ПЦПР	ПЦНР	ВППР	ВПНР
pO ₂ 1-а година < 30,91 мм рт. ст.	0,95 (0,80-0,99)	0,95 (0,80-0,99)	0,95	0,95	19,0	0,05
pCO ₂ 1-а година > 70,42 мм рт. ст.	0,81 (0,83-0,97)	0,84 (0,66-0,95)	0,85	0,80	5,1	0,19
pH 1-а година < 7,13	0,90 (0,74-0,97)	0,90 (0,747-0,97)	0,90	0,90	9,0	0,11
BE 1-а година > -13,08 ммоль/л	0,90 (0,74-0,97)	0,90 (0,74-0,97)	0,90	0,90	9,0	0,11

Таблиця 4.8

Прогностична цінність лабораторних досліджень у розвитку тяжкого РДС у недоношених дітей

Лабораторні показники	ДЧ (95% ДІ)	ДС (95% ДІ)	ПЦПР	ПЦНР	ВППР	ВПНР
pO ₂ 1-а година < 29,40 мм рт. ст.	0,80 (0,63-0,91)	0,80 (0,63-0,91)	0,80	0,80	4,0	0,25
pO ₂ 1-а доба < 44,70 мм рт. ст.	0,80 (0,63-0,91)	0,80 (0,63-0,91)	0,80	0,80	4,0	0,25
pCO ₂ 1-а година > 71,36 мм рт. ст.	0,80 (0,63-0,91)	0,80 (0,63-0,91)	0,80	0,80	4,0	0,25
pCO ₂ 1-а доба > 65,56 мм рт. ст.	0,80 (0,63-0,91)	0,80 (0,63-0,91)	0,80	0,80	4,0	0,25
pH 1-а година < 7,09	0,71 (0,54-0,84)	0,74 (0,55-0,88)	0,75	0,70	2,73	0,37
pH 1-а доба < 7,18	0,71 (0,54-0,84)	0,74 (0,55-0,88)	0,75	0,70	2,73	0,37
BE 1-а година і 1-а доба > -19,04 ммоль/л	0,81 (0,72-1,0)	0,84 (0,84-1,0)	0,85	0,80	5,1	0,19
ПВК 1-а доба > 0,125 ммоль/л	0,71 (0,54-0,84)	0,74 (0,55-0,88)	0,75	0,70	2,73	0,37
МК 1-а доба > 6,40 ммоль/л	0,95 (0,80-0,99)	0,95 (0,84-1,0)	0,95	0,95	19,0	0,05
МДА 1-а доба > 6,62 мкмоль/Г·гем	0,81 (0,60-1,0)	0,84 (0,58-0,90)	0,85	0,80	5,1	0,19
АОА 1-а доба < 4,38 мкекв/хв·мл	0,71 (0,54-0,84)	0,74 (0,55-0,88)	0,75	0,70	2,73	0,37

При тяжкому РДС у дітей з ДММТ/НММТ спостерігався декомпенсований респіраторно-метаболический ацидоз у 1-у годину і 1-у добу життя та компенсований метаболический ацидоз на 7-у добу життя. Дефіцит основ виявився значним і перевищував не тільки показник контрольної групи, а і групи дітей з ММТ і РДС. Зниження показників рН і ВЕ крові відповідало тяжкості перебігу захворювання.

Вивчення анаеробного гліколізу у недоношених дітей без РДС довело відомі закономірності метаболическої адаптації у дітей з ММТ і з ДММТ/НММТ - підвищення рівнів ПВК і МК крові у 1-у добу з вірогідним зниженням цих показників до 7-ї доби життя.

У недоношених новонароджених з РДС виявлена активація процесів анаеробного гліколізу - підвищені рівні ПВК і МК крові у 1-у добу і на 7-у добу життя. У дітей з ДММТ/НММТ з тяжким РДС рівень МК крові у 1-у і на 7-у добу життя виявився дуже високим у порівнянні з контролем і не знижувався у динаміці. Підвищення рівня МК крові відповідало тяжкості перебігу захворювання.

Вивчення стану ВРО ліпідів і АОС у недоношених без РДС довело однакову спрямованість процесів пероксидації у дітей з ММТ і у дітей з ДММТ/НММТ - зниження рівня АОА крові на початку раннього неонатального періоду і підвищення у динаміці до 7-ї доби, а також підвищення рівня МДА у 1-у добу і зниження до кінця раннього неонатального періоду. Такі зміни відображують у недоношених дітей більш низьку активність АОС і активацію ВРО ліпідів у періоді адаптації.

У дітей з РДС спостерігалось погіршення функціонування АОС і інтенсифікація процесів ліпідної пероксидації у 1-у і на 7-у добу життя - вірогідне зниження рівнів АОА крові і підвищення рівнів МДА протягом раннього неонатального періоду. Зниження показника АОА і підвищення МДА відповідало тяжкості перебігу РДС у дітей з ДММТ/НММТ. У дітей з ДММТ/НММТ виявлявся низький рівень АОА крові і дуже високий рівень МДА на 1-у і на 7-у добу життя.

Вивчено кореляційний взаємозв'язок між клінічними і параклінічними характеристиками у недоношених дітей з ММТ з середньотяжким РДС і тяжким РДС у дітей з ДММТ/НММТ. При аналізі коефіцієнтів кореляції між оцінкою за шкалою Сільвермана та біохімічними показниками виявлено, що чим вище оцінка за шкалою Сільвермана, тим вище рівень МК крові і тим нижче показники ВЕ і АОА крові. Сильні та помірної сили прямі і зворотні кореляційні відношення спостерігалися між оцінкою за шкалою Сільвермана і рівнем $p\text{CO}_2$ у 1-у годину і у 1-у добу життя, $p\text{O}_2$ і рН крові у 1-у годину та 1-у добу. Сильні і помірні кореляційні зв'язки, прямі і зворотні, виявлено між більшістю вивчених показників. Сила кореляційного зв'язку і її спрямованість підтверджують тісний взаємозв'язок між показниками КОС, анаеробного гліколізу та ВРО ліпідів у дітей з РДС.

Ураховуючи статистично вірогідні відмінності показників КОС і газів крові, анаеробного гліколізу, ВРО ліпідів при РДС та обчислення довірчого інтервалу для середніх величин були розроблені тести для прогнозу розвитку РДС і для прогнозу тяжкого РДС. Прогностичне значення тестів оцінювали не тільки за їх чутливістю, специфічністю, прогностичною цінністю позитивного і негативного результатів тестів, але й за відношенням правдоподібності при позитивному результаті тестування і негативному його результаті.

Найбільші ДЧ, ДС, ПЦПР, ПЦНР, ВППР більше 10, а ВПНР нижче 0,1 для прогнозу розвитку РДС визначалися у теста $p\text{O}_2$ у 1-у годину життя. Отримані результати статистичної обробки дозволяють зробити висновок про те, що тест $p\text{O}_2$ у 1 годину життя істотно впливає на післятестову імовірність розвитку РДС, як у дітей з ММТ, так і з ДММТ/НММТ і може бути використаний для прогнозу виникнення РДС.

Найбільші ДЧ, ДС, ПЦПР, ПЦНР, ВППР більше 10, а ВПНР нижче 0,1 для прогнозу розвитку тяжкого РДС визначалися у теста МК крові у 1-у добу життя. Він істотно впливає на післятестову імовірність розвитку тяжкого

РДС, як у дітей з ММТ, так і з ДММТ/НММТ і може бути використаний для прогнозу тяжкого перебігу РДС.

З метою визначення найбільш значущих для прогнозу виникнення РДС і прогнозу тяжкого РДС біохімічних показників у недоношених дітей з ММТ і ДММТ/НММТ проведено факторний аналіз Varimax normalized усіх вивчених кількісних показників. За даними факторного аналізу виділено 3 модулі факторів навантаження, показники в яких були тісно пов'язані між собою і визначали значущість і вірогідність їх у виникненні РДС і розвитку тяжкого РДС. Результати факторного аналізу підтвердили найбільшу значущість для прогнозу виникнення РДС показника pO_2 крові у 1-у годину життя, а для прогнозу розвитку тяжкого РДС – показника МК крові у 1-у добу життя.

Результати досліджень опубліковані у статті:

1. Прогностичне значення показників анаеробного гліколізу, вільнорадикального окиснення ліпідів і кислотного-основного стану при респіраторному дистрес-синдромі у недоношених новонароджених / Одеський медичний журнал. – 2010. – №5 (121). – С. 35 – 38.

РОЗДІЛ 5

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-
СИНДРОМУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Проспективно у 58 недоношених дітей (група А, основна), 30 з яких були з ММТ (група А 1.1 і А 2.1), а 28 обстежених з ДММТ/НММТ (група А 1.2 і А 2.2), була апробована схема профілактики та лікування РДС з використанням препаратів порактанту альфа (Curosurf®) і лівокарнітину (Елькар®). Групу порівняння (група Б) склали 101 дитина, із числа яких 72 народилися з ММТ (групи Б 1.1 і Б 2.1), а 29 дітей - з ДММТ/НММТ (групи Б 1.2 і Б 2.2), профілактику і лікування РДС яким проводили за загальноприйнятими принципами. У групі Б профілактика РДС включала призначення матері кортикостероїдів і токолітиків, а за показаннями – антибіотиків, надання адекватної реанімаційної допомоги у пологовому залі недоношеним дітям, забезпечення теплового захисту, використання nCPAP з тиском на видиху не більше 6 см водн. ст. У групі Б комплекс лікування РДС включав респіраторну підтримку (nCPAP-терапію або ШВЛ) з оксигенотерапією, яка забезпечувала рівень сатурації кисню 88-94% і нормальні показники КОС і газів крові, а також інфузійну терапію, парентеральне живлення, антибактеріальну терапію та інотропну підтримку.

Теоретичним обґрунтуванням поєднаного використання порактанту альфа і лівокарнітину у групі А стали відомості про механізм дії цих препаратів. Препарат лівокарнітин є регулятором метаболізму довголанцюгових жирних кислот, нормалізує клітинний енергообмін, жировий, вуглеводний і білковий обмін, відновлює лужний резерв крові, чинить анаболічну, антигіпоксичну дію. Використання комбінації препаратів – порактанту альфа, що містить природний сурфактант, із замісною метою і лівокарнітину, що має метаболічну дію, може підвищити ефективність профілактики і лікування РДС у недоношених дітей.

Схема профілактики РДС включала призначення порактанту альфа усім недоношеним дітям з НММТ, а також з ДММТ у випадках відсутності курсу гормонопрофілактики РДС і при неефективності масочної ШВЛ та передбаченні довготривалої ШВЛ, і дітям з ММТ при 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 при вагітності, пізній гестоз вагітних, низький соціально-економічний статус сім'ї та чоловіча стать плода, ендотрахеально у дозі 100 - 200 мг/кг у 1-у годину життя.

З метою лікування другу й третю дозу порактанту альфа, 100 мг/кг кожна, призначали через 6 - 12 годин у випадках, якщо за даними пульсоксиметрії і КОС крові дитина потребувала концентрацію кисню в дихальній суміші вище ніж 40%, або при nCPAP-терапії з позитивним тиском на видиху більше 6 см водн. ст. спостерігалось погіршення стану дитини. Лівокарнітин 20% розчин з лікувальною метою призначали ентерально у дозі 35мг на 2 - 5мл 5% розчину глюкози через 12 годин за 30 хвилин до годування протягом 7 днів.

Клінічну ефективність розробленої схеми профілактики оцінювали за частотою виникнення РДС і за частотою розвитку тяжкого РДС. Клінічну ефективність схеми лікування РДС оцінювали за результатами аналізу динаміки клінічних, лабораторних і інструментальних досліджень, а також за частотою виникнення ускладнень і за показниками летальності від РДС у основній групі і у групі порівняння.

При порівняльному аналізі дітей з ММТ співвідношення хлопчики/дівчатка в основній групі склало 1/0,52 у групі загальноприйнятої терапії - 1/0,64. Серед дітей з ДММТ/НММТ співвідношення хлопчики/дівчатка в основній групі відповідало 1/0,30, у групі порівняння - 1/0,23. У таблиці 5.1 наведені клінічні характеристики дітей порівнювальних груп.

Таблиця 5.1

Маса тіла та гестаційний вік дітей основної групи та групи порівняння
(М 95% ДІ)

Показники	ММТ		ДММТ/НММТ	
	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=72)	Основна група (n=28)	Група порівняння (n=29)
Маса тіла, (г)	1760,85 (1549,50- 2052,20)	1741,40 (1579,50- 2049,60)	1205,54 (850,60- 1470,30)	1195,45 (844,40- 1473,50)
Гестаційний вік, (тижні)	31,75 (30,47- 32,66)	31,50 (30,37- 32,75)	28,50 (27,25- 29,75)	28,38 (26,38- 29,75)

Як виходить з табл. 5.1, діти основної групи, як з ММТ, так і з ДММТ/НММТ, за масою тіла та гестаційним віком вірогідно не відрізнялися від обстежених новонароджених групи загальноприйнятої профілактики та терапії РДС.

У 1-у годину життя у дітей основної групи з ММТ середня частота дихання склала 55,57 дихань за 1 хвилину (95% ДІ 54,57 - 56,56), у групі загальноприйнятої профілактики РДС - 54,19 дихань за 1 хвилину (95% ДІ 53,29 - 55,10). У дітей основної групи з ДММТ/НММТ середня частота дихання відповідала 55,76 дихань за 1 хвилину (95% ДІ 54,51 - 57,01), у групі загальноприйнятої профілактики РДС - 55,00 дихань за 1 хвилину (95% ДІ 53,13 - 56,87). Середня оцінка дихальних розладів за шкалою Сільвермана у дітей з ММТ основної групи склала 2,87 бали (95% ДІ 2,59 - 3,14), у групі порівняння - 2,92 бали (95% ДІ 2,73 - 3,11). У дітей з ДММТ/НММТ основної групи середня оцінка за шкалою Сільвермана відповідала 2,76 бали (95% ДІ 2,49 - 3,06), а у дітей групи порівняння - 2,81 бали (95% ДІ 2,46 - 3,16). Таким чином, у 1-у годину життя, клінічні характеристики дітей з ММТ і недоношених новонароджених з ДММТ/НММТ основної групи вірогідно не

відрізнялися від таких групи порівняння, тобто групи профілактики і терапії РДС без використання порактанту альфа і лівокарнітину.

Відносний ризик розвитку РДС і тяжкого РДС у дітей основної групи та групи порівняння наведено у таблицях 5.2 і 5.3.

Таблиця 5.2

Статистичні показники ефективності профілактики РДС у дітей з ММТ

Групи	Основна група (n=30) Ні/так (%)	Група порівняння (n=72) Ні/так (%)	χ^2	p	RR (95% ДІ)	RRR (95% ДІ)	NNT (95% ДІ)
РДС	20/10 (33,3)	20/52 (72,2)	11,85	0,001	0,46 (0,25-0,76)	54 (40-68)	3 (2-4)
У тому числі тяжкий РДС	8/2 (20,0)	10/42 (80,8)	12,23	0,001	0,25 (0,04-0,71)	75 (61-89)	2 (1-3)

Як впливає з табл. 5.2 і 5.3, у дітей основної групи, як з ММТ, так і з ДММТ/НММТ доведено вірогідно низький відносний ризик розвитку РДС. Зниження відносного ризику виникнення РДС на 54% спостерігалось як у дітей з ММТ, так і з ДММТ/НММТ. При цьому для попередження 1 випадку захворювання потребували профілактики РДС тільки 3 недоношені дитини з ММТ і 3 дитини з ДММТ/НММТ. У дітей основної групи, як з ММТ, так і з ДММТ/НММТ виявлявся вірогідно низький відносний ризик розвитку тяжкого РДС. Зниження відносного ризику виникнення тяжкого РДС на 75% спостерігалось у дітей з ММТ і на 67% з ДММТ/НММТ. Для попередження 1 випадку тяжкого РДС потребували лікування захворювання за розробленою схемою 2 недоношені дитини з ММТ і 2 з ДММТ/НММТ.

Перші клінічні симптоми РДС у дітей з ММТ основної групи виникали на 8,0 годині життя (95% ДІ 7,75-8,25), що вірогідно пізніше ніж у групі порівняння – на 5,0 годині життя (95% ДІ 4,75-5,25). У дітей з ДММТ/НММТ основної групи клінічні прояви РДС починали з'являтися на 5,5 годині життя

(95% ДІ 5,25-5,75), що вірогідно відрізнялося від початку захворювання у групі порівняння – на 2,5 годині (95% ДІ 2,0-3,0).

Таблиця 5.3

Статистичні показники ефективності профілактики РДС у дітей з
ДММТ/НММТ

Групи	Основна група (n=28) Ні/так (%)	Група порівняння (n=29) Ні/так (%)	χ^2	p	RR (95% ДІ)	RRR (95% ДІ)	NNT (95% ДІ)
РДС	21/7 (25,0)	13/16 (55,2)	4,21	0,04	0,45 (0,19-0,97)	54 (41-67)	3 (2-4)
У тому числі тяжкий РДС	5/2 (28,6)	2/14 (87,5)	5,45	0,02	0,32 (0,08-0,90)	67 (54-80)	2 (1-3)

Розпал захворювання в основній групі з ММТ спостерігався на 32, 0 годині життя (95% ДІ 31,00-33,00), що вірогідно пізніше часу розпалу у групі порівняння – на 28,75 годині (95% ДІ 28,25-29,25). У дітей з ДММТ/НММТ основної групи розпал захворювання діагностували на 28,0 годині життя (95% ДІ 27,50-28,50), що вірогідно відрізнялося від часу розпалу РДС у групі загальноприйнятої профілактики і терапії – на 24,5 годині життя (95% ДІ 23,75-25,25).

Динаміка клінічних симптомів РДС у недоношених дітей з ММТ, ДММТ/НММТ основної групи та групи обстежених, що одержували загальноприйнятую терапію РДС, наведено у таблицях 5.4 і 5.5. Результати дослідження доводять, що використання порактанту альфа і лівокарнітину з лікувальною метою сприяє більш швидкій позитивній динаміці клінічних симптомів у тих випадках, коли незважаючи на проведену профілактику РДС все-таки розвинувся.

У дітей основної групи з ММТ (табл. 5.4) нормалізація середнього АТ і ЧСС виявилася на 3,5 доби раніше у порівнянні з новонародженими групи загальноприйнятої терапії. Зникнення периферійних набряків, олігурії і

здуття живота спостерігалось на 2,0 доби раніше, нормалізація аускультативних даних у легенях – на 2,9 доби раніше, зникнення глухості тонів серця – на 3,5 доби, нормалізація рентгенологічних даних – на 2,9 доби раніше, а зникнення вторинної легеневої гіпертензії – на 1,7 доби раніше, ніж у групі порівняння.

Таблиця 5.4

Динаміка клінічних симптомів у дітей з ММТ на етапі лікування РДС
(М 95% ДІ)

Клінічна симптоматика	Основна група (n=10)	Група Б 1.1 (n=52)
Терміни нормалізації ЧСС, доба	2,60 (2,12-3,08)*	6,10 (5,74-6,46)
Терміни нормалізації середнього АТ, доба	2,60 (2,12-3,08)*	6,10 (5,74-6,46)
Терміни зникнення периферійних набряків, доба	2,20 (1,72-2,68)*	4,26 (3,90-4,62)
Терміни нормалізації аускультативних даних, доба	7,60 (7,12-8,08)*	10,50 (10,14-10,86)
Терміни зникнення глухості тонів серця, доба	2,60 (2,12-3,08)*	6,10 (5,74-6,46)
Терміни зникнення олігурії, доба	2,20 (1,72-2,68)*	4,26 (3,90-4,62)
Терміни зникнення здуття живота, доба	2,20 (1,72-2,68)*	4,26 (3,90-4,62)
Терміни нормалізації рентгенологічних даних, доба	7,60 (7,12-8,08)*	10,50 (10,14-10,86)
Терміни зникнення легеневої гіпертензії, доба	6,50 (6,12-6,88)*	8,20 (7,84-8,56)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

У дітей з ДММТ/НММТ основної групи (табл. 5.5) у порівнянні з дітьми, що одержували загальноприйнятту терапію, також як і у дітей з ММТ, вірогідно раніше нормалізувалися ЧСС, середній АТ і зникала глухість серця. Терміни нормалізації аускультативних і рентгенологічних даних в основній групі дітей скорочувалися на 3,1 доби, зникнення олігурії і здуття живота - на 2,3 доби раніше, а легеневої гіпертензії – 3,1 доби раніше у порівнянні з дітьми групи загальноприйнятої терапії.

Динаміка клінічних симптомів у дітей з ДММТ/НММТ на етапі лікування
РДС (М 95% ДІ)

Клінічна симптоматика	Основна група (n=7)	Група Б 1.2 (n=16)
Терміни нормалізації ЧСС, доба	3,60 (3,30-3,90)*	6,24 (5,88-6,60)
Терміни нормалізації середнього АТ, доба	3,60 (3,30-3,90)*	6,24 (5,88-6,60)
Терміни зникнення периферійних набряків, доба	4,20 (3,90-4,50)*	6,24 (5,88-6,60)
Терміни нормалізації аускультативних даних, доба	9,20 (8,90-9,50)*	16,06 (15,70-16,42)
Терміни зникнення глухості тонів серця, доба	3,60 (3,30-3,90)*	6,24 (5,88-6,60)
Терміни зникнення олігурії, доба	3,60 (3,30-3,90)*	5,94 (5,58-6,30)
Терміни зникнення здуття живота, доба	4,60 (4,30-4,90)*	6,24 (5,88-6,60)
Терміни нормалізації рентгенологічних даних, доба	9,20 (8,90-9,50)*	16,06 (15,70-16,42)
Терміни зникнення легеневої гіпертензії, доба	9,40 (9,10-9,70)*	12,54 (12,20-12,88)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$)

Використання порактанту альфа та лівокарнітину у лікуванні РДС у недоношених новонароджених сприятливо діяло на процеси КОС, анаеробного гліколізу та ВРО ліпідів. Динаміка показників КОС і газів крові дітей основної групи та новонароджених з групи загальноприйнятої терапії наведено у таблицях 5.6 і 5.7.

На етапі лікування РДС з використанням порактанту альфа та лівокарнітину у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ вже до кінця 1-ї доби життя спостерігався компенсований респіраторно-метаболический ацидоз, а у обстежених з групи загальноприйнятої терапії спостерігався декомпенсований респіраторно-метаболический ацидоз.

Таблиця 5.6

Динаміка показників КОС та газів крові у дітей з ММТ і РДС на етапі лікування (М 95%ДІ)

Час	рО ₂ (мм рт. ст.)		рСО ₂ (мм рт. ст.)		рН		ВЕ (ммоль/л)	
	Основна група (n=10)	Група порівняння (n=10)	Основна група (n=10)	Група порівняння (n=10)	Основна група (n=10)	Група порівняння (n=10)	Основна група (n=10)	Група порівняння (n=10)
На початку РДС	30,04 (29,17-30,93)	30,06 (29,20-30,91)	71,06 (70,50-71,66)	71,14 (70,42-71,86)	7,24 (7,23-7,25)	7,25 (7,23-7,27)	-13,80 (-14,02-13,58)	-13,58 (-14,08-13,08)
1-а доба	50,25 (50,05-50,45) ^{1,2}	45,07 (44,14-45,99) ²	54,10 (53,40-54,80) ^{1,2}	65,40 (64,92-65,88) ²	7,38 (7,37-7,39) ^{1,2}	7,34 (7,32-7,36) ²	-10,60 (-10,90-10,30) ^{1,2}	-13,58 (-14,08-13,08)
7-а доба	51,90 (50,00-53,80)	53,21 (52,41-54,01) ²	42,00 (40,80-43,20) ²	42,05 (41,08-43,02) ²	7,39 (7,38-7,40) ²	7,38 (7,37-7,39) ²	-8,22 (-8,61-7,91) ^{1,2}	-9,28 (-9,97-8,60) ²

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників між основною групою та групою порівняння;
2. 2 - вірогідна різниця показників за часом від попередніх у групі.

Таблиця 5.7

Динаміка показників КОС та газів крові у дітей з ДММТ/НММТ і РДС на етапі лікування (М 95%ДІ)

Час	рО ₂ (мм рт. ст.)		рСО ₂ (мм рт. ст.)		рН		ВЕ (ммоль/л)	
	Основна група (n=7)	Група порівняння (n=10)	Основна група (n=7)	Група порівняння (n=10)	Основна група (n=7)	Група порівняння (n=10)	Основна група (n=7)	Група порівняння (n=10)
На початку РДС	28,08 (26,64-29,40)	28,01 (26,62-29,39)	71,90 (70,86-72,93)	72,29 (71,36-73,21)	7,10 (7,07-7,13)	7,07 (7,05-7,09)	-19,20 (-20,20-18,90)	-19,77 (-20,49-19,04)
1-а доба	50,26 (49,32-50,17) ^{1,2}	43,65 (42,60-44,70) ²	54,20 (53,38-55,20) ^{1,2}	66,20 (65,56-66,84) ²	7,26 (7,25-7,27) ^{1,2}	7,17 (7,16-7,18) ²	-14,20 (-13,45-14,99) ^{1,2}	-19,77 (-20,49-19,04)
7-а доба	51,60 (50,10-52,31)	50,25 (49,24-51,26) ²	43,40 (41,54-43,86) ²	44,08 (42,84-45,32) ²	7,37 (7,36-7,38) ²	7,36 (7,35-7,38) ²	-6,34 (-6,96-5,71) ^{1,2}	-14,36 (-15,18-13,53) ²

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників між основною групою та групою порівняння;
2. 2 - вірогідна різниця показників за часом від попередніх у групі.

На 7-у добу життя показники рО₂, рСО₂ і рН крові в основній групі не відрізнялися від таких у групі загальноприйнятої терапії. Рівні же ВЕ крові в основній групі дітей з ММТ і ДММТ/НММТ виявилися статистично вірогідно вищими у порівнянні з такими, що одержували загальноприйнятую терапію. Таким чином, усі показники свідчили про нормальний стан КОС і газів крові у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ.

На фоні лікування РДС з використанням порактанту альфа і лівокарнітину у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ до кінця раннього неонатального періоду спостерігалася нормалізація процесів анаеробного гліколізу (табл. 5.8 і 5.9).

Таблиця 5.8

Динаміка показників піровиноградної та молочної кислот крові у дітей з ММТ і РДС на етапі лікування (М 95% ДІ)

Час	Показник ПВК (ммоль/л)		Показник МК (ммоль/л)	
	Основна група (n=10)	Група порівняння (n=10)	Основна група (n=10)	Група порівняння (n=10)
1-а доба	0,123 (0,120-0,126)	0,127 (0,124-0,130)	4,77 (4,74-4,80)	4,75 (4,71-4,79)
7-а доба	0,058 (0,048-0,068) ^{1,2}	0,122 (0,117-0,127)	1,00 (0,94-1,04) ^{1,2}	4,78 (4,75-4,82)

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників між основною групою та групою порівняння; 2.2 - вірогідна різниця показників на початку та наприкінці раннього неонатального періоду у групі.

У дітей з РДС основної групи з ММТ рівень ПВК крові знижувався у 2,1 рази, а з ДММТ/НММТ – 2,5 рази у порівнянні з групою загальноприйнятої терапії, а рівень МК крові знизився у 4,7 рази у дітей з ММТ і у 4,6 у дітей з ДММТ/НММТ.

На фоні лікування РДС з використанням порактанту альфа і лівокарнітину у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ до кінця раннього

неонатального періоду спостерігалася нормалізація функціонування АОС і стабілізація процесів ВРО ліпідів (табл. 5.10 і 5.11).

Таблиця 5.9

Динаміка показників пірвиноградної та молочної кислот крові у дітей з ДММТ/НММТ і РДС на етапі лікування (М 95% ДІ)

Час	Показник ПВК (ммоль/л)		Показник МК (ммоль/л)	
	Основна група (n=7)	Група порівняння (n=10)	Основна група (n=7)	Група порівняння (n=10)
7-а доба	0,060 (0,048-0,064) ^{1,2}	0,125 (0,112-0,130)	6,02 (0,94-1,10) ^{1,2}	6,55 (6,51-6,59)
1-а доба	0,127 (0,123-0,130)	0,128 (0,125-0,131)	6,52 (6,48-6,57)	6,46 (6,40-6,52)

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників між основною групою та групою порівняння; 2.2 - вірогідна різниця показників на початку та наприкінці раннього неонатального періоду у групі.

Таблиця 5.10

Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів у дітей з ММТ і РДС на етапі лікування (М 95% ДІ)

Час	Показник АОА (мкекв/хв·мл)		Показник МДА (мкекв/г·гем)	
	Основна група (n=10)	Група порівняння (n=10)	Основна група (n=10)	Група порівняння (n=10)
1-а доба	4,65 (4,56-4,74)	4,60 (4,50-4,71)	5,66 (5,60-5,72)	5,61 (5,46-5,74)
7-а доба	5,08 (5,03-5,12) ^{1,2}	4,63 (4,57 - 4,68)	3,70 (3,58-3,82) ^{1,2}	5,67 (5,49-5,75)

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників між основною групою та групою порівняння; 2. 2 - вірогідна різниця показників на початку та наприкінці раннього неонатального періоду у групі.

Так, у дітей основної групи, як з ММТ, так і з ДММТ/НММТ до 7-ої доби життя рівень АОА крові підвищувався у 1,1 рази у порівнянні з показником 1-ї доби, тоді як у групах порівняння він залишався низьким.

Рівень МДА в основній групі з ММТ і з ДММТ/НММТ до кінця раннього неонатального періоду знижувався у 1,5 рази, а у дітей груп загальноприйнятої терапії залишався високим.

Таблиця 5.11

Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів у дітей з ДММТ/НММТ і РДС на етапі лікування (М 95% ДІ)

Час	Показник АОА (мкекв/хв·мл)		Показник МДА (мкекв/г·гем)	
	Основна група (n=7)	Група порівняння (n=10)	Основна група (n=7)	Група порівняння (n=10)
1-а доба	4,30 (4,18 - 4,36)	4,29 (4,19-4,38)	6,06 (5,84 - 6,29)	6,84 (6,62 - 6,97)
7-а доба	5,05 (5,00 - 5,10) ^{1,2}	4,26 (4,20 - 4,31)	3,78 (3,69 - 3,84) ^{1,2}	6,85 (6,73 - 6,97)

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників між основною групою та групою порівняння; 2. 2 - вірогідна різниця показників на початку та наприкінці раннього неонатального періоду у групі.

Про ефективність лікування РДС з використанням порактанту альфа і лівокарнітину у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ свідчить менша інтенсивність кисневої терапії в основній групі обстежених у порівнянні з новонародженими групи загальноприйнятої терапії (табл. 5.12 і 5.13).

У дітей з ММТ основної групи (табл. 5.12) вже через 15 хвилин показник FiO₂, необхідний для нормалізації SaO₂, вірогідно знизився у порівнянні з таким на початку РДС. Через 15 хвилин фракція інгаліруемого кисню, необхідна для нормалізації SaO₂, виявилася у 1,2 рази нижче у порівнянні з групою загальноприйнятої терапії, через 1-у годину - у 1,5 рази нижче, через 6 годин і 24 години - у 1,4 рази нижче у порівнянні з такою на початку РДС. За 24 години показник фракції інгаліруемого кисню в основній групі знизився у 1,6 рази, тоді як у групі загальноприйнятої терапії - у 1,1 рази. На 7-у добу показник фракції інгаліруемого кисню в основній групі виявився вірогідно низьким у порівнянні з групою загальноприйнятої терапії.

Динаміка показників фракції інгаліруємого кисню та пульсоксиметрії у дітей з ММТ на етапі лікування РДС (М 95% ДІ)

Час	Основна група (n=10)		Група Б 1.1 (n=52)	
	Показник FiO ₂	Показник SaO ₂ (%)	Показник FiO ₂	Показник SaO ₂ (%)
На початку РДС	0,75 (0,73-0,76)	82,80 (81,86-83,74)	0,76 (0,75-0,77)	82,75 (82,51-82,99)
Через 15 хвилин	0,65 (0,64-0,66) ^{1,2}	90,00 (89,41-90,58) ^{1,2}	0,76 (0,75-0,77)	89,15 (88,98-89,33) ²
Через 1 годину	0,50 (0,48-0,52) ^{1,2}	90,60 (89,90-91,30) ¹	0,76 (0,75-0,77)	89,15 (88,98-89,33)
Через 6 годин	0,50 (0,47-0,52) ¹	92,10 (91,12-93,10) ¹	0,70 (0,69-0,71) ²	89,15 (88,98-89,33)
Через 24 години	0,48 (0,46-0,50) ¹	93,30 (92,28-94,31) ¹	0,66 (0,64-0,67) ²	89,87 (89,65-90,08) ²
7-а доба	0,35 (0,33-0,37) ^{1,2}	93,30 (92,28-94,31)	0,40 (0,39-0,41) ²	92,08 (91,86-92,29) ²

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників між основною групою та групою Б 1.1;

2. 2 - вірогідна різниця показників за часом від попередніх у групі.

За даними пульсоксиметрії дітей основної групи сатурація кисню нормалізувалася через 15 хвилин після введення порактанту альфа і лівокарнітину і вірогідно перевищувала показник у групі загальноприйнятої терапії. Через 24 години показник SaO₂ в основній групі виявився найбільш високим і перевищував такий у групі загальноприйнятої терапії.

У дітей з ДММТ/НММТ основної групи (табл. 5.13) також, як і у дітей з ММТ, через 15 хвилин після введення порактанту альфа і лівокарнітину вірогідно знижувався показник FiO₂, необхідний для нормалізації SaO₂ у порівнянні з його значеннями на початку захворювання. За 24 години фракція інгаліруємого кисню в основній групі знизилася у 1,6 рази, а у групі

загальноприйнятої терапії - у 1,2 рази. На 7-у добу показник FiO_2 в основній групі виявився низьким у порівнянні з групою загальноприйнятої терапії.

Таблиця 5.13

Динаміка показників фракції інгаліруемого кисню та пульсоксиметрії у дітей з ДММТ/НММТ з РДС на етапі лікування (М 95% ДІ)

Час	Основна група (n=7)		Група Б 1.2 (n=16)	
	Показник FiO_2	Показник SaO_2 (%)	Показник FiO_2	Показник SaO_2 (%)
На початку РДС	0,78 (0,76-0,79)	83,86 (82,87-83,74)	0,79 (0,78-0,80)	83,81 (83,29-84,33)
Через 15 хвилин	0,66 (0,65-0,67) ^{1,2}	89,29 (87,90-90,67) ²	0,77 (0,75-0,78)	88,12 (87,65-88,60) ²
Через 1 годину	0,51 (0,49-0,52) ^{1,2}	90,29 (89,26-91,31) ¹	0,77 (0,75-0,78)	88,12 (87,65-88,60)
Через 6 годин	0,50 (0,49-0,52) ¹	91,86 (91,03-92,06) ¹	0,71 (0,70-0,72) ²	89,31 (88,77-89,85) ²
Через 24 години	0,49 (0,48-0,50) ¹	92,71 (91,69-93,74) ¹	0,66 (0,65-0,67) ²	89,31 (88,77-89,85)
7-а доба	0,35 (0,34-0,36) ^{1,2}	93,29 (92,59-93,98)	0,41 (0,40-0,42) ²	92,25 (91,72-92,78) ²

Примітки: 1. 1 - вірогідна різниця показників між основною групою та групою Б 1.2;

2. 2 - вірогідна різниця показників за часом від попередніх у групі.

Сатурація кисню у дітей основної групи досягала нормальних значень через 15 хвилин після введення порактанту альфа і лівокарнітину, але не перевищувала такий у групі загальноприйнятої терапії. Через 1 годину і 6 годин показник SaO_2 в основній групі дітей виявився вірогідно вище, ніж у групі порівнянні. Через 24 години SaO_2 перевищувала показник у групі порівняння. На 7-у добу життя SaO_2 не відрізнялася від такої у дітей із групи загальноприйнятої терапії.

Кисневу терапію у дітей з РДС проводили за допомогою ШВЛ з наступним переходом на nCPAP-терапію і на кисневий намет. Про ефективність лікування РДС з використанням порактанту альфа та лівокарнітину свідчили скорочення термінів перебування дітей на ШВЛ, на nCPAP-терапії і кисневої терапії в основній групі обстежених у порівнянні з дітьми групи загальноприйнятої терапії (табл. 5.14 і 5.15).

Таблиця 5.14

Терміни перебування на ШВЛ, nCPAP-терапії і терміни кисневої терапії у недоношених дітей з ММТ на етапі лікування РДС (М 95%ДІ)

Показники	Основна група (n=10)	Група Б 1.1 (n=52)
Терміни перебування на ШВЛ, доба	2,60 (2,10-3,10) *	4,50 (4,10-4,90)
Терміни перебування на nCPAP, доба	3,60 (3,10-4,10) *	5,50 (5,10-5,90)
Терміни кисневої терапії, доба	6,50 (6,12-6,88) *	8,20 (7,84-8,56)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Як виходить з таблиці 5.14, в основній групі дітей з ММТ на 1,9 доби скорочувалися терміни перебування на ШВЛ і на nCPAP-терапії у порівнянні з дітьми, що отримували загальноприйнятую терапію. Терміни кисневої терапії в основній групі скорочувалися на 1,7 доби.

В основній групі дітей з ДММТ/НММТ (табл. 5.15) терміни перебування на ШВЛ скорочувалися на 4,1 доби, на nCPAP-терапії – на 1,0 добу, терміни кисневої терапії – на 6,1 доби у порівнянні з дітьми, що отримували загальноприйнятую терапію.

Вивчення частоти супутньої патології і ускладнень РДС у дітей з ММТ довело, що ретинопатія в основній групі була відсутня, тоді як у групі порівняння спостерігалася у 5,8% (3) дітей. Приблизно з однаковою частотою зустрічалися: асфіксія при народженні (в основній - у 3,3% випадків, у групі порівняння - у 3,8%), ГІЕ (в основній - у 80,0%, в групі порівняння - у 84,6% досліджених), ЗВУР (в основній - у 10,0%, в групі порівняння - у 5,8% дітей), НЕК (в основній - у 10,0%, в групі порівняння - у 9,6% дітей), гіпербілірубінемія (в основній – 40,0%, в групі порівняння - у 42,3%

випадків), апное (в основній – 10,0%, в групі порівняння - у 3,8% випадків), ДВЗ-синдром (в основній - у 10,0%, в групі порівняння - у 9,6% дітей), гіповолемічний шок (в основній - у 30,0% дітей, в групі порівняння - у 34,6%). Проте, ВШК і пневмонія у дітей основної групи спостерігалися вірогідно рідше (табл. 5.16).

Таблиця 5.15

Терміни перебування на ШВЛ, nCPAP-терапії і терміни кисневої терапії у недоношених дітей з ДММТ/НММТ на етапі лікування РДС (М 95%ДІ)

Показники	Основна група (n=7)	Група Б 1.2 (n=16)
Терміни перебування на ШВЛ, доба	4,20 (3,90-4,50)*	8,32 (7,96-8,68)
Терміни перебування на nCPAP, доба	3,60 (3,30-3,90)*	4,60 (4,24-4,96)
Терміни кисневої терапії, доба	9,40 (9,10-9,70)*	15,46 (15,10-15,82)

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 5.16

Відносний ризик виникнення ускладнень у дітей з ММТ на етапі лікування РДС

Перина- тальна патологія	Основна група (n=10) Ні/так (%)	Група Б 1.1 (n=52) Ні/так (%)	χ^2	p	RR (95% ДІ)	RRR (95% ДІ)	NNT (95% ДІ)
ВШК	10/0 (0,0)	32/20 (38,5)	-	-	-	-	-
Пневмонія	6/4 (40,0)	10/42 (80,8)	5,31	0,02	0,49 (0,17- 0,94)	51 (37- 65)	3 (2-4)
Легенева кровотеча	10/0 (0,0)	52/0 (0,0)	-	-	-	-	-
Ретино- патія	10/0 (0,0)	49/3 (5,8)	-	-	-	-	-

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

У дітей з ДММТ/НММТ основної групи і групи, що одержувала загальноприйняту терапію приблизно з однаковою частотою діагностували наступну супутню патологія: асфіксію при народженні (в основній – була

відсутня, в групі порівняння - у 6,2%), ГІЕ (в основній - у 85,7%, у групі порівняння - у 93,7% досліджених), ЗВУР (в основній - у 14,3%, в групі порівняння - у 18,7% дітей), НЕК (в основній - у 14,3%, в групі порівняння - у 37,5% дітей), гіпербілірубінемію (в основній – у 85,7%, в групі порівняння - у 93,7% випадків), ДВЗ-синдром (в основній - у 42,8%, в групі порівняння - у 62,5% дітей), гіповолемічний шок (в основній - у 42,8% дітей, в групі порівняння - у 50,0%) і апное (в основній - у 51,4% дітей, в групі порівняння - у 37,5%). Частота ж ВШК, пневмонії і ретинопатії недоношених у дітей основної групи (табл. 5.17) виявилася вірогідно низькою, а легенева кровотеча і БДЛ в основній групі були відсутні.

Таблиця 5.17

Відносний ризик виникнення ускладнень у дітей з ДММТ/НММТ на етапі лікування РДС

Перина- тальна патологія	Основна група (n=7) Ні/так (%)	Група Б 1.2 (n=16) Ні/так (%)	χ^2	p	RR (95% ДІ)	RRR (95% ДІ)	NNT (95% ДІ)
ВШК	4/3 (42,8)	1/15 (93,7)	4,72	0,03	0,46 (0,29- 0,96)	54 (41- 67)	2 (1-3)
Пневмонія	5/2 (28,6)	1/15 (93,7)	7,61	0,007	0,31 (0,15- 0,82)	69 (56- 82)	2 (2-3)
Легенева кровотеча	7/0 (00,0)	14/2 (12,5)	-	-	-	-	-
Ретино- патія	6/1 (14,3)	6/10 (62,5)	2,81	0,05	0,23 (0,09- 0,97)	64 (51- 80)	3 (2-3)
БДЛ	7/0 (0,0)	13/3 (18,7)	-	-	-	-	-

Примітка. * - відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про те, що використання порактанту альфа і лівокарнітину в комплексі лікування вірогідно знижує відносний ризик виникнення таких ускладнень РДС, як ВШК і пневмонія, а також ретинопатія недоношених. У дітей з ММТ основної групи ВШК не спостерігалися. У недоношених з ДММТ/НММТ відносно зниження ризику виникнення ВШК

складає 54% і потребує лікування для попередження 1 випадку його виникнення у 2 дітей з ДММТ/НММТ з РДС. Відносно зниження ризику розвитку пневмонії відповідає 51% у дітей з ММТ і 69% - з ДММТ/НММТ і потребує лікування для попередження 1 випадку пневмонії 3 дітей з ММТ і 2 дітей з ДММТ/НММТ і РДС. Відносно зниження ризику виникнення ретинопатії складає 64% і потребує лікування для попередження 1 випадку ретинопатії 3 дітей з ДММТ/НММТ і РДС. БЛД в основній групі дітей з ДММН/НММТ не спостерігалася.

Терміни перебігу РДС у дітей з ММТ основної групи склали 7,60 доби (95% ДІ 7,12-8,08), тоді як у групі порівняння – 10,50 доби (95% ДІ 10,14-10,86), що вірогідно менше. Терміни перебігу РДС у дітей з ДММТ/НММТ основної групи відповідали лише 10,40 доби (95% ДІ 10,10-10,70), тоді як у групі порівняння – 16,06 доби (95% ДІ 15,70-16,42), що також вірогідно менше.

Серед 58 недоношених дітей основної групи померла 1 дитина з НММТ, тоді як у групі загальноприйнятої терапії (68 дітей) число померлих склало 6 дітей. Показник летальності від РДС в основній групі відповідав 1,7%, а в групі загальноприйнятої терапії – 8,8% ($p < 0,05$).

За даними літератури [38, 75, 86, 136, 174], побічними діями препарату порактанту альфа (Curosurf®) є легенева кровотеча і алергійні реакції, а лівокарнітину (Елькар®) – алергійні реакції, гастралгія, диспепсія і міастенія. При апробації розробленої схеми профілактики і лікування РДС побічних дій порактанту альфа і лівокарнітину не спостерігалось, що свідчить про безпеку їх застосування.

Таким чином, у ході дослідження доведено значущість несприятливих факторів ризику у розвитку РДС і, перш за все, у дітей з ММТ. Виявлено метаболічні порушення у недоношених новонароджених з РДС, які народилися з ММТ, ДММТ/НММТ - порушення КОС і газів крові, які були характерні для стану респіраторно-метаболічного ацидозу з різним ступенем компенсації, активація анаеробного гліколізу, зниження функціонування

АОС і інтенсифікація ВРО ліпідів. З урахуванням факторів ризику і метаболічних порушень у дітей з РДС у клінічних умовах була розроблена та апробована схема профілактики та лікування РДС.

Схема профілактики РДС включала призначення порактанту альфа усім недоношеним дітям з НММТ, а також з ДММТ у випадках відсутності курсу гормонопрофілактики РДС і при неефективності масочної ШВЛ та передбаченні довготривалої ШВЛ, і дітям з ММТ при 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 при вагітності, пізній гестоз вагітних, низький соціально-економічний статус сім'ї та чоловіча стать плода, ендотрахеально у дозі 100 - 200 мг/кг у 1 годину життя.

З метою лікування другу й третю дозу порактанту альфа, 100 мг/кг кожна, призначали через 6 - 12 годин у випадках, якщо за даними пульсоксиметрії і КОС крові дитина потребувала концентрацію кисню в дихальній суміші вище ніж 40%, або при nCPAP-терапії з позитивним тиском на видиху більше 6 см водн. ст. спостерігалось погіршення стану дитини. Лівокарнітин 20% розчин з лікувальною метою призначали ентерально у дозі 5 крапель на 2 - 5мл 5% розчину глюкози через 12 годин за 30 хвилин до годування протягом 7 днів.

Схема профілактики та лікування РДС з використанням порактанту альфа і лівокарнітину виявилася ефективною і безпечною, як у недоношених новонароджених з ММТ, так і з ДММТ/НММТ.

Висока ефективність дії порактанту альфа і лівокарнітину з метою профілактики РДС підтверджувалася зниженням відносного ризику розвитку РДС і ризику тяжкого РДС у недоношених дітей.

Доведено високу ефективність дії порактанту альфа і лівокарнітину з метою лікування РДС, що підтверджувалося вираженою позитивною динамікою клінічних симптомів у дітей основної групи у порівнянні з

групою загальноприйнятої терапії: скороченням термінів нормалізації ЧСС і середнього АТ, термінів зникнення периферійних набряків, олігурії, здуття живота, глухості тонів серця, легеневої гіпертензії, термінів нормалізації аускультативних та рентгенологічних даних.

Клінічна ефективність використання порактанту альфа і лівокарнітину у схемі профілактики та лікування РДС супроводжувалася прискоренням нормалізації КОС і газів крові (показників рН, рО₂, рСО₂, ВЕ). Нормалізація анаеробного гліколізу (зниження рівнів ПВК і МК крові), функціонування АОС (підвищення АОА крові), стабілізація процесів ВРО ліпідів (зниження рівня МДА крові) в основній групі відбувалися швидше, ніж у групі загальноприйнятої терапії РДС.

Про ефективність розробленої схеми лікування РДС судили також на основі зниження відносного ризику виникнення ускладнень - ВШК, пневмонії, легеневої кровотечі, ретинопатії недоношених і відсутності БЛД в основній групі дітей.

Про високу ефективність використання порактанту альфа і лівокарнітину у лікуванні РДС свідчили скорочення термінів кисневої терапії, більш швидке зниження фракції інгаліруемого кисню, необхідного для нормалізації показника SaO₂ за даними пульсоксиметрії, скорочення термінів перебування дітей на ШВЛ і nCPAP-терапії, а також зниження показника летальності від РДС в основній групі у порівнянні з групою загальноприйнятої терапії дітей з ММТ і ДММТ/НММТ.

Результати досліджень опубліковані у 2-х статтях:

1. Профілактика та лікування респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / Інтегративна антропологія. – 2010. - №1 (15). - С. 70 – 75.

2. Препарати замісної та метаболічної дії у профілактиці та лікуванні респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / Перинатологія і педіатрія. – 2011. - №1 (44). - С. 58 – 62.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Респіраторний дистрес-синдром залишається однією з провідних причин захворюваності і смертності серед новонароджених, особливо недоношених. РДС діагностують у 65% недоношених дітей, які народилися до 30 тижнів гестації, у 25% – з гестаційним віком 30-34 тижнів і до 5% – з гестацією більше 34 тижнів. Показник смертності від РДС у розвинутих країнах світу дорівнює 0,25‰. В останні десятиріччя накопичений великий обсяг інформації в сфері епідеміології, етіології, патогенезу і діагностики РДС у недоношених новонароджених [4, 17, 50]. Істотний прорив відбувся в питаннях профілактики та лікування РДС, що дозволило знизити показники пери- і неонатальної захворюваності та смертності [48, 91, 95, 96, 158, 187, 206].

З позицій доказової медицини ефективність профілактики і лікування РДС залежить не тільки від адекватних антенатальних заходів, у тому числі від своєчасної гормонопрофілактики РДС, від надання повного обсягу первинної реанімаційної допомоги дітям у пологовому залі, від забезпечення адекватних режимів оксигенації, але і від своєчасного ендотрахеального введення препаратів екзогенного сурфактанту із замісною метою [50, 65 – 67, 94]. Препарати натурального сурфактанту, в тому числі порактант альфа (Curosurf®), є препаратами вибору [57, 171 - 175]. В сучасній перинатології ведеться пошук препаратів, що підвищують ефективність використання сурфактантів у недоношених новонароджених, зокрема метаболічно активних препаратів [8, 47, 75, 123, 158, 191]. У багатьох рандомізованих дослідженнях доведено виразний метаболічний ефект лівокарнітину (L-карнітину) [36, 39, 42, 108, 147, 182]. У якості регулятора метаболізму, лівокарнітин нормалізує клітинний енергообмін, жировий, білковий і вуглеводний обмін, відновлює лужний резерв крові, має анаболічну та антигіпоксичну дію [39, 47, 108]. У цьому зв'язку поєднане використання

препаратів порактанту альфа у якості натурального сурфактанта і лівокарнітина, як препарату метаболічної дії, теоретично доцільно.

У зв'язку з цим сформульована мета роботи: підвищити ефективність профілактики і лікування РДС у недоношених новонароджених з ММТ і ДММТ/НММТ на основі урахування прогностичного значення факторів ризику і корекції метаболічних порушень шляхом використання в ранньому неонатальному періоді поєднаної замісної сурфактантної (порактанту альфа) і метаболічної терапії (лівокарнітину).

Для її вирішення поставлені такі завдання:

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

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

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

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

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

Завдання та мета дисертаційної роботи збігаються із пріоритетними напрямками Концепції Державної програми «Здорова дитина» на 2008-2017 рр.: підвищення доступності і якості медичної допомоги на всіх етапах розвитку дитини з позиції повного життєвого циклу; регіоналізація перинатальної допомоги з метою підвищення рівня виживання новонароджених дітей; зниження показників дитячої захворюваності, інвалідності та дитячої смертності в Україні [26].

Відповідно до поставленої мети роботи у ході проспективного рандомізованого дослідження обстежено 159 недоношених новонароджених, з яких у 74 (46,5%) виявлені клінічні ознаки РДС, у 85 (53,5%) дітей РДС був відсутній. Із 159 недоношених новонароджених з ММТ обстежено 102 (64,2%) дитини, з яких у 62 (39,0%) був діагностований РДС, у 40 (25,2%) РДС був відсутній. З ДММТ/НММТ обстежено 57 (35,8%) дітей, у 23 (14,4%) був підтверджений РДС, а у 34 (21,4%) недоношених РДС був відсутній (рис. 6.1).

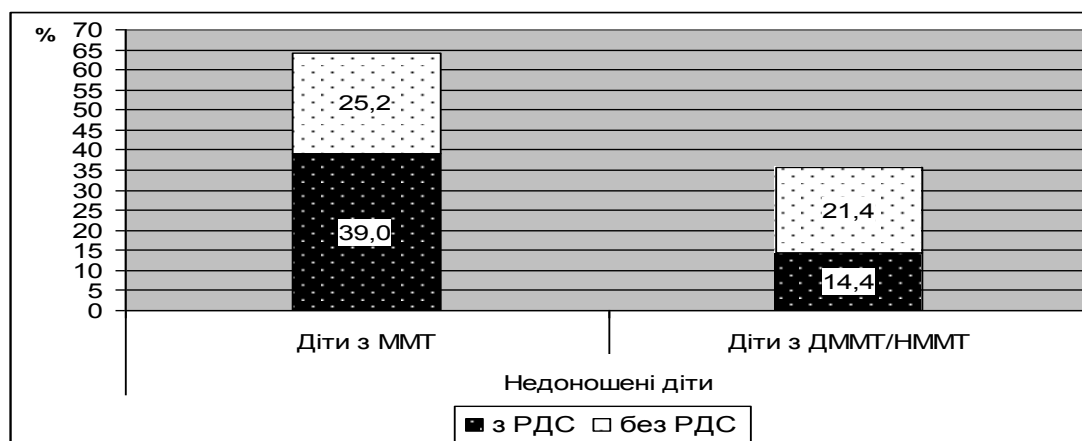


Рис. 6.1 Розподіл обстеженого контингенту недоношених дітей в когорті дослідження

Критеріями включення дітей у когарту дослідження були такі: гестаційний вік 34-24 тижня, маса тіла дітей при народженні - мала, дуже мала та надзвичайно мала. Критеріями виключення дітей з дослідження були вроджені вади розвитку (серця та магістральних судин, легенів, діафрагми та інших внутрішніх органів), ранній сепсис, травматичне ушкодження ЦНС.

Усі обстежені недоношені діти з урахуванням використання схем профілактики і лікування РДС – схеми із додатковим застосуванням порактанту альфа і лівокарнітину і схеми загальноприйнятої профілактики і лікування РДС – були розподілені на групи А (основна) і Б (порівняння). Додатково кожна з груп з урахуванням маси тіла при народженні і функціональної зрілості була розподілена ще на чотири групи: група А 1.1 – діти з ММТ і РДС та ГВ менше 33 тижнів; група А 1.2 – діти з ДММТ/НММТ і РДС та ГВ менше 30 тижнів; група А 2.1 – діти з ММТ без РДС та ГВ

менше 33 тижнів; група А 2.2 – діти з ДММТ/НММТ без РДС та ГВ менше 30 тижнів; група Б 1.1 – діти з ММТ і РДС та ГВ менше 33 тижнів; група Б 1.2 – діти з ДММТ/НММТ і РДС та ГВ менше 30 тижнів; група Б 2.1 – діти з ММТ без РДС та ГВ менше 33 тижнів; група Б 2.2 – діти з ДММТ/НММТ без РДС та ГВ менше 30 тижнів.

Ретроспективний аналіз епідеміологічних характеристик РДС довів, що кількість хворих на РДС серед недоношених та показник захворюваності на респіраторний дистрес-синдром в Одеському регіоні України у 2010 році виявився нижчим, ніж у 2006 році, а питома вага померлих і показник смертності від РДС у 2010 році у порівнянні з 2006 роком залишаються стабільними. Показник захворюваності на РДС серед недоношених новонароджених у 2010 році склав 83,75‰, у 2006 - 111,00‰, а частота РДС серед недоношених дітей – 8,37% і 11,10% відповідно (ВШ=0,73 95% ДІ 0,55 - 0,98). Показник захворюваності на РДС серед дітей, що народилися живими в Одеському регіоні у 2010 році склав 3,48‰, у 2006 - 4,71‰. Такі дані збігаються з даними іноземної літератури, де цей показник коливається у межах від 2,7 до 18,3‰ [128].

Регіональний показник смертності від РДС серед новонароджених у 2010 році склав 0,24‰, у 2006 – 0,26‰, а питома вага померлих від їх загальної кількості – 4,76% і 3,72% відповідно (ВШ=1,67 95% ДІ 0,50 - 5,79), тобто залишається стабільною, що узгоджується з даними літератури про величину показника смертності від РДС серед новонароджених – 0,25-0,30‰ [20]. Показник смертності від РДС серед недоношених новонароджених у 2010 році склав 4,2‰, а у 2006 – 7,7‰, тобто знизився у 1,8 рази, що зумовлено впровадженням сучасних перинатальних технологій.

Враховуючи різні механізми розвитку РДС у недоношених дітей з різним ступенем функціональної зрілості, окремо вивчалися клінічні дані більш зрілих дітей з ММТ та менш зрілих недоношених з ДММТ/НММТ.

Ретроспективне вивчення найбільш вагомих з погляду виникнення РДС несприятливих анте- та інтранатальних факторів у недоношених дітей з ММТ

при народженні з РДС і без РДС і проведення моноваріантного аналізу довело вірогідно високу імовірність розвитку РДС при цукровому і гестаційному діабеті у матері (ВШ=25,91 95% ДІ 3,21-566,60), істміко-цервікальної недостатності (ВШ=20,25 95% ДІ 3,78-143,67), відсутності антенатального спостереження (ВШ=5,90 95% ДІ 1,54-24,56), низькій оцінці дітей за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя (ВШ=5,90 95% ДІ 1,54-24,56), відсутності гормонопрофілактики РДС (ВШ=5,67 95% ДІ 1,57-21,54), низькому соціально-економічному статусі сім'ї (ВШ=5,67 95% ДІ 1,57-21,54), TORCH-інфекції у матері під час вагітності (ВШ=5,50 95% ДІ 1,51-20,73), пізньому гестозі вагітних (ВШ=4,49 95% ДІ 1,05-22,06), дистрес плода при вагітності (ВШ=4,50 95% ДІ 1,23-16,93) і чоловічої статі плода (ВШ=5,67 95% ДІ 1,57-21,54). Серед дітей з РДС і без РДС ВІЛ-інфікованість матерів виявлялася у 19,8% (20) випадків.

Проведення моноваріантного аналізу несприятливих факторів ризику у новонароджених з ДММТ/НММТ виявило високий ризик розвитку РДС у випадках дистреса плода при вагітності (ВШ=9,17 95% ДІ 1,19-88,66), передчасного відшарування плаценти у пологах (ВШ=7,33 95% ДІ 1,09-57,41), відсутності гормонопрофілактики РДС (ВШ=7,33 95% ДІ 1,09-57,41), при загрозі переривання вагітності (ВШ=6,93 95% ДІ 1,01-55,10), при низькій оцінці за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя (ВШ=6,75 95% ДІ 1,03-50,85), при проведенні ургентного кесаревого розтину (ВШ=4,96 95% ДІ 1,11-23,24) і чоловічої статі плода (ВШ=6,93 95% ДІ 1,01-55,10).

З метою доведення значущості впливу несприятливих факторів на розвиток РДС у дітей з ММТ і з ДММН/НММТ проведено їх аналіз за методом «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних (Data mining). Найбільш значущими факторами ризику виникнення РДС за даними цього аналізу у недоношених дітей є: TORCH-інфекція у матері під час вагітності ($\chi^2=42,43$, $p=0,0000001$), цукровий і гестаційний діабет у матері ($\chi^2=33,64$, $p=0,0000001$), відсутність гормонопрофілактики РДС ($\chi^2=29,32$, $p=0,000002$), низька оцінка за шкалою

Апгар на першій хвилині життя ($\chi^2=24,43$, $p=0,000020$), пізній гестоз ($\chi^2=23,80$, $p=0,000027$), дистрес плода при вагітності ($\chi^2=24,14$, $p=0,000023$), низький соціально-економічний статус сім'ї ($\chi^2=23,44$, $p=0,000033$) і чоловіча стать плода ($\chi^2=20,35$, $p=0,000143$). Пологи за ургентними показаннями кесаревим розтином ($\chi^2=13,77$, $p=0,003222$), загроза переривання вагітності ($\chi^2=12,50$, $p=0,005852$), відсутність антенатального спостереження ($\chi^2=12,42$, $p=0,006061$), відшарування плаценти під час пологів ($\chi^2=10,39$, $p=0,015520$) мають меншу значущість у розвитку РДС.

За результатами метода «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних (Data mining) найбільш значущими факторами ризику виникнення РДС у недоношених дітей з ДММТ/НММТ виявилися: відсутність гормонопрофілактики РДС ($\chi^2=42,43$, $p=0,0000001$), кесаревий розтин ($\chi^2=33,64$, $p=0,0000001$) і відшарування плаценти у пологах ($\chi^2=29,32$, $p=0,000002$). Дистрес плода при вагітності ($\chi^2=24,43$, $p=0,000020$), низька оцінка за шкалою Апгар ($\chi^2=24,14$, $p=0,000023$), загроза переривання вагітності ($\chi^2=23,80$, $p=0,000027$), аномалія розташування плаценти ($\chi^2=23,44$, $p=0,000033$), чоловіча стать плода ($\chi^2=20,35$, $p=0,000143$), TORCH-інфекція у матері під час вагітності ($\chi^2=13,77$, $p=0,003222$), вік матері старше 30 років ($\chi^2=12,50$, $p=0,005852$), відсутність антенатального спостереження ($\chi^2=12,42$, $p=0,006061$) і ранній гестоз ($\chi^2=10,39$, $p=0,015520$) мали меншу значущість у виникненні тяжкого РДС, як у дітей з ММТ, так і з ДММН/НММТ. Тобто, показники за двома методами аналогічні.

Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників про роль у розвитку РДС у першу чергу таких несприятливих факторів, як відсутність гормонопрофілактики при передчасних пологах у терміні гестації менше 34 тижнів, а також чоловічої статі плода [20, 21]. Варто також підкреслити, що у регіональному дослідженні співвідношення хлопчики/дівчатка у групах з РДС склало 1/0,67, а у групах без РДС - 1/1,05, що збігається з даними літератури про вагоме значення статтєвої належності - чоловічої статі - у розвитку РДС [50].

Клінічне обстеження недоношених новонароджених складалося з виявлення несприятливих факторів анте- та інтранатального періодів, даних об'єктивного обстеження з обов'язковою оцінкою дихальних розладів за шкалою Сільвермана, загальклінічних лабораторних і інструментальних досліджень, у тому числі рентгенографії органів грудної клітки, яку призначали при середньотяжких та тяжких дихальних розладах, а також ехокардіографії.

Клінічна характеристика обстеженого контингенту групи Б у простективному дослідженні проводилася з урахуванням наявності або відсутності РДС, маси тіла дітей при народженні, їх ГВ та функціональної зрілості дітей. Аналіз стартових клінічних характеристик дітей з РДС і без РДС довів, що у недоношених з РДС, як у групі з ММТ, так і в групі з ДММТ/НММТ, середні значення маси тіла та ГВ не відрізнялися від таких у групах без РДС. У дітей з ММТ і РДС середня маса тіла склала 1750,30г (95% ДІ 1580,60 - 2033,10), у недоношених без РДС - 1732,50г (95% ДІ 1578,40 - 2066,10). Середній ГВ у дітей з ММТ і РДС відповідав 31,75 тижням (95% ДІ 30,25 - 32,75), у недоношених без РДС - 31,50 тижням (95% ДІ 30,50 - 32,75). У обстежених з ДММТ/НММТ і РДС середня маса тіла склала 1190,70г (95% ДІ 830,55 - 1464,80), у дітей без РДС 1200,20г (95% ДІ 858,20 - 1482,20). Середній ГВ відповідав 28,25 тижнів (95% ДІ 26,50 - 29,75), а у обстежених без РДС - 28,00 тижнів (95% ДІ 26,25 - 29,50).

Зіставлення клінічних характеристик недоношених новонароджених з РДС виявило, що у функціонально незрілих дітей з ДММТ/НММТ при народженні терміни початку захворювання і розпалу захворювання були більш ранніми у порівнянні з групою більш зрілих дітей з ММТ, а терміни перебігу РДС - довшими. Терміни початку захворювання у дітей з ДММТ/НММТ склали 2,5 годин (95% ДІ 2,0-3,0) у порівнянні з 5,0 годин (95% ДІ 4,75-5,25) у дітей з ММТ, а розпал захворювання спостерігали на 24,5 годині (95% ДІ 23,75-25,25) у порівнянні з 28,75 годинами (95% ДІ 28,25-29,25) у дітей з ММТ. Терміни перебігу захворювання у дітей з

ДММТ/НММТ склали 16,06 доби (95% ДІ 15,70-16,50) у порівнянні з 10,50 доби (95% ДІ 10,14-10,86) у дітей з ММТ.

У дітей як з ММТ, так і з ДММТ/НММТ і РДС спостерігалися вірогідно високі оцінки за шкалою Сільвермана, показники ЧСС, ЧД і низький середній АТ. Середня оцінка за шкалою Сільвермана у дітей з ДММТ/НММТ 8,43 бали (95% ДІ 7,76-9,11), тоді як у групі з ММТ – 6,5 бали (95% ДІ 6,22 - 6,77). Середня ЧД у групі з ДММТ/НММТ складала 82,97 (95% ДІ 81,31 - 84,64), тоді як у дітей з ММТ - 79,84 дихань за 1 хвилину (95% ДІ 78,49 - 81,90). Середня ЧСС у дітей з ДММТ/НММТ відповідала 177, 81 (95% ДІ 170,43 - 185,19), а у недоношених з ММТ - 168,12 ударів за хвилину (95% ДІ 166,51 - 169,73). Середній АТ у недоношених з ДММТ/НММТ відповідав 29,78 мм рт. ст. (95% ДІ 29,36 - 30,19), а у дітей з ММТ - 30,57 мм рт. ст. (95% ДІ 30,29 - 30,85).

Аналіз клінічних симптомів у групах з РДС довів, що у всіх дітей з ДММТ/НММТ у розпалі захворювання оцінка за шкалою Сільвермана сягала 7 і більше балів, тоді як у дітей з ММТ – у 19,2% (10) випадків вона була до 6 балів, а у 80,8% (42) дітей – вище 7 балів. Якщо генералізований ціаноз шкіри, гіпотонія м'язів, гіпорексія, приглушеність тонів серця, аускультативні прояви РДС (послаблене 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 рази частіше (ВШ=11,2 95% ДІ 2,07-79,98), здуття живота – у 17,3 рази частіше (ВШ=17,27 95% ДІ 3,11-126,25), а олігурія – у 24,00 рази (ВШ=24,00 95% ДІ 2,89-532,89) рази частіше, ніж у дітей з ММТ. За результатами модулю інтелектуального аналізу даних доведено найбільшу значущість таких клінічних симптомів при тяжкому РДС, 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 жорстких параметрах ШВЛ.

Зіставлення супутньої патології і ускладнень у дітей з РДС довело вірогідно більшу частоту ВШК, НЕК, ДВЗ-синдрому і апное у незрілих дітей з ДММТ/НММТ у порівнянні з більш зрілими недоношеними з ММТ. ВШК у дітей з ДММТ/НММТ діагностували у 9,38 рази частіше (95% ДІ 1,13-207,87), ДВЗ-синдром – у 15,67 рази частіше (95% ДІ 3,36-80,23), НЕК – у 5,64 рази частіше (95% ДІ 1,20-27,84), апное – у 15,00 рази частіше (95% ДІ 2,21-127,90), ретинопатію недоношених = у 10,00 рази частіше (1,77-180,12) у порівнянні з дітьми з ММТ. Легенева кровотеча і БЛД були відсутні в групі недоношених з ММТ. Пневмонію, ГПЕ, асфіксію при народженні, гіповолевмічний шок, ЗВУР, гіпербілірубінемію спостерігали з однаковою частотою у дітей, як з ММТ, так і з ДММТ/НММТ з РДС. За результатами модулю інтелектуального аналізу даних доведено найбільшу значущість при тяжкому перебігу РДС таких ускладнень, як ВШК ($\chi^2=30,27$, $p=0,000001$), пневмонії ($\chi^2=24,80$, $p=0,000017$) і легеневої кровотечі ($\chi^2=21,22$, $p=0,000094$). Результати регіонального дослідження збігаються з даними літератури про високу імовірність розвитку цих ускладнень при РДС [50, 51, 160].

Таким чином, за клінічними симптомами, термінами перебігу захворювання, частотою супутньої патології перебіг РДС у більш зрілих недоношених дітей з ММТ виявився сприятливим, що дало підставу урахувувати його як середньотяжкий. У недоношених функціонально незрілих дітей з ДММТ/НММТ перебіг захворювання був менш сприятливим, тобто тяжким і більш ускладненим.

Дефіцит легеневого сурфактанту та морфологічна незрілість легенів, що лежать в основі РДС, приводять до дихальної недостатності, а, отже, до гіпоксії і метаболічних порушень у недоношених новонароджених [1, 17]. У цьому зв'язку у обстеженого контингенту дітей вивчені КОС і гази крові за показниками рН, рО₂, рСО₂ і ВЕ, процеси анаеробного гліколізу за рівнями ПВК і МК крові, стан АОС і ВРО ліпідів за показниками АОА і МДА.

Вивчення КОС і газів капілярної крові у дітей без РДС (рис. 6.2), які народилися з ММТ і ДММТ/НММТ, свідчило про коменсований

респіраторно-метаболический ацидоз у 1-у годину життя і до кінці 1-ї доби (нормальний рН, низькі рО₂ і ВЕ, підвищений рСО₂), і про нормальний стан КОС на 7-у добу життя. Отримані результати збігаються з даними літератури про динаміку КОС у новонароджених, яка пов'язана з процесом становлення дихання в періоді адаптації [88].

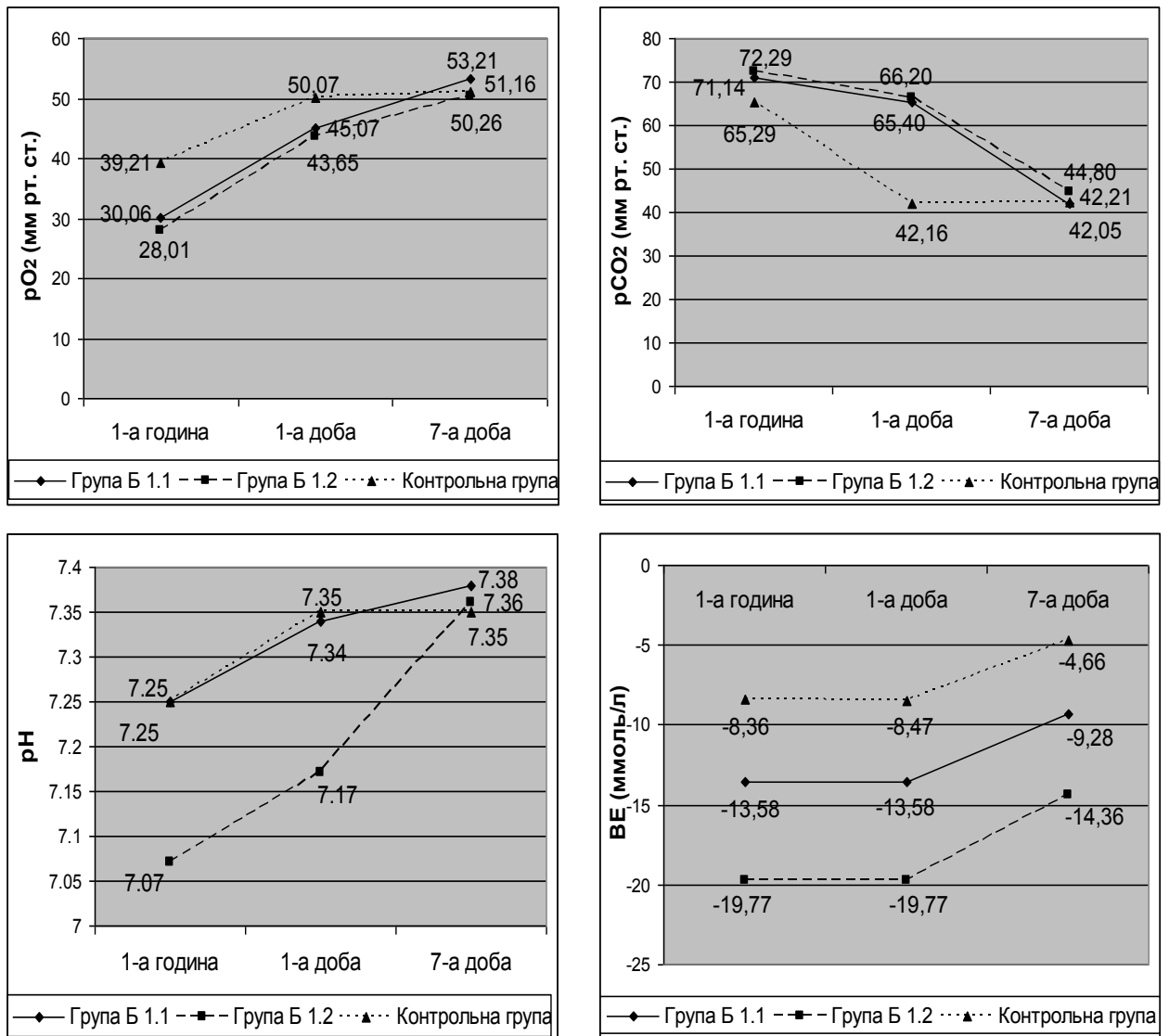


Рис. 6.2 Показники КОС крові у недоношених дітей з ММТ і ДММТ/НММТ

Аналіз КОС і газів крові у обстежених з РДС довів, що у дітей з ММТ і у дітей з ДММТ/НММТ у 1-у годину і 1-у добу життя спостерігався респіраторно-метаболический ацидоз з різним ступенем компенсації. У дітей з ММТ доведено компенсований респіраторно-метаболический ацидоз (нормальний рН, знижений рО₂ і ВЕ і підвищений рСО₂), який виявився у 1-

у годину, 1-у добу і на 7-у добу життя. У обстежених з ДММТ/НММТ у 1-у годину і до кінця 1-ї доби порушення КОС відповідали декомпенсованому респіраторно-метаболичному ацидозу (знижені рН і рО₂, низький ВЕ крові і підвищений рСО₂). На 7-у добу життя виявлявся компенсований метаболичний ацидоз (нормальні рН, рО₂, рСО₂ і знижений ВЕ у порівнянні з контрольною групою).

Динаміка показників рН, а також рО₂ і рСО₂ крові виявилася більш вираженою і швидкою, а динаміка рівня ВЕ крові - менш вираженою та менш швидкою. Так, у недоношених з РДС і ММТ у 1-у годину життя рН крові склав (7,25 95% ДІ 7,23 - 7,27) у порівнянні з (7,34 95% ДІ 7,32 - 7,36) до кінця 1-ї доби, а у обстежених з ДММТ/НММТ - (7,07 95% ДІ 7,05 - 7,09) у порівнянні з (7,17 95% ДІ 7,16 - 7,18) відповідно. Показник же ВЕ крові у 1-у годину і до кінця 1-ї доби залишався стабільним і підвищувався до кінця раннього неонатального періоду. У дітей з ММТ у 1-у годину і 1-у добу життя дефіцит основ відповідав (-13,58 ммоль/л 95% ДІ -14,08 - 13,08) у порівнянні з (-9,28 ммоль/л 95% ДІ -9,97 - 8,60) на 7-у добу життя, а у обстежених з ДММТ/НММТ - (-19,77 ммоль/л 95% ДІ -20,49 - (-19,04)) у порівнянні з (-14,36 ммоль/л 95% ДІ -15,18 - 13,53) відповідно.

Таким чином, при проведенні клініко-лабораторних зіставлень виявлена залежність ступеня виразності порушень КОС при РДС від маси тіла дітей при народженні, ГВ і ступеня функціональної зрілості. У незрілих обстежених з ДММТ/НММТ з тяжким перебігом РДС спостерігався декомпенсований респіраторно-метаболичний ацидоз у 1-у годину життя і до кінця 1-ї доби з значним дефіцитом основ або надлишком кислот (дуже низький ВЕ). До 7-ї доби життя порушення КОС відповідали компенсованому метаболичному ацидозу, але із значним дефіцитом основ (низьким рівнем ВЕ). Показник ВЕ перевищував такий у більш зрілих дітей з ММТ у 1-у годину, у 1-у добу і на 7-у добу життя у 1,5 рази. Показник рО₂ у обстежених з ДММТ/НММТ на 7-у добу життя виявився вірогідно нижчим і склав (50,25 мм рт. ст. 95% ДІ 49,24 - 51,26) у порівнянні з дітьми з ММТ

(53,21 мм рт. ст. 95% ДІ 52,41 - 54,01). Значний дефіцит основ або надлишок кислот протягом раннього неонатального періоду і більш низький показник парціального тиску кисню у крові на 7-у добу життя у дітей з ДММТ/НММТ свідчать про тяжкі метаболічні порушення, пов'язані з тяжким перебігом захворювання у цього контингенту дітей.

Вивчення анаеробного гліколізу у недоношених дітей без РДС, які народилися з ММТ і з ДММТ/НММТ, виявило вірогідне зниження показників ПВК і МК крові до 7-ї доби життя. При зіставленні рівнів ПВК і МК крові двох контрольних груп вірогідних відмінностей не виявлено.

Аналіз показників ПВК і МК крові у дітей з РДС довів активацію процесів анаеробного гліколізу у дітей з ММТ і у обстежених з ДММТ/НММТ. Рівень ПВК крові був підвищеним у 1-у добу і на 7-у добу, вірогідних відмінностей показника ПВК між групами з РДС не спостерігалось (рис. 6.3).

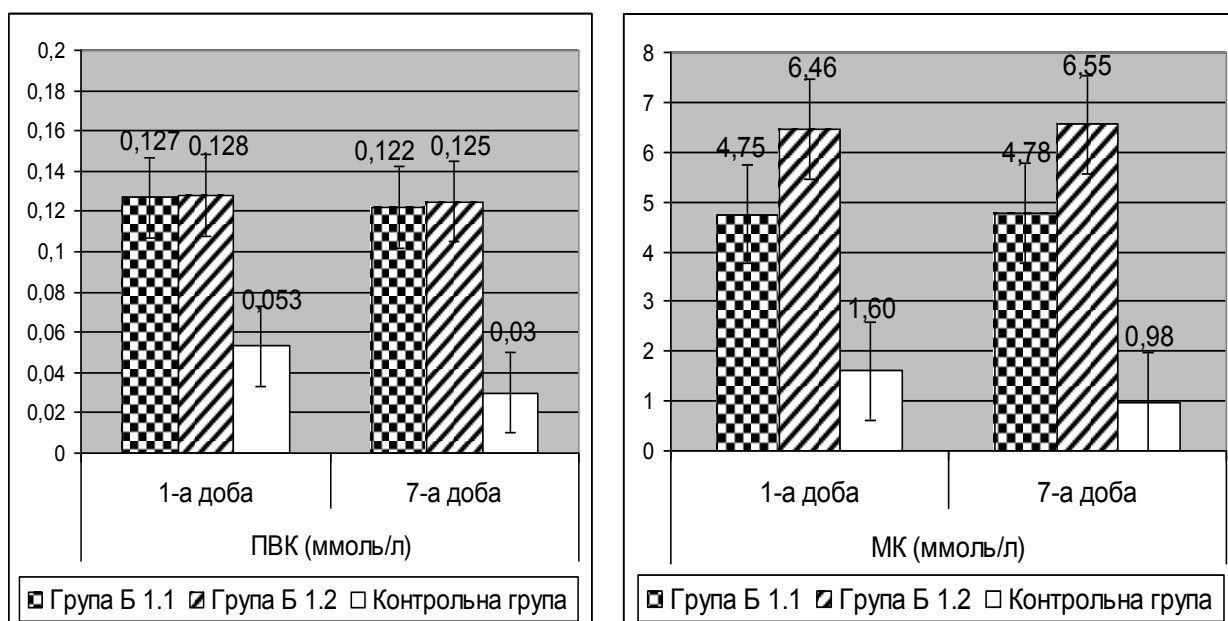


Рис. 6.3 Показники піровиноградної та молочної кислот крові у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ

Клініко-лабораторними зіставленнями доведена залежність підвищення рівня МК крові від маси тіла дітей при народженні, ГВ і ступеня функціональної зрілості. У незрілих дітей з ДММТ/НММТ і РДС з тяжким перебігом захворювання у 1-у добу життя спостерігався дуже високий рівень

МК крові (6,46 ммоль/л 95% ДІ 6,40 - 6,52) у порівнянні з більш зрілими недоношеними з ММТ (4,75 ммоль/л 95% ДІ 4,71 - 4,79). До 7-ї доби показники МК у групах з РДС залишалися стабільно високими. Згідно даним літератури, активація анаеробного гліколізу при респіраторній патології у недоношених дітей є одним з головних патогенетичних механізмів [72].

Вивчення стану ВРО ліпідів у недоношених без РДС виявило знижений рівень АОА крові у 1-у добу, який підвищувався у динаміці до 7-ї доби, а підвищений рівень МДА у 1-у добу знижувався до 7-ї доби. При зіставленні рівнів АОА і МДА двох контрольних груп вірогідних відмінностей виявлено не було. Така динаміка показників АОА і МДА крові відображає більш низьку активність АОС і активацію ВРО ліпідів у ранньому неонатальному періоді у умовно здорових недоношених дітей [72].

Аналіз стану ВРО ліпідів і АОС у дітей з РДС довів інтенсифікацію процесів ліпідної пероксидації на фоні зниженої активності АОС, як у недоношених з ММТ, так і з ДММТ/НММТ. Це проявлялося у статистично вірогідному зниженні рівня АОА крові та у підвищенні рівня МДА (рис. 6.4).

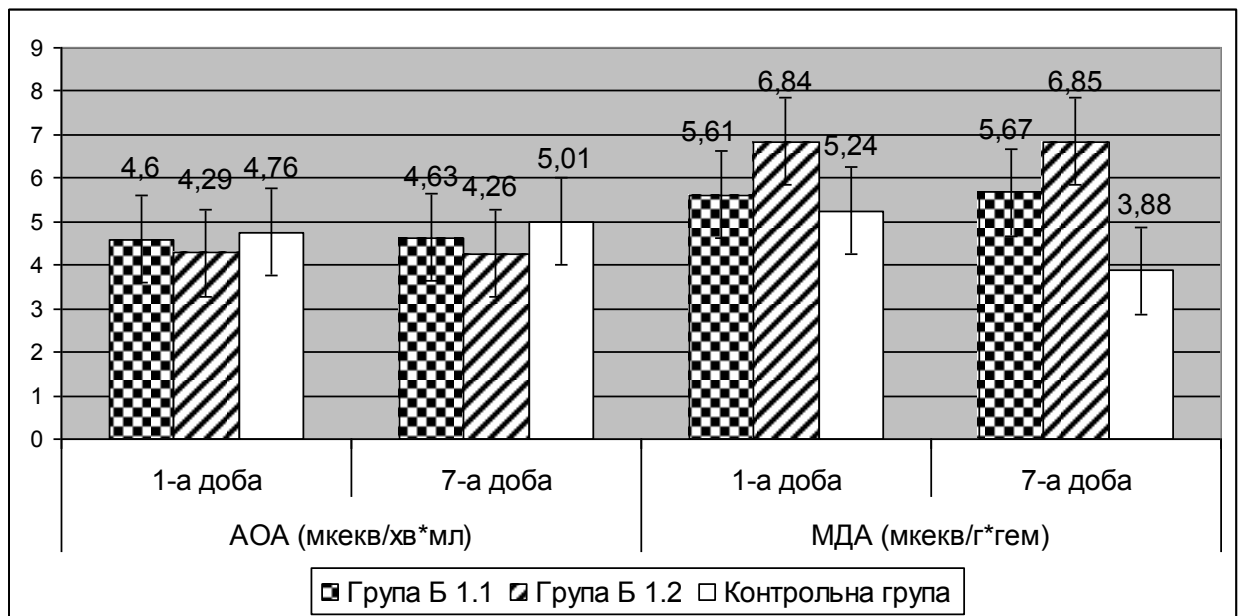


Рис. 6.4 Показники вільнорадикального окислення ліпідів у недоношених дітей з ММТ і ДММТ/НММТ

Клініко-лабораторними зіставленнями доведена відповідність змін показників АОА і МДА масі тіла дітей при народженні, ГВ і ступеню

функціональної зрілості. У незрілих обстежених з ДММТ/НММТ з тяжким РДС спостерігався низький рівень АОА крові у 1-у добу (4,29 мкекв/хв мл 95% ДІ 4,19 - 4,38) у порівнянні з більш зрілими недоношеними з ММТ з середньотяжким РДС (4,60 мкекв/хв мл 95% ДІ 4,50 - 4,71) і на 7-у добу життя, а також дуже високий рівень МДА у 1-у добу (6,84 мкекв/г гем 95% ДІ 6,62 - 6,97) у порівнянні з (5,61 мкекв/г гем 95% ДІ 5,47 - 5,74) у дітей з ММТ, який не знижувався до кінця раннього неонатального періоду у обстежених двох груп з РДС. Результати регіонального дослідження збігаються з даними інших авторів про роль накопичення продуктів пероксидації на фоні погіршення функціонування АОС у розвитку респіраторної патології у недоношених новонароджених [3, 18, 109, 191].

Підтвердження взаємозв'язку клінічних і біохімічних характеристик недоношених дітей з РДС та взаємозв'язку між біохімічними показниками КОС і газів крові, анаеробного гліколізу, ВРО ліпідів проводилося за допомогою обчислення коефіцієнтів кореляції. При аналізі коефіцієнтів кореляції між оцінкою за шкалою Сільвермана і біохімічними показниками доведено, що чим вище оцінка за шкалою Сільвермана, тим вище рівень МК крові у 1-у добу ($r = 0,88$, $p < 0,001$) і тим нижче показники ВЕ ($r = -0,91$, $p < 0,001$), pO_2 ($r = -0,92$, $p < 0,001$) і pH ($r = -0,93$, $p < 0,001$) у 1-у годину життя та АОА ($r = -0,92$, $p < 0,001$) крові у 1-у добу життя. Сила кореляційного зв'язку - сильна і помірна - і її спрямованість - зворотня і пряма - підтвердила тісний взаємозв'язок між показниками КОС, анаеробного гліколізу і ВРО ліпідів.

З метою визначення найбільш значущих для прогнозу виникнення РДС і прогнозу тяжкого РДС біохімічних показників у недоношених дітей з ММТ і ДММТ/НММТ проведено факторний аналіз Varimax normalized усіх вивчених кількісних показників (клінічних, показників КОС і газів крові, анаеробного гліколізу, ВРО ліпідів і АОС). Навантаження факторів урахувалося значущим, якщо величина їх модуля перевищувала 0,7.

За даними факторного аналізу виділено 3 модулі факторів навантаження (ФН), показники в яких були тісно пов'язані між собою і визначали значущість і вірогідність їх у виникненні РДС і розвитку тяжкого РДС. Перший модуль - антропометричний – об'єднував показники малої маси тіла при народженні (величина ФН=0,9785), довжини (величина ФН=0,9139) і дуже малої і надзвичайно малої маси (величина ФН=0,9780) при народженні. Другий модуль факторів навантаження – показників оксигенації і метаболізму – об'єднував рО₂ крові у 1-у годину життя (величина ФН= -0,9315), рН у 1-у годину (величина ФН= -0,9087), АОА у 1-у добу (величина ФН= -0,9564) і ВЕ у 1-у годину і 1-у добу життя (величина ФН= -0,9556). Третій модуль факторів навантаження – клініко-метаболический – складався з оцінки за шкалою Сільвермана (величина ФН= 0,8698), ЧСС (величина ФН=0,9908), ЧД (величина ФН=0,9780), АТ (величина ФН=0,9908), рентгенологічних даних (величина ФН=0,9852) і лабораторних показників – МК крові у 1-у добу (величина ФН=0,9402), МДА у 1-у добу життя (величина ФН=0,9763) і рСО₂ крові у 1-у добу життя (величина ФН=0,9556).

Таким чином сильні кореляційні зв'язки ФН у I модулі демонструють значущість не тільки дуже малої і надзвичайно малої маси тіла у виникненні РДС, але і малої маси тіла при народженні, а також підкреслюють правильність розподілу обстежених недоношених дітей з урахуванням маси тіла при народженні. Сильні кореляційні зв'язки ФН у II модулі доводять значущість зниження показників рО₂ і рН крові у 1-у годину життя у розвитку РДС. Сильна кореляція факторів навантаження у III модулі підтверджує значущість підвищення рівня МК і МДА крові у 1-у добу життя у розвитку тяжкого РДС.

Статистично вірогідні відмінності показників КОС і газів крові у 1-у годину життя, анаеробного гліколізу, ВРО ліпідів у 1-у добу життя та обчислення довірчого інтервалу для середніх величин стали основою розробки тестів для прогнозу виникнення РДС і розвитку тяжких РДС у недоношених новонароджених з ММТ і ДММТ/НММТ. У випадку зниження

показника у дітей з РДС використовували верхню межу ДІ, у випадку підвищення показника - нижню межу ДІ. Прогностичне значення тестів оцінювалося не тільки за їх чутливістю (ДЧ), специфічністю (ДС), прогностичною цінністю позитивного й негативного результатів (ПЦПР і ПЦНР) тестів, але і за відношенням правдоподібності при позитивному результаті тестування (ВППР) і негативному його результаті (ВПНР).

При аналізі прогностичної цінності біохімічних тестів виникнення РДС найбільші діагностична чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного результату й негативного результату тестів визначалися у тестів рО₂ крові у 1-у годину менше 30,91 мм рт. ст. (ДЧ = 0,95, ДС = 0,95, ПЦПР = 0,95, ПЦНР = 0,95), рН крові у 1-у годину менше 7,13 (ДЧ = 0,90, ДС = 0,90, ПЦПР = 0,90, ПЦНР = 0,90) і ВЕ у 1-у годину більше (-13,08 ммоль/л) (ДЧ = 0,90, ДС = 0,90, ПЦПР = 0,90, ПЦНР = 0,90). Але відношення правдоподібності при позитивному результаті тестування більше 10, а при негативному його результаті нижче 0,1 визначалося у теста рО₂ крові у 1-у годину менше 30,91 мм рт. ст. (ВППР=19,0, ВПНР=0,05).

Найбільші діагностична чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного результату й негативного результату тестів виникнення тяжкого РДС визначалися у тестів ВЕ крові більше (-19,04 ммоль/л) (ДЧ = 0,90, ДС = 0,90, ПЦПР = 0,90, ПЦНР = 0,90), МК крові більше 6,40 ммоль/л (ДЧ = 0,95, ДС = 0,95, ПЦПР = 0,95, ПЦНР = 0,95) і МДА крові більше 6,62 мкмоль/г гем (ДЧ = 0,90, ДС = 0,90, ПЦПР = 0,90, ПЦНР = 0,90) у 1-у добу життя. Але відношення правдоподібності при позитивному результаті тестування більше 10, а при негативному його результаті нижче 0,1 визначалося у теста МК крові у 1-у добу більше 6,40 ммоль/л (ВППР=19,0, ВПНР=0,05).

Практичною реалізацією результатів регіонального дослідження, що підтверджує взаємозв'язок між метаболічними порушеннями - КОС, анаеробного гліколізу, активацією ВРО ліпідів і виникненням РДС та тяжким перебігом захворювання у недоношених новонароджених з ММТ і

ДММТ/НММТ з'явилася розробка схеми профілактики і лікування РДС з використанням порактанту альфа і лівокарнітину.

У регіональному дослідженні схема профілактики РДС включала призначення порактанту альфа усім недоношеним дітям з НММТ, а також з ДММТ у випадках відсутності курсу гормонопрофілактики РДС і при неефективності масочної ШВЛ та передбаченні довготривалої ШВЛ, і дітям з ММТ при 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 при вагітності, пізній гестоз вагітних, низький соціально-економічний статус сім'ї і чоловіча стать плода, ендотрахеально у дозі 100 - 200 мг/кг у 1-у годину життя.

З метою лікування другу й третю дозу порактанту альфа, 100 мг/кг кожна, призначали через 6 - 12 годин у випадках, якщо за даними пульсоксиметрії і КОС крові дитина потребувала концентрацію кисню в дихальній суміші вище ніж 40% або при nCPAP-терапії з позитивним тиском на видиху більше 6 см водн. ст. спостерігалось погіршення стану дитини. Лівокарнітин 20% розчин з лікувальною метою призначали ентерально у дозі 35мг на 2 - 5мл 5% розчину глюкози через 12 годин за 30 хвилин до годування протягом 7-и діб.

При апробації розробленої схеми профілактики РДС виявлено, що використання порактанту альфа у 1-у годину життя у недоношених новонароджених з ММТ і ДММТ/НММТ знижувало частоту розвитку РДС і частоту тяжкого РДС (рис. 6.5). Ризик розвитку РДС у дітей з ММТ склав 0,46 (RR=0,46 95% ДІ 0,25-0,76), у дітей з ДММТ/НММТ – 0,45 (RR=0,45 95% ДІ 0,19-0,97) ($p < 0,001$). Зниження відносного ризику виникнення РДС на 54% (RRR=54% 95% ДІ 40-68) спостерігалось як у дітей з ММТ, так і з ДММТ/НММТ (RRR=54% 95% ДІ 41-67). При цьому для попередження 1 випадку захворювання потребували профілактики РДС тільки 3 недоношені дитини (NNT=3) з ММТ і 3 дитини з ДММТ/НММТ (NNT=3).

Відносний ризик тяжкого РДС у дітей з ММТ склав 0,25 (RR=0,25, 95% ДІ 0,04-0,71), у дітей з ДММТ/НММТ – 0,32 (RR=0,32 95% ДІ 0,08-0,90) ($p<0,001$). Зниження відносного ризику виникнення тяжкого РДС на 75% (RRR=75% 95% ДІ 61-89) спостерігалось у дітей з ММТ і на 67% (RRR=67% 95% ДІ 54-80) з ДММТ/НММТ ($p<0,001$). Для попередження 1 випадку тяжкого РДС потребували лікування захворювання за розробленою схемою 2 недоношені дитини з ММТ (NNT=2) і 2 з ДММТ/НММТ (NNT=2).

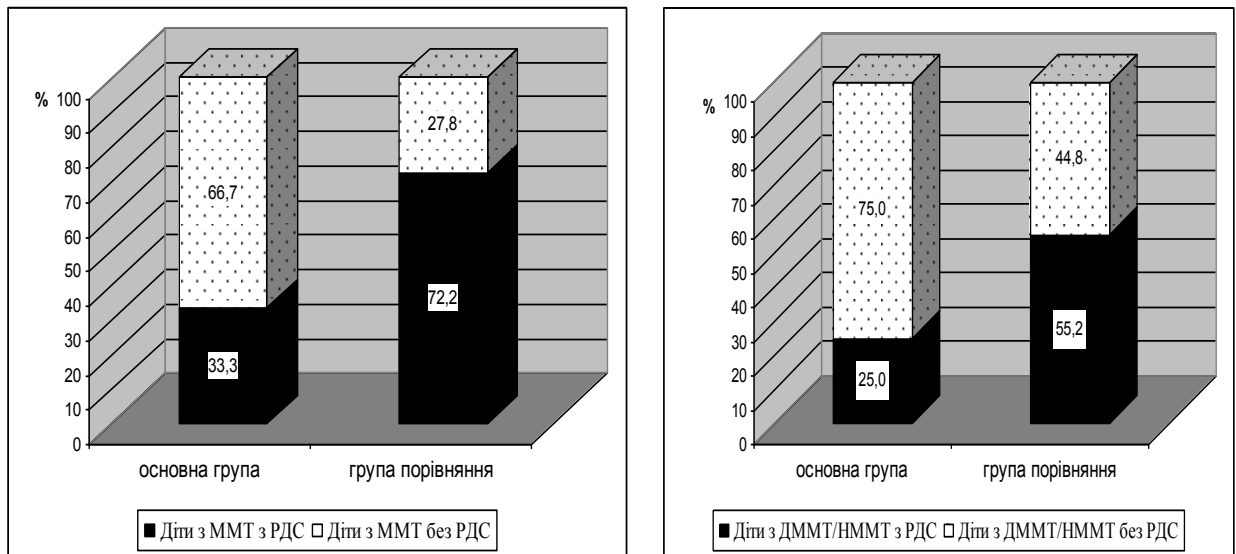


Рис. 6.5 Частота РДС у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ на етапі профілактики

Про ефективність лікування РДС з використанням порактанту альфа і лівокарнітину свідчили більш пізніші терміни початку і розпалу захворювання в основній групі дітей. Перші клінічні симптоми РДС у дітей з ММТ основної групи виникали на 8,0 годині життя (95% ДІ 7,75-8,25), у групі порівняння – на 5,0 годині життя (95% ДІ 4,75-5,25), що вірогідно пізніше на 3,0 години. У дітей з ДММТ/НММТ основної групи клінічні прояви РДС починали з'являтися на 5,5 годині життя (95% ДІ 5,25-5,75), у групі порівняння – на 2,5 годині (95% ДІ 2,0-3,0), що на 3,0 години пізніше.

Розпал захворювання в основній групі з ММТ спостерігався на 32,0 годині життя (95% ДІ 31,00-33,00), у групі порівняння – на 28,75 годині (95% ДІ 28,25-29,25), що на 3,25 години пізніше. У дітей з ДММТ/НММТ основної групи розпал захворювання діагностували на 28,0 годині життя (95% ДІ

27,50-28,50), у групі загальноприйнятої профілактики і терапії – на 24,5 годині життя (95% ДІ 23,75-25,25), що на 3,5 години вірогідно пізніше.

Ефективність розробленої схеми лікування РДС підтверджувалася скороченням термінів зникнення клінічних симптомів захворювання в основній групі обстежених. У дітей з ММТ нормалізація середнього АТ і ЧСС виявилася на 3,5 доби раніше у порівнянні з новонародженими групи загальноприйнятої терапії. Зникнення периферійних набряків, олігурії і здуття живота спостерігалось на 2,0 доби раніше, легеневої гіпертензії на 1,7 доби раніше, нормалізація аускультативних даних у легенях – на 2,9 доби раніше, зникнення глухості тонів серця – на 3,5 доби, а нормалізація рентгенологічних даних – на 2,9 доби раніше ніж у групі порівняння (рис. 6.6).

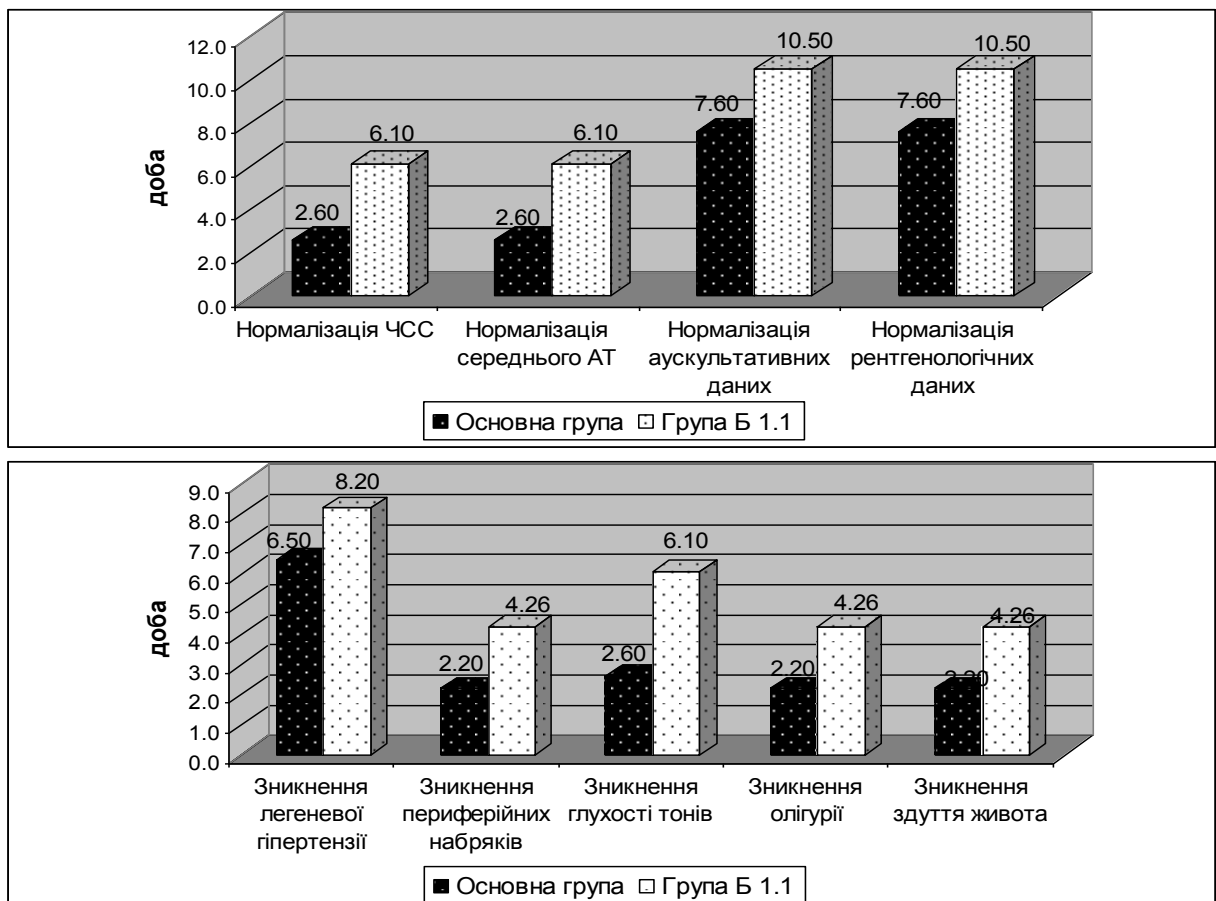


Рис. 6.6 Динаміка клінічних симптомів у дітей з ММТ на етапі лікування РДС

У дітей з ДММТ/НММТ основної групи у порівнянні з дітьми, що одержували загальноприйнятту терапію, також як і у дітей з ММТ, вірогідно раніше нормалізувалися ЧСС, середній АТ і зникла глухість тонів серця.

Терміни нормалізації аускультативних і рентгенологічних даних в основній групі дітей скорочувалися на 3,1 доби, а зникнення олігурії і здуття живота - на 2,3 доби, легеневої гіпертензії – на 3,1 доби раніше у порівнянні з дітьми групи загальноприйнятої терапії (рис. 6.7).

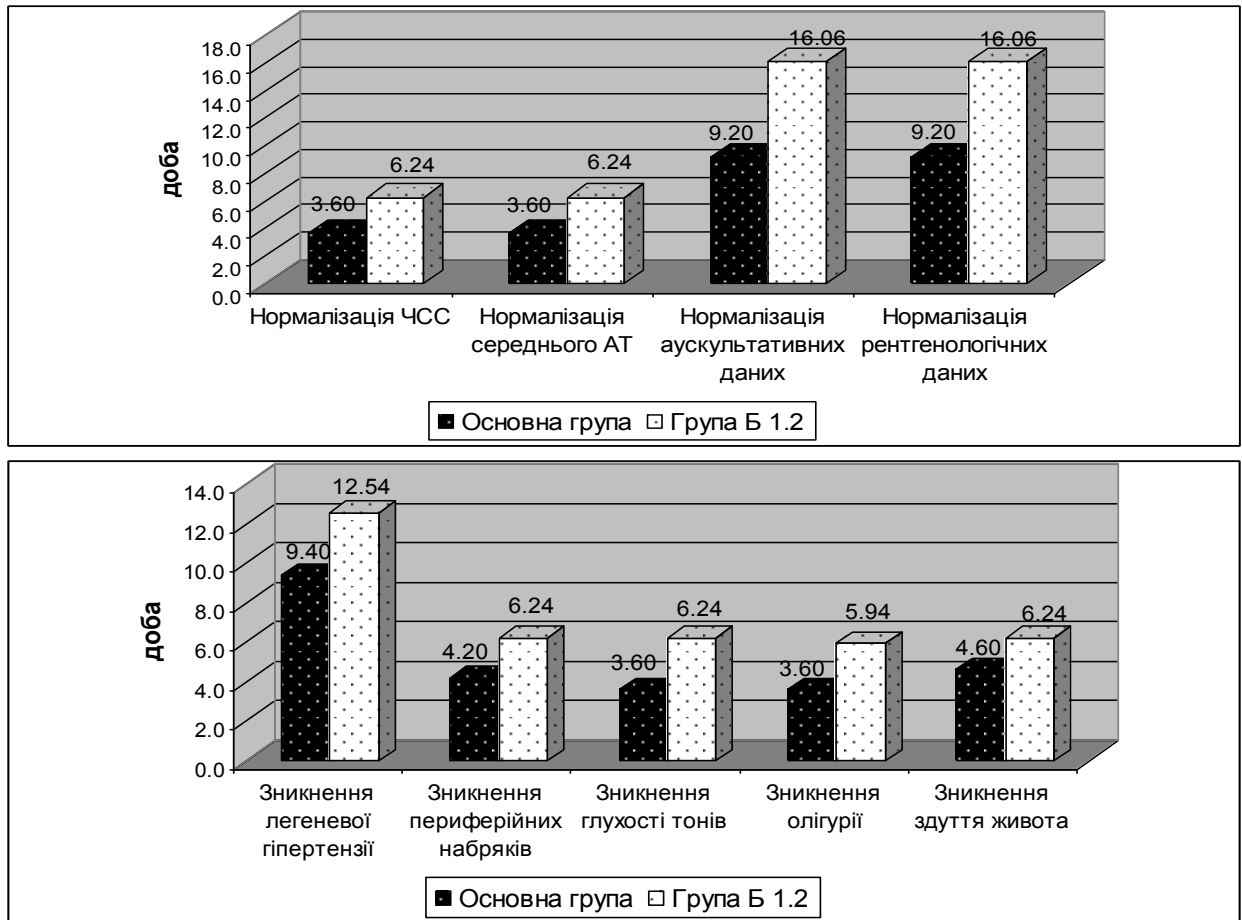


Рис. 6.7 Динаміка клінічних симптомів у дітей з ДММТ/НММТ на етапі лікування РДС

Клінічна ефективність використання порактанту альфа та лівокарнітину у схемі лікування РДС супроводжувалася швидкою нормалізацією КОС і газів крові (рис 6.8). У дітей з ММТ, а також з ДММТ/НММТ основної групи вже до кінця 1-ї доби життя спостерігався компенсований респіраторно-метаболический ацидоз (нормальні показники рН і рО₂, але підвищений рСО₂ і низький ВЕ), тоді як у обстежених із групи загальноприйнятої терапії з ДММТ/НММТ - декомпенсований респіраторно-метаболический ацидоз (низькі рН і рО₂, підвищений рСО₂ і низький ВЕ). До кінця раннього неонатального періоду в основній групі всі показники свідчили про нормальний стан КОС і

газів крові, а у групі загальноприйнятої терапії, як з ММТ, так і з ДММТ/НММТ - зберігався компенсований метаболічний ацидоз (низький ВЕ).

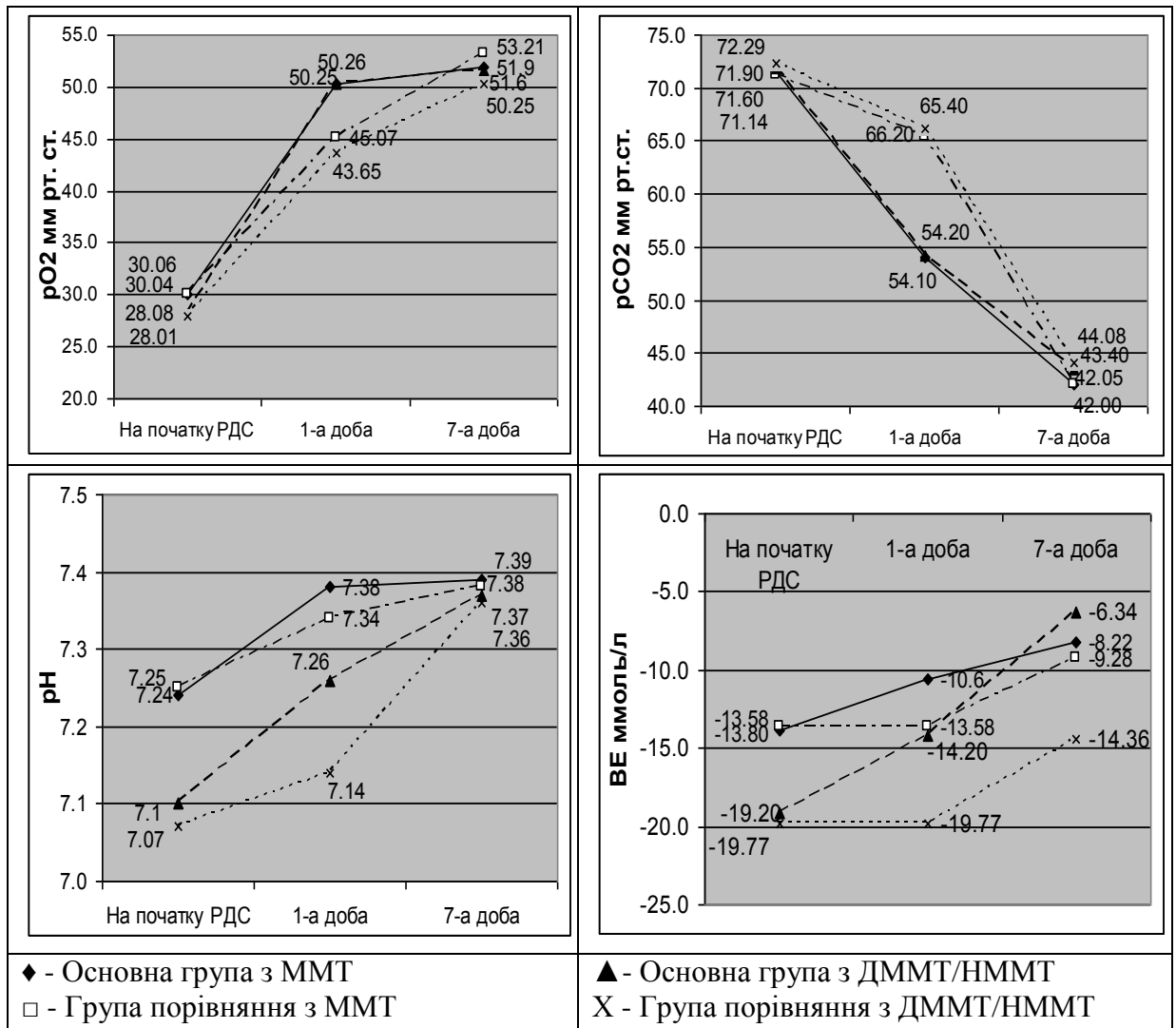


Рис. 6.8 Динаміка показників КОС і газів крові у недоношених новонароджених з ММТ і ДММТ/НММТ на етапі лікування РДС

На фоні лікування РДС з використанням порактанту альфа та лівокарнітину у новонароджених з ММТ і ДММТ/НММТ до кінця раннього неонатального періоду спостерігалися нормалізація процесів анаеробного гліколізу (зниження показників ПВК і МК крові) (рис. 6.9), нормалізація функціонування АОС і стабілізація процесів ВРО ліпідів (підвищення АОА крові і зниження рівня МДА) (рис. 6.10) у обстежених основної групи, тоді як у групі загальноприйнятої терапії вищеперераховані метаболічні порушення

залишалися стабільними, як у дітей з ММТ, так і з ДММТ/НММТ при народженні.

Про ефективність лікування РДС з використанням порактанту альфа і лівокарнітину у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ свідчить скорочення термінів кисневої терапії в основній групі обстежених у порівнянні з новонародженими групи загальноприйнятої терапії.

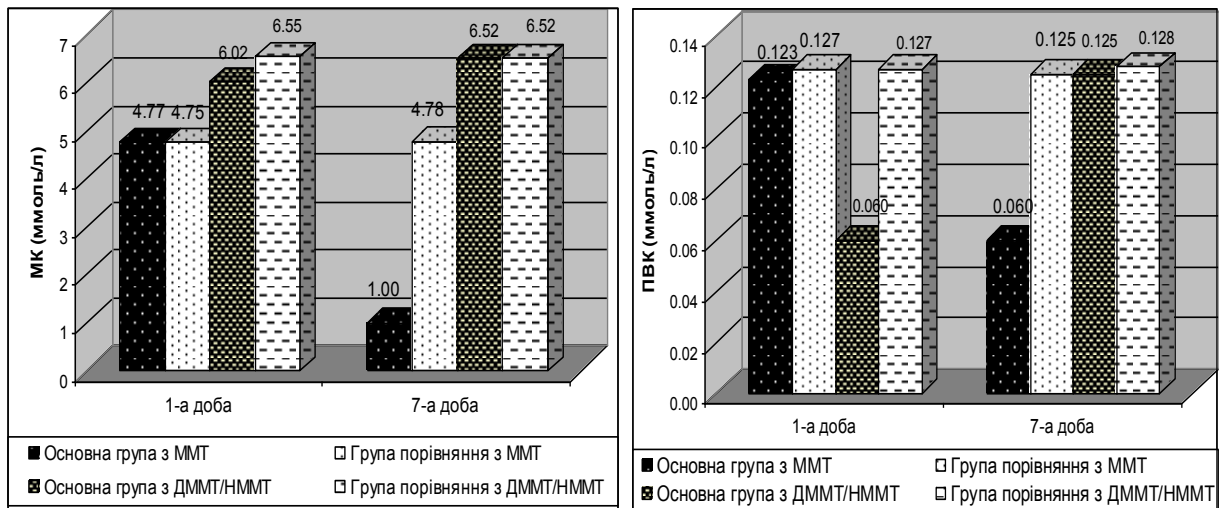


Рис. 6.9 Показники пірвіноградної та молочної кислот крові у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ

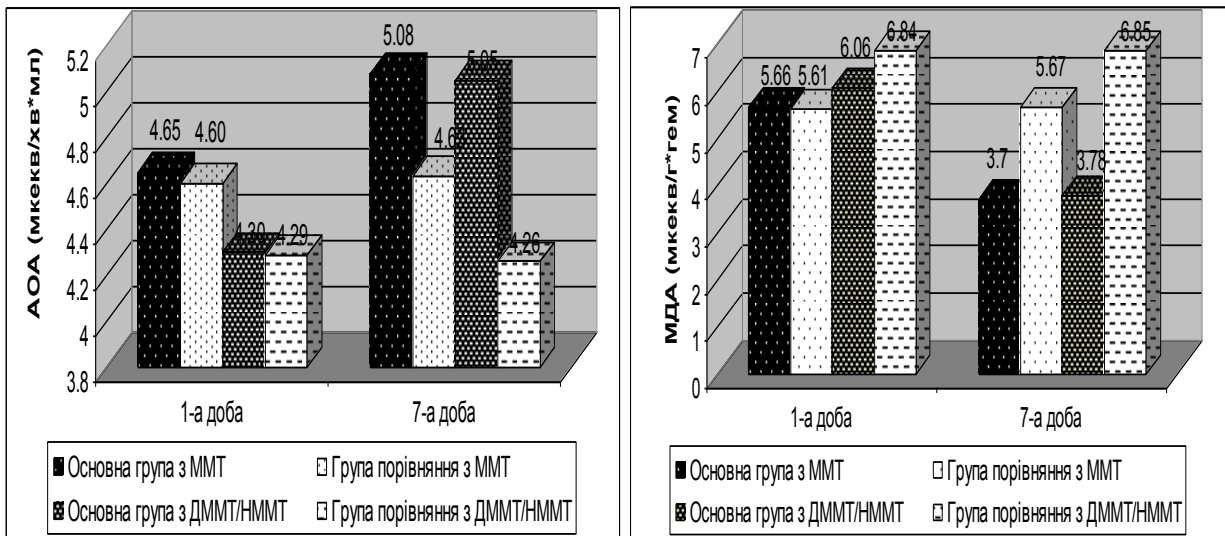


Рис. 6.10 Показники вільнорадикального окислення ліпідів у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ

У дітей з ММТ основної групи вже через 15 хвилин показник FiO_2 , необхідний для нормалізації SaO_2 , вірогідно знизився у порівнянні з таким на

початку РДС. Через 15 хвилин фракція інгаліруємого кисню, необхідна для нормалізації SaO_2 , виявилася у 1,2 рази нижче у порівнянні з групою загальноприйнятої терапії, через 1-у годину - у 1,5 рази нижче, через 6 годин і 24 години - у 1,4 рази нижче. За 24 години показник фракції інгаліруємого кисню в основній групі знизився у 1,6 рази, тоді як у групі загальноприйнятої терапії - у 1,1 рази. На 7-у добу показник фракції інгаліруємого кисню в основній групі виявився вірогідно низьким у порівнянні з групою загальноприйнятої терапії.

У дітей з ДММТ/НММТ основної групи також, як і у дітей з ММТ, через 15 хвилин після введення порактанту альфа і лівокарнітину вірогідно знижувався показник FiO_2 , необхідний для нормалізації SaO_2 у порівнянні з його значеннями на початку захворювання. За 24 години фракція інгаліруємого кисню в основній групі знизилася у 1,6 рази, а у групі загальноприйнятої терапії - у 1,2 рази. На 7-у добу показник FiO_2 в основній групі виявився також низьким у порівнянні з групою загальноприйнятої терапії.

За даними пульсоксиметрії у дітей основної групи з ММТ, а також з ДММТ/НММТ сатурація кисню нормалізувалася через 15 хвилин після введення порактанту альфа та лівокарнітину, як і у групі загальноприйнятої терапії, але через 24 години показник SaO_2 в основній групі виявився вірогідно вищим у порівнянні з дітьми з групи загальноприйнятої терапії.

Про ефективність лікування РДС з використанням порактанту альфа та лівокарнітину свідчили скорочення термінів перебування дітей на ШВЛ, на nCPAP-терапії і терміни кисневої терапії в основній групі обстежених у порівнянні з дітьми групи загальноприйнятої терапії: 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 дітей з ММТ і на 1,0 добу у дітей з ДММТ/НММТ, а терміни кисневої терапії в основній групі скорочувалися на

1,7 доби у дітей з ММТ і на 6,1 доби у дітей з ДММТ/НММТ у порівнянні з дітьми, що отримували загальноприйнятту терапію (рис. 6.11).

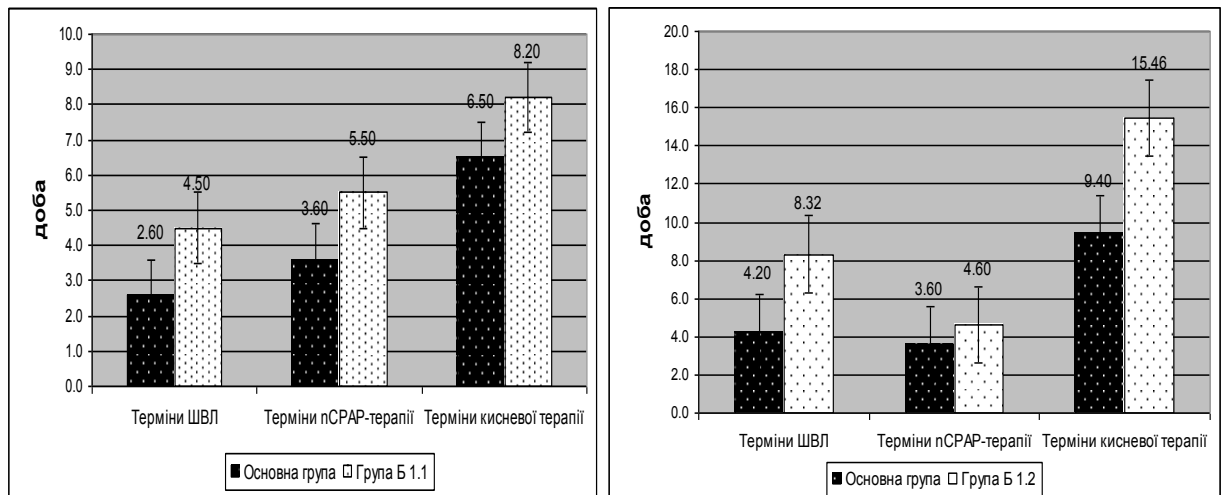


Рис. 6.11 Терміни респіраторної підтримки у дітей з ММТ і ДММТ/НММТ на етапі лікування РДС

Про ефективність використання порактанту альфа і лівокарнітину в комплексі лікування РДС свідчить низький відносний ризик виникнення таких ускладнень при РДС, як ВШК, пневмонія і ретинопатія недоношених, а також скорочення термінів перебігу захворювання. Випадків ВШК у дітей з ММТ і основній групі не спостерігалось. Відносний ризик виникнення ВШК у дітей з ДММТ/НММТ склав 0,46 (RR=0,46 95% ДІ 0,26-0,96). Відносне зниження ризику виникнення ВШК склало відповідало 54% (RRR=54% 95% ДІ 41-67) і потребувало лікування для попередження 1 випадку його виникнення 3 дітей з ДММТ/НММТ і РДС (NNT=3).

Відносний ризик виникнення пневмонії у дітей з ММТ склав 0,49 (RR=0,49 95% ДІ 0,17-0,94), у дітей з ДММТ/НММТ – 0,31 (RR=0,31 95% ДІ 0,15-0,82). Відносне зниження ризику виникнення пневмонії склало 51% у дітей з ММТ (RRR=51% 95% ДІ 37-65), 69% у недоношених з ДММТ/НММТ (RRR=69% 95% ДІ 56-82) і потребувало лікування для попередження 1 випадку її виникнення 3 дітей з ММТ і 2 дітей з ДММТ/НММТ і РДС (NNT=3 і NNT=2 відповідно).

Відносний ризик виникнення ретинопатії недоношених у дітей з ДММТ/НММТ – 0,23 (RR=0,23 95% ДІ 0,09-0,97). Відносне зниження ризику

виникнення відповідало 64% у дітей з ДММТ/НММТ (RRR=64% 95% ДІ 51-80) і потребувало лікування для попередження 1 випадку її виникнення 3 дітей з ДММТ/НММТ і РДС (NNT=3). БЛД в основній групі обстежених з ДММТ/НММТ не спостерігалася.

Терміни перебігу РДС у дітей з ММТ основної групи склали 7,60 доби (95% ДІ 7,12-8,08), тоді як у групі порівняння – 10,50 доби (95% ДІ 10,14-10,86), що вірогідно менше на 2,90 доби. Терміни перебігу РДС у дітей з ДММТ/НММТ основної групи відповідали лише 10,40 доби (95% ДІ 10,10-10,70), тоді як у групі порівняння – 16,06 доби (95% ДІ 15,70-16,42), що також вірогідно менше на 5,7 доби.

Серед 58 недоношених дітей основної групи померла 1 дитина з НММТ, тоді як у групі загальноприйнятої терапії із 68 дітей число померлих склало 6. Показник летальності від РДС в основній групі склав 1,7%, а в групі загальноприйнятої терапії – 8,8%, що у 5,2 рази нижче ($p < 0,05$).

При апробації розробленої схеми профілактики та лікування РДС враховувалася можливість побічних дій порактанту альфа - легенева кровотеча і алергійні реакції, а також лівокарнітину - алергійні реакції, гастралгія, диспепсія, міастенія. У нашому дослідженні ні в одному випадку побічних дій препаратів не спостерігалось.

ВИСНОВКИ

Дисертація є завершеною науково-дослідною роботою, яка вирішує актуальну задачу сучасної неонатології – підвищення ефективності профілактики і лікування 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 лівокарнітину.

1. Ретроспективний аналіз епідеміології РДС у в Одеському регіоні України за 2006 – 2010 роки довів зниження показників захворюваності і смертності від РДС серед недоношених новонароджених. Показник захворюваності на РДС серед недоношених дітей у 2010 році знизився до 83,7‰ у порівнянні з 2006 роком – 111,0‰ ($p < 0,05$), а показник смертності від РДС у 2010 році відповідав 4,2‰, у 2006 році – 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 ($\chi^2=42,43$) у дітей з ММТ, 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 кесаревий розтин ($\chi^2=33,64$) і відшарування плаценти ($\chi^2=29,32$) у дітей з ДММТ/НММТ.

3. Модуляторами патогенезу розвитку тяжкого РДС є: ступень функціональної зрілості дітей, гестаційний вік, маса тіла при народженні, наявність супутньої патології у неонатальному періоді. При тяжкому РДС у функціонально незрілих дітей з ДММТ/НММТ поряд з 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 у 1-у годину (рН=7,25) і 1-у добу життя (рН=7,34) і збільшений дефіцит основ (BE= -13,58 ммоль/л). У обстежених з ДММТ/НММТ з тяжким РДС спостерігається декомпенсований респіраторно-метаболичний ацидоз, що підтверджується низьким рН у 1-у годину (рН=7,07) і 1-у добу життя (рН=7,17) і вираженим дефіцитом основ (BE= -19,77ммоль/л).

5. Доведена висока прогностична цінність показника рО₂ крові у 1-у годину життя, який може бути використаний у якості прогностичного тесту 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). У якості прогностичного тесту розвитку тяжкого РДС може бути використаний показник МК крові у 1-у добу життя (ДЧ=0,95, ДС=0,95, ПЦПР=0,95, ПЦНР=0,95, ВППР=19, ВПНР=0,05).

6. РДС характеризується метаболичними порушеннями, 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 доведена виражена активація анаеробного гліколізу за показником МК крові, який відповідав 6,46 ммоль/л і перевищував такий у дітей з ММТ у 1,4 рази та інтенсифікація процесів ВРО ліпідів за показником МДА, який склав 6,84 мкекв/г·тем і перевищував такий у дітей з ММТ у 1,2 рази. Прогностична цінність показників ВРО ліпідів та АОС крові не доведена.

7. Доведено, що використання порактанту альфа для профілактики РДС є ефективним методом, який знижує ризик розвитку захворювання у дітей з

ММТ і з ДММТ/НММТ ($RR=0,45$, $RRR=54\%$, $NNT=3$) і ризик виникнення тяжкого РДС у недоношених з ММТ ($RR=0,25$, $RRR=75\%$, $NNT=2$) та у дітей з ДММТ/НММТ ($RR=0,32$, $RRR=67\%$, $NNT=2$).

8. Комплексне застосування порактанту альфа і лівокарнітину для лікування РДС є ефективним методом терапії, який скорочує терміни клінічних проявів захворювання, нормалізує стан 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 з 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 рази.

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 у 1-у годину життя менше 30,91 мм рт. ст. у недоношених з ММТ і ДММТ/НММТ свідчить про виникнення РДС. Рівень молочної кислоти крові у 1-у добу життя більше 6,40 ммоль/л підтверджує розвиток тяжкого перебігу РДС у недоношених з ММТ і ДММТ/НММТ.

2. Дітям з ММТ при 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 у 1-у годину життя менше 30,91 мм рт. ст. показано профілактичне введення порактанту альфа ендотрахеально у дозі 100 - 200 мг/кг.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальные проблемы неонатологии / Под ред. Н. Н. Володина. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 384–404.
2. Александрович Ю. С. Интенсивная терапия дыхательной недостаточности у новорожденных : пособие для врачей / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов. – СПб., 2010. – 75 с.
3. Аряев Н. Л. Клинико – патогенетическое значение изменений структуры и функций биомембран при заболеваниях легких у детей : дис. ... доктора мед. наук / Аряев Николай Леонидович. – Одесса, 1984. – 440 с.
4. Аряев Н. Л. Неонатология : учебник / Н. Л. Аряев. – Одесса, 2006. – 836 с.
5. А. с. 656614 СССР, МКИ А 61В 10/00 G01 № 33/16. Способ определения антиокислительной активности липидов / О. П. Левицкий, Л. М. Шафран, Е. К. Гукевич. – № 2509763 / 28–13 ; заявл. 11.07.77 ; опубл. 14.04.79, Бюл. № 14. – 13 с.
6. Асфиксия новорожденных / Н. П. Шабалов, В. А. Любименко, А. Б. Пальчик [и др.]. – М. : МЕДпресс – информ, 2003. – 368 с.
7. Барашнев Ю. И. Зрение и слух у новорожденных. Диагностические скрининг – технологии / Ю. И. Барашнев, Л. Г. Пономарева. – М. : Триада–Х, 2008. – 200 с.
8. Беленічев І. Ф. Антиоксиданти : сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев. С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1 (2). – С. 43–45.
9. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере : для профессионалов / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.
10. Бределева Н. К. Клінічне значення соматометричних, імунологічних і біохімічних показників у новонароджених з пренатальною гіпотрофією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / Н. К. Бределева. – Дніпропетровськ, 1993. – 18 с.

11. Бургхал М. С. Х. Респіраторний дистрес-синдром у новонароджених з дуже малою масою тіла (профілактика, клініка, лікування) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / М. С. Х. Бургхал. – К., 2007. – 19 с.

12. Володин Н. Н. Фармакотерапія в неонатології / Н. Н. Володин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 23–27.

13. Воробьев А. А. Показания к сурфактантной терапии и ее обоснованность у новорожденных с клиническими проявлениями острой дыхательной недостаточности / А. А. Воробьев, Э. К. Булатов, Е. В. Муромец // Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених : наук. – практ. школа – семінар, 15 – 16 вересня 2005 р., Судак : матеріали. – Судак, 2005. – 143 с.

14. Годованец Ю. Д. Патология перинатального периода : особенности показателей антиоксидантной защиты у детей, родившихся малыми к сроку гестации / Ю. Д. Годованец, А. С. Годованец, Б. В. Марандюк // I з'їзд неонатологів України, 24 – 25 жовтня 2007 р., Одеса : матеріали. – Одеса : ОДМУ, 2007. – С. 31–34.

15. Гордеев В. И. Респираторная поддержка у детей : руководство для врачей / В. И. Гордеев, Ю. С. Александрович, Е. В. Паршин. – СПб. : ЭДБИ-СПб, 2009. – 176 с.

16. Горячковский А. М. Справочное пособие по клинической биохимии / А. М. Горячковский. – Одеса : Маяк, 1994. – 398 с.

17. Гострі розлади дихання у новонародженого / О. Г. Суліма, Д. О. Добрянський, Н. М. Пясецька [та ін.] // Неонатологія : навч. посіб. / За ред. П. С. Мощича, О. Г. Суліми. – К. : Вища школа, 2004. – С. 254–286.

18. Детская пульмонология : учеб. пособие / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец [и др.] ; под ред. Н. Л. Аряева. – К. : Здоров'я, 2005. – 608 с.

19. Добрянський Д. О. Профілактика і лікування РДС у новонароджених з позицій доказової медицини / Д. О. Добрянський //

Сучасні тенденції в неонатології: проблеми та перспективи : українсько – американський навч. семінар – тренінг, 4–5 листопада 2003 р., Львів : матеріали. – Львів, 2003. – С. 23–48.

20. Добрянський Д. О. Сучасні підходи до профілактики і лікування респіраторного дистрес – синдрому в новонароджених (частина перша) / Д. О. Добрянський // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – № 1. – С. 45–52.

21. Добрянський Д. О. Сучасні підходи до профілактики і лікування респіраторного дистрес – синдрому в новонароджених (частина друга) / Д. О. Добрянський // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – № 2. – С. 56–60.

22. Добрянський Д. О. Сучасні пріоритети медичної допомоги новонародженим з дихальними розладами / Д. О. Добрянський // Фізіологія та патологія новонароджених : наук. – практ. конф. з міжнар. участю, 15 – 16 березня 2007 р., Київ : матеріали. – К., 2007. – С. 46–52.

23. Досвід виходжування немовлят з екстремально низькою масою тіла (за даними відділення реанімації та інтенсивної терапії київського пологового будинку № 6) / О. І. Логінова, Н. Т. Муравйова, Т. І. Шевцова [та ін.] // Современная педиатрия. – 2007. – № 1 (14). – С. 143–146.

24. Достижения, проблемы и перспективы оказания медицинской помощи недоношенным детям / Е. Е. Шунько, Н. М. Пясецкая, Т. П. Иванова [и др.] // I з'їзду неонатологів України, 24–25 жовтня 2007 р., Одеса : матеріали. – Одеса, 2007. – С. 142–143.

25. Запорожан В. Н. Биоэтика : учеб. / В. Н. Запорожан, Н. Л. Аряев. – Одесса : ОГМУ, 2005. – 296 с.

26. Здорова дитина на 2008 – 2017 роки : концепція Державної програми. – К., 2007. – 11 с.

27. Знаменская Т. К. Современный подход в выхаживании недоношенных детей / Т. К. Знаменская, Т. В. Курилина, О. А. Пояркова // Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених : наук. – практ. школа – семінар , 15 – 16 вересня 2005 р., Судак : матеріали. – Судак, 2005. – 143 с.

28. Использование лазолвана в комплексном лечении РДС у новорожденных с очень низкой массой тела / Е. Г. Сулима, В. Н. Тышкевич, С. М. Бургал [и др.] // Актуальні питання неонатології : IV Конгрес неонатологів України, 16 – 17 травня 2006 р., Київ : матеріали. – К., 2006. – С. 152–155.
29. Кельмансон И. А. Принципы доказательной медицины. / И. А. Кельмансон. – СПб. : ООО Издательство Фолиант, 2004. – 240 с.
30. Клінічна ефективність амброксолу в лікуванні респіраторного дистресссиндрому новонароджених / Д. О. Добрянський, В. М. Бідняк, О. В. Новикова [та ін.] // Актуальні питання неонатології : IV конгрес неонатологів України, 16 – 17 травня 2006 р., Київ : матеріали. – К., 2006. – С. 29–31.
31. Клименко Т. М. Использование тензиометрии в ранней диагностике внутриутробных пневмоний у недоношенных / Т. М. Клименко, Л. А. Левченко, И. Г. Герасимов // Здоровье ребенка. – 2010. – № 5 (26). – С. 117–120.
32. Клименко Т. М. К вопросу ранней диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных / Т. М. Клименко, В. С. Агашков // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 2–3 (47–48). – С. 154–157.
33. Клименко Т. М. Критерии дифференциальной диагностики различных вариантов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных / Т. М. Клименко, С. В. Водяницкая // Здоровье ребенка. – 2007. – № 1 (4). – С. 81–84.
34. Клименко Т. М. Новое в дефиниции патогенеза бронхолегочной дисплазии новорожденных / Т. М. Клименко, В. С. Агашков // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 115–120.
35. Клименко Т. М. Патогенетическое обоснование оптимизации ранней диагностики некротизирующего энтероколита у новорожденных / Т. М. Клименко, О. В. Воробйова: V конгрес неонатологів України з

міжнародною участю «Актуальні питання неонатології», 11–12 березня 2010 р., Київ : матеріали. – К., 2010. – С. 14–19.

36. Ключников С. О. Обоснование применения L – карнитина и коэнзима Q10 у подростков / С. О. Ключников, Д. А. Ильяшенко, М. С. Ключников // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 102–104.

37. Козлов П. В. Анализ заболеваемости недоношенных новорожденных при беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / П. В. Козлов, Ю. Н. Воронцова, А. В. Руденко // Современная перинатология: организация, технологии и качество: III ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины и VI съезд Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, 2-30 сентября 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 28.

38. Компендіум 2009 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка, О. П. Вікторова. – К. : МОРІОН, 2009. – Т. 1. – 1016 с.

39. Копелевич В. М. Витаминоподобные соединения L – карнитин и ацетил – L – карнитин : от биохимических исследований к медицинскому применению / В. М. Копелевич // Украинский биохимический журнал. – 2005. – Т. 77, № 4. – С. 30–50.

40. Коржинський Ю. С. До проблеми застосування сурфактанту с профілактичною метою у недоношених новонароджених / Ю. С. Коржинський // Актуальні проблеми неонатології : наук. симпозиум , 14 – 15 вересня 2006 р., Судак : матеріали. – Судак, 2006. – С. 89–91.

41. Котлукова Н. П. Дифференциальная диагностика поражений миокарда у детей первого года жизни / Н. П. Котлукова // Физиология и патология сердечно – сосудистой системы у детей первого года жизни. – М., 2002. – С. 123—125.

42. Кузин В. М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) / В. М. Кузин // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 10. – С. 5–9.

43. Любименко В. А. Применение курсурфа в неонатологии / В. А.

Любименко, Л. Г. Панкратов, В. В. Мостовой // Лечащий врач. – 2005. – № 10. – С. 89–91.

44. Мавропуло Т. К. Діагностичне значення рівня лактату пуповидної крові у новонароджених дітей / Т. К. Мавропуло, У. Ю. Рибка // Фізіологія та патологія новонароджених : наук. – практ. конф. з міжнар. участю, 15 – 16 березня 2007 р., Київ : матеріали. – К., 2007. – С. 207–208.

45. Макнамара Дж. А. Ретинопатия недоношенных / Дж. А. Макнамара // Секреты офтальмологии. – М., 2005. – С. 378–384.

46. Мамазян П. А. Неинвазивная вентиляция легких у недоношенных новорожденных : опыт использования методики СДППД (CPAP) в неонатальном отделении перинатального центра / П. А. Мамазян, Е. А. Саркисян // Медицина критических состояний. – 2008. – № 2. – С. 43–47.

47. Маркова И. В. Клиническая фармакология новорожденных / И. В. Маркова, Н. П. Шабалов. – СПб. : СОТИС, 1993. – 373 с.

48. Мойсеєнко Р. О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р. О. Мойсеєнко // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 1 (41). – С. 6–9.

49. Мостовой А. В. Профилактическое применение сурфактантов у новорожденных с экстремально низкой массой тела / А. В. Мостовой // Интенсивная терапия. – 2006. – № 2. – С. 38–41.

50. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 848 с.

51. Неонатологія : навч. посібник / П. С. Мощич, О. Г. Суліма, Ю. Г. Антипкін [та інш.] ; за ред. П. С. Мощича, О. Г. Суліми. – К. : Вища школа, 2004. – 407 с.

52. Николаева Е. А. Общие принципы коррекции энергетической недостаточности и дефицита левокарнитина у детей / Е. А. Николаева // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : I Всероссийск. конгресс : тез. докл. – М., 2002. – С. 129.

53. Особенности клинической картины внутриутробной пневмонии / Ж. А. Мусабекова, Н. А. Килибаева, В. Т. Долинная [и др.] // Медико-социальная реабилитация населения экологически неблагоприятных регионов : II междунар. конф., посв. 55-летию СГМА, Семей : материалы. – Семей, 2008. – С. 27–28.

54. Оцінка ефективності лікування гострих захворювань легень у недоношених новонароджених із застосуванням сурфактантної терапії Сукримом / Ю. С. Коржинський, Л. Б. Янев, Н. В. Савчак [та ін.] // Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених : наук.–практ. школа – семінар, 15 – 16 вересня 2005 р., Судак : матеріали. – Судак, 2005. – 143 с.

55. Панкратов Л. Г. Применение препаратов синтетического и натурального сурфактанта для лечения новорожденных с очень низкой массой тела и высоким риском развития синдрома дыхательных расстройств : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / Л. Г. Панкратов. – СПб. : Санкт–Петербургская госуд. педиатрическая академия, 2009. – 23 с.

56. Панкратов Л. Г. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс–синдромом / Л. Г. Панкратов, Н. П. Шабалов, В. А. Любименко // Методические рекомендации РАСПН / под ред. Н. Н. Володина. – М., 2008. – 36 с.

57. Панкратов Л. Г. Сурфактанты в лечении респираторного дистресс–синдрома у новорожденных / Л. Г. Панкратов, Н. П. Шабалов, В. А. Любименко // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, № 6. – С. 34 – 43.

58. Паршин Е. В. Постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые канюли (назальный СРАР) в профилактике и лечении респираторного дистресса у новорожденных : пособие для врачей / Е. В. Паршин, Ю. С. Александрович. – Петрозаводск : ООО «ИнтелТек», 2008. – 42 с.

59. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин: пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. – 564 с.
60. Посібник з неонатології / за ред. Дж. Клоерті, Енн Старк. – К., 2005. – 772 с.
61. Постгипоксическая дезадаптация сердечно–сосудистой системы у новорожденных / Л. В. Симонова, Н. П. Котлукова, Н. В. Гайдукова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С. 8–12.
62. Пренатальная профилактика и лечение СДР новорожденных / С. С. Лубяная, Л. М. Билецкая, И. Г. Крохмаль [и др.] // метод. реком. – К., 2004. – 28 с.
63. Принципи раціональної антибактеріальної терапії у новонароджених / Є. Є. Шунько, Ю. Ю. Краснова, О. Т. Лакша [та ін.] // Клиническая антибиотикотерапия. – 2006. – № 1/2. – С. 20–27.
64. Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду живонародженості та мертвонародженості, порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених : Наказ МОЗ України № 179 від 29.03.2006. – К., 2006. – 8 с.
65. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської і гінекологічної допомоги : Наказ МОЗ України № 782 від 29.12.2005. – К., 2005. – 160 с.
66. Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим : Наказ МОЗ України № 312 від 08.06.2007. – К., 2007. – 54 с.
67. Про затвердження клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами : Наказ МОЗ України № 484 від 21.08.2008. – К., 2008. – 56 с.
68. Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною : Наказ МОЗ України № 152 від 04.04.2005. – К., 2005. – 28 с.
69. Про затвердження Протоколу медичного догляду за

новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні : Наказ МОЗ України № 584 від 29.08.2006. – К., 2006. – 42 с.

70. Про організацію надання стаціонарної акушерсько–гінекологічної допомоги в Україні : Наказ МОЗ України № 620 від 29.12.2003. – К., 2003. – 275 с.

71. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

72. Респираторный дистресс у новорожденных / под ред. М. В. Фомичева. – Екатеринбург : ООО «ИРА УТК», 2007. – 482 с.

73. Система энергетического обеспечения и антиоксидантной защиты у новорожденных при острой и хронической гипоксии / К. И. Агава, Э. Д. Оболадзе, Е. А. Чикобава, Г. В. Сукоян // Педиатрия. – 2003. – № 1. – С. 34–38.

74. Снисарь В. И. Применение сукрима при лечении респираторного дистресс–синдрома у маловесных новорожденных / В. И. Снисарь, А. С. Буяльский // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 10 (214). – С. 12–14.

75. Современная терапия в неонатологии / под ред. Н. П. Шабалова. – М. : МЕДпресс, 2000. – 262 с.

76. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Е. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – 479 с.

77. Суліма О. Г. Напрямки покращення виходжування новонароджених в акушерських стаціонарах / О. Г. Суліма, Л. І. Чернишова, Т. М. Ткачова // Перинатологія та педіатрія. – 2002. - № 1. - С. 19-23.

78. Сулима Е. Г. Неонатальная пульмонология на современном этапе : достижения, проблемы и пути их решения / Е. Г. Сулима, Н. Г. Гойда // Современная педиатрия. – 2004. – № 3 (4). – С. 34–36.

79. Суліма Е.Г. Новий сурфактант в Україні Інфасурф (кальфактант) та його можливості в лікуванні респіраторного дистрес-синдрому

новонароджених / Е. Г. Суліма, Т. К. Знаменська, Ю. О. Поленцов // Современная педиатрия. – 2009. – № 5 (27). – С. 140–146.

80. Суліма О. Г. Синдром дихальних розладів у новонароджених : проблема та шляхи її вирішення / О. Г. Суліма // Перинатологія і педіатрія. – 2003. – № 3. – С. 3–5.

81. Суліма О. Г. Сучасні проблеми та підходи до виходжування дітей з дуже малою масою тіла / О. Г. Суліма, В. М. Тишкевич // І з'їзд неонатологів України, 24–25 жовтня 2007 р, Одеса : матеріали. – Одеса, 2007. – С. 107–109.

82. Сурфактантная терапия при респираторном дистресс – синдроме / Н. Л. Аряев, Ю. В. Десятская, Н. Ю. Горностаева [и др.] // І з'їзд неонатологів України, 24 – 25 жовтня 2007 р., Одеса : матеріали. – Одеса : ОДМУ, 2007. – 3 с.

83. Сучасний стан та перспективи респіраторної терапії в інтенсивній неонатології / О. В. Волосовець, С. П. Кривоустов, О. В. Корнійчук, Н. С. Пищюра // Здоровье ребенка. – 2007. – № 4 (7). – 136 с.

84. Тариф А. К. А. Р. Розповсюдженість, тяжкість, медико – соціальні фактори ризику і профілактика внутрішньошлуночкових крововиливів у недоношених новонароджених : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / А. К. А. Р. Тариф. – Одеса, 2007. – 16 с.

85. Торбинська Л. І. Патогенетичне обґрунтування корекції метаболічних порушень при гіпоксично–ішемічній енцефалопатії у ранньому неонатальному періоді : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня : спец. 14.01.10 / Л. І. Торбинська. – Одеса, 2009. – 17 с.

86. Фармакотерапевтические свойства карнитина – хлорида – анаболического препарата нестероидной природы / В. М. Авакумов, Г. И. Смирнова, И. В. Клементьева [и др.] // Химико – фармацевтический журнал. – 1988. – Т. 22, № 3. – С. 379–382.

87. Хеннеси А. А. М. Анализ газов артериальной крови понятным языком / А. А. М. Хеннеси, А. Дж. Джаппи ; пер. с англ. ; под ред. В. Л. Кассиля. – М. : Практическая медицина, 2009. – 140 с.

88. Шабалов Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. – М. : МЕДпресс–информ, 2004. – Т. 1. – 608 с.
89. Шабалов Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. – М. : МЕДпресс–информ, 2004. – Т. 2. – 640 с.
90. Шевченко Л. І. Особливості вільнорадикальних процесів в ранньому неонатальному періоді у новонароджених від здорових матерів / Л. І. Шевченко, К. В. Розова, Н. Я. Митник // I з'їзд неонатологів України, 24–25 жовтня 2007 р., Одеса : матеріали. – Одеса, 2007. – С. 126–129.
91. Шляхи розвитку неонатології в Україні у ХХІ столітті – впровадження світових стандартів надання медичної допомоги глибоко недоношеним дітям та їх подальша медико – соціальна реабілітація / Є. Є. Шунько, О. Т. Лакша, О. О. Белова [та ін.] // Современная педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 10–12.
92. Шунько Е. Е. Влияние факторов острой и хронической гипоксии на течение постнатального периода адаптации новорожденных / Е. Е. Шунько, О. Э. Чайковская // Актуальні питання неонатології : IV Конгрес неонатологів України, 16 – 17 травня 2006 р., Київ : матеріали. – К., 2006. – С. 184–186.
93. Шунько Е. Е. Дети с очень малой массой тела : современные проблемы организации медицинской помощи, интенсивной терапии и выхаживания / Е. Е. Шунько, О. С. Яблонь // Жіночий лікар. – 2007. – № 4. – С. 13–18.
94. Шунько Є. Є. Клінічний досвід і рекомендації щодо застосування екзогенного сурфактанту в недоношених новонароджених / Є. Є. Шунько, Т. В. Кончаковська, О. Т. Лакша, Н. В. Швець // Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених : наук.–практ. школа – семінар, 15–16 вересня 2005 р., Судак : матеріали. – Судак, 2005. – 143 с.
95. Шунько Є. Є. Підсумки діяльності та концепція розвитку неонатології в Україні / Є. Є. Шунько // Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених : наук.–практ. школа – семінар, 15–

16 вересня, 2005 р., Судак : матеріали. – Судак, 2005– 143 с.

96. Шунько Є. Є. Респіраторний дистрес–синдром новонароджених, проблеми та перспективи профілактики і лікування с позицій доказової медицини / Є. Є. Шунько, Т. В. Кончаковська // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 50–53.

97. Шунько Є. Є. Фактори ризику та алгоритм діагностики виразково–некротичного ентероколіту у немовлят / Є. Є. Шунько, М. Б. Каніболотська // Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених : наук.–практ. школа – семінар, 15–16 вересня 2005 р., Судак : матеріали. – Судак, 2005. – 143 с.

98. Эффективность клинической оценки состояния недоношенных новорожденных с низкой массой тела / Т. М. Клименко, Л. А. Левченко, О. В. Воробьева [и др.] // Клінічна та епідпатологія. – 2010. – № 4. – С. 16–20.

99. Эффективность клинической оценки состояния недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела / Т. М. Клименко, Л. А. Левченко, О. В. Воробьева [и др.] // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. IX. – №4 (34). – С. 35–37.

100. Abdel-Latif M. E. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome / M. E. Abdel-Latif, D. A. Osborn // The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]. – 2011. – Issue 3. – CD008311.

101. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants // F. Moya, J. Gadzinowski, E. Bancalari [et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – P. 1018-1029.

102. A randomized Controlled Trial of the Effectiveness of an Early – Intervention Program on Reducing Parenting Stress After Preterm Birth / P. I. Kaanesen, J. A. Ronning, S. E. Ulvund, L. B. Dahl // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 9–19.

103. A randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome / S. Sinha, T. Lacaze-Masmonteil, A. Valls I Soler [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 115. – P. 1030.

104. Been J. V. What's new in surfactant? A clinical view on recent developments in neonatology and pediatrics / J. V. Been, L. J. Zimmermann // *European journal of pediatrics*. – 2007. – Vol. 166. – P. 889–899.

105. Bevilacqua G. An observational study of surfactant treatment in infants of 23 – 30 weeks gestation : comparison of prophylaxis and early rescue // G. Bevilacqua, S. Parmigiani // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2003. – Vol. 14, № 3. – P. 197–204.

106. Bhutta A. T. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms / A. T. Bhutta, K. J. Anand // *Clinics in Perinatology*. – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 367–372.

107. Bloom B. Comparison of infasurf (Calfactant) and survanta (Beractant) in the prevention and treatment of respiratory distress syndrome / B. Bloom // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 116. – P. 392.

108. Bremer J. Carnitine in intermediary metabolism. The metabolism of fatty acid esters of carnitine by mitochondria / J. Bremer // *Journal of Biological Chemistry*. – 1992. – Vol. 237. – P. 3628–3632.

109. Buonocore G. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies / G. Buonocore, S. Arulkumaran // *Pediatric research*. – 2000. – Vol. 47. – P. 221–224.

110. Characteristics of Neonatal Units That Care for Very Preterm Infants in Europe: Results From the MOSAIC Study / P. Van Reempts, L. Gortner, D. Milligan [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 120, № 4. – P. 815–825.

111. Carlo W. A. Assisted ventilation and complications of respiratory distress / W. A. Carlo, R. J. Martin, A. A. Fanaroff ; ed. by A. A. Fanaroff, R. J. Martin // *Neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant*. – St. Louis : Mosby, 2002. – P. 1011–1024.

112. Changing incidence and outcome of infants with respiratory distress syndrome in the 1990s : a population-based survey / M. Koivisto, R. Marttila, M. Kurkinen – Raty [et al.] // *Acta paediatrica*. – 2004. – Vol. 93. – P. 177–184.

113. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care : Parenting outcomes and preterm infant development / R. Feldman, A. I. Eidelman, L. Sirota, A. Wetter // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 110. – P. 16–26.

114. Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome / G. Baroutis, J. Kleyias, T. Liarou [et al.] // *European journal of pediatrics*. – 2003. – Vol. 162. – P. 476.

115. Cools F. Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation (Cochrane Review) / F. Cools, M. Offringa // *The Cochrane database of systematic reviews* [electronic resource]. – 2002. – Issue 2. – CD002773.

116. Crowther C. A. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease / C. A. Crowther, J. E. Harding // *The Cochrane database of systematic reviews* [electronic resource]. – 2007. – Issue 3. – CD003935.

117. Curstedt T. New synthetic surfactant – how and when? / T. Curstedt, J. Johansson // *Biology of the neonate*. – 2006. – Vol. 89. – P. 336.

118. Davis I. D. Acid-base physiology and disorders in the neonate infant / I. D. Davis, J. E. Stork, E. D. Avner // *Neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant*. – St. Louis : Mosby, 2002. – 630 p.

119. Davis P. G. Extubation from low-rate intermittent positive airways pressure versus extubation after a trial of endotracheal continuous positive airways pressure in intubated preterm infants (Cochrane Review) / P. G. Davis, D. J. Henderson-Smart // *The Cochrane database of systematic reviews* [electronic resource]. – 2004. – Issue 2. – CD001078.

120. Davis P. G. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation (Cochrane Review) / P. G. Davis, Lemyre, A. G. De Paoli // *The*

Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]. – 2004. – Issue 2. – CD003212.

121. Davis J. W. Pathophysiology and prevention of bronchopulmonary dysplasia / J. W. Davis, D. G. Sweet // *Current Pediatric Review*. – 2008. – Vol. 4. – P. 2–14.

122. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates (Cochrane Review) / A. G. De Paoli, P. G. Davis, B. Faber [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews* [electronic resource]. – 2004. – Issue 2. – CD002977.

123. Dobryansky D. N-acetylcysteine in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome / D. Dobryansky // *Intensive Care Medicine*. – 2001. – Vol. 27, № 2. – P. 241.

124. Dylik A. Pulmonary surfactant – structure, metabolism and the role in RDS and ARDS treatment / A. Dylik, A. Marszaleki // *Archives of Perinatal Medicine*. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 134–139.

125. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study / T. F. Yeh, H. C. Lin, C. H. Chang [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 121. – P. 1310–1318.

126. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants – a single center four year experience / A. Kribs, A. Vierzig, C. Hunseler [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2008. – Vol. 97. – P. 293–298.

127. Engle W. A. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate / W. A. Engle // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 121. – P. 419–424.

128. Epidemiology of respiratory distress and the illness severity in late preterm or term infants: a prospective multi-center study / X. L. Ma, X. F. Xu, C. Chen [et al.] // *The American Journal of Chinese Medicine*. – 2010. – Vol. 123, № 20. – P. 2776–2780.

129. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome / D. Sweet, G. Bevilacqua, V. Carnielli [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2007. – Vol. 35. - 175 p.

130. Freddi N. A. Exogenous surfactant therapy in pediatrics / N. A. Freddi, J. P. Filho, H. H. Fiori // *The Journal of Pediatrics.* – 2007. – Vol. 79, № 2. – P. 205–212.

131. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia / P. Kwinta, M. Bik-Multanowski, Z. Mitkowska [et al.] // *Pediatric Research* – 2008. – Vol. 64, № 5. – P. 682–688.

132. Ghaemi S. Evaluation of the effects of surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome / S. Ghaemi, M. Mohamadaysodi, R. Kelishadi // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 188–190.

133. Goldsmith J. P. Assisted ventilation of the neonate / J. P. Goldsmith, E. H. Karotkin. – Philadelphia : W. B. Saunders Company, 2003. – 608 p.

134. Greenough A. Update on modalities of mechanical ventilators / A. Greenough // *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.* – 2002. – Vol. 87. – P. 3–6.

135. Halliday H. L. History of surfactant from 1980 / H. L. Halliday // *Biology of the neonate.* – 2005. – Vol. 87, № 4. – P. 317–322.

136. Halliday H. L. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates / H. L. Halliday // *Biology of the neonate.* -2006. - Vol. 89, № 4. - P. 323-329.

137. Halliday H. L. Surfactants: past, present and future / H. L. Halliday // *Journal of Perinatology.* – 2008. – Vol. 28. -- P. S47–S56.

138. Hermansen C. L. Respiratory distress in the newborn / C.L. Hermansen, K. N. Lorah // *American Family Physician.* – 2007. – Vol. 76, № 7. – P.987–994.

139. Howlett A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants (Cochrane Review) / A. Howlett, A. Ohisson // *The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource].* – 2002. – Issue 2. – CD000366.

140. Immunosuppressive properties of surfactant in alveolar macrophage NR8383 / J. Kerecman, S. B. Mustafa, M. M. Vasquez [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2008. – Vol. 57. – P. 118–125.

141. Impact of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants: a multicenter South-American study / E. Fehlmann, J. L. Tapia, R. Fernández [et al.] // *Archives Argent of Pediatric*. – 2010. – Vol. 108, № 5. – P. 393–400.

142. In vivo quantification of SOD activation in newborns mice / H. H. Odland, G. Dochlen, E. Thaulow, O. D. Saugstad // *European Academy of Pediatrics. Book of abstracts*. – Barcelona, 2006. – 127 p.

143. Intrauterine, Early Neonatal and Postdischarge Growth and Neurodevelopment Outcome at 5.4 Years in Extremely Preterm Infants After Intensive Neonatal Nutritional Support / A. R. Franz, F. Pohlandt, H. Bode [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2008. – Vol. 123, № 1. – P. 101–109.

144. Jobe A. H. Why surfactant works for respiratory distress syndrome / A. Jobe // *NeoReviews*. – 2006. – Vol. 7. – P. 195.

145. Kinsella J. P. Bronchopulmonary dysplasia / J. P. Kinsella, A. Greenough, S. H. Abman // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1421-1431.

146. Lacaze-Masmonteil Th. Exogenous surfactant therapy: new synthetic surfactants / T. Lacaze-Masmonteil // *Archives of Pediatric*. – 2008. – Vol. 15. – P. 43–47.

147. Löster H. Carnitin and cardiovascular diseases / H. Löster // *Bochum : Ponte Press Verlags-GmbH*. – 2008. – 256 p.

148. Lung injury in neonates : causes, strategies for prevention, and long-term consequences / R. H. Clark, D. R. Gerstmann, A. H. Jobe [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2001. – Vol. 139, № 4. – P. 478–486.

149. Lung protective strategies for premature infants / G. Moriette L. Maury, P. Le Hudoux, P. H. Jarreau // *Archives of pediatrics*. – 2005. – Vol. 12, № 5. – P. 573–578.

150. Malloy C. A. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome / C. A. Malloy, P. Nicoski, J. M. Muraskas // *Acta Paediatr.* – 2005. – Vol. 94. – P. 779–784.

151. Marsh W. A cost minimization comparison of two surfactants, beractant and poractant alfa, based upon prospectively designed, comparative clinical trial data / W. Marsh, J. Smeeding, J. M. York // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 9. – P. 113–121.

152. Martin R. J. Respiratory problems / R. J. Martin, I. R. Sosenko, E. Bancalari // *Care of the high-risk neonate* / Ed. by M. H. Klaus, A. A. Fanaroff. – Philadelphia : W. B. Saunders Company. – 2007. – P. 243–276.

153. Miller M. J. Respiratory disorders in preterm and term infants. Neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant / M. J. Miller, A. A. Fanaroff, R. J. Martin ; ed. by A. A. Fanaroff, R. J. Martin. – St. Louis : Mosby. – 2002. – P.1025–1048.

154. Morley C. Surfactant treatment for premature lung disorders : A review of best practices in 2002 / C. Morley, P. Davis // *Pediatric respiratory reviews.* – 2004. – P. 5–9.

155. Mortality differences among preterm neonates treated with three different natural surfactants: analyses from a large national database / R. Ramanathan, W. B. Saunders, P. T. Lavin [et al.] // *Acta Paediatrica.* – 2007. – Vol. 96. – P. 107–118.

156. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome : a randomized, controlled, prospective study / A. Kudelman, I. Feferkorn, A. Riskin [et al.] // *The Journal of pediatrics.* – 2007. – Vol. 150. – P. 521–526.

157. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants / C. J. Morley, P. G. Davis, L. W. Doyle [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 358. – P. 700–708.

158. *Textbook of Pediatrics* / M. Robert Kliegman, E. Richard Behrman, B. Hal Jenson [et al.]. – Philadelphia : W. B. Saunders Company, 2007. – 1320 p.

159. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoids preparations on the developing mouse brain : role of preservatives / O. Baud, V. Laudénbach, P. Evrard [et al.] // *Pediatric research*. – 2007. – Vol. 50. – P. 706–711.

160. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A. A. Fanaroff, B. J. Stoll, L. L. Wright [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196. – P. 147-149.

161. Nkadi P. O. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: Genetics, metabolism, and the role of surfactant in the health and disease / P. O. Nkadi, A. Merritt, D. M. Pillers // *Molecular genetics and metabolism*. – 2009. – Vol. 97. – P. 95–101.

162. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / J. Meneses, V. Bhandari, J. G. Alves [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 2. – P. 300–307.

163. One-year follow-up of very preterm infants who received lucinactant for prevention of respiratory distress syndrome / F. Moya, S. Sinha, J. Gadzinowski [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 119. – P. 1361–1370.

164. Perez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: The role of proteins and lipid-protein interaction / J. Perez-Gil // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2008. – Vol. 1778. – P. 1676–1695.

165. Perinatal risk factors of adverse outcome in very preterm children: a role of initial treatment of respiratory insufficiency / B. Molholm Hansen, B. Hoff, P. Uldall [et al.] // *Acta paediatrica*. – 2004. – Vol. 93. – P. 185–189.

166. Pfister R. H. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome / R. H. Pfister, R. F. Soll, T. Wiswell // *The Cochrane database of systematic reviews* [electronic resource]. – 2007. – Issue 3. – CD006069.

167. Phelps D. L. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants (Cochrane Review) / D. L. Phelps, J. L. Watts // *The Cochrane database of systematic reviews* [electronic resource]. – 2004. – Issue 1. – CD000122.

168. Pitkanen O. M. Correlation of free radical-induced lipid peroxidation with outcome in very low birth weight infants / O. M. Pitkanen, M. Hallman, S. M. Anderson // *The Journal of pediatrics*. – 1990. – Vol. 116. – P. 760–764.

169. Plasma biomarkers of oxidative stress: relationship to lung disease and inhaled nitric oxide therapy in premature infants / P. L. Ballard, W. E. Truog, J. D. Merrill [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 121. – P. 525-531.

170. Prophylactic administration of porcine-derived lung surfactant is a significant factor in reducing the odds for peri-intraventricular haemorrhage in premature infants / H. Walti, J. Paris-Llado, J. Egberts [et al.] // *Biology of the neonate*. – 2007. – Vol. 81. – P. 182–187.

171. Ramanathan R. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants / R. Ramanathan // *American journal of perinatology*. – 2004. – Vol. 21. – P. 109–119.

172. Ramanathan R. Choosing a right surfactant for respiratory distress syndrome treatment / R. Ramanathan // *Neonatology*. – 2009. – Vol. 95, № 1. – P. 1–5.

173. Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs / R. Ramanathan // *Neonatology*. – 2008. – Vol. 93, № 4. – P. 302–308.

174. Ramanathan R. Surfactants in the Management of Respiratory Distress Syndrome in Extremely Premature Infants / R. Ramanathan // *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics*. – 2006. – Vol. 11. – P. 132–144.

175. Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS / R. Ramanathan // *J. Perinatol.* – 2006. - Vol. 26. – P. 51–56.

176. Recommendations for neonatal surfactant therapy. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society // *Paediatric & Child Health*. - 2005. – Vol. 10, № 2. – P. 109–116.

177. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals : a systemic review // F. Aghajafari, K. Murphy, J. Davis [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2007. – Vol. 186. – P. 843–849.

178. Research in Neonatology for the 21st Century : Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-American Academy of Pediatrics Workshop. Part I : Academic Issues // Pediatrics. – 2008. – Vol. 115, № 2. – P. 468–474.

179. Resource use in preterm neonates with respiratory distress syndrome treated with one of three different natural surfactants: analyses using a large hospital discharge database / K. C. Sekar, J. Bhatia, F. R. Ernst [et al.] // Acta Paediatr. – 2007. – Vol. 96. – P. 124–133.

180. Sandri F. The CURPAP study: an international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in very preterm infants / F. Sandri, R. Plavka, U. Simeoni // Neonatology. – 2008. – Vol. 94, № 1. – P. 60–62.

181. Seger N. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome / N. Seger, R. Soll // The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]. – 2009. – Issue 2. - CD007836.

182. Seim H. L(-)-Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine / H. Seim, K. Eichler, H. Kleber // Nutraceuticals in Health and Disease Prevention. – N.Y. : Marcel Dekker, Inc. – 2001. – P. 217–256.

183. Sinha S. K. Immediate respiratory management of the preterm infant / S. K. Sinha, S. Gupta, S. M. Donn // Semin Fetal Neonatal Med. – 2008. – Vol. 13, № 1. P. 24–29.

184. Sinha S. Surfactant for respiratory distress syndrome: Are there important clinical differences among preparations? / S. Sinha, F. Moya, S. M. Donn // Current Opinion in Pediatrics. – 2007. – Vol. 19 (2). – P. 150–154.

185. Soll R. F. Current trials in the treatment of respiratory failure in preterm infants / R. F. Soll // Neonatology. – 2009. – Vol. 95, № 4. – P. 368–372.

186. Soll R. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome / R. Soll, E. Ozek // The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]. – 2009. – Issue 1. – CD000141.

187. Soll R. Natural surfactant versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. (Cochrane Review) // R. Soll, F. Blanco // The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]. – 2007. – Issue. 2. – CD000144.

188. Stevens N. P. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome / N. P. Stevens, M. Blennow, R. E. Soll // The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]. – 2004. – Issue. 3. – CD003063.

189. Subramaniam P. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants / P. Subramaniam, D. J. Henderson-Smart, P. G. Davis // The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]. – 2005. – Issue 3. – CD001243.

190. Suresh G. K. Overview of surfactant replacement trials / G. K. Suresh, R. F. Soll // J. Perinatol. – 2007. – Vol. 25, № 2. - P. 40-48.

191. Suresh G. K. Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants (Cochrane Review) / G. K. Suresh, J. M. Davis, R. F. Soll // The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]. – 2007. – Issue 3. – CD001968.

192. Surfactant administration in premature infants with RDS / I. Kalkan, S. Heljic, A. Čengic [et al.] // Signa Vitae. – 2007. – Vol. 2, № 1. – P. 21–24.

193. Surfactant protein profile of pulmonary surfactant in premature infants / P. Ballard, D. Merrill, R. Godinez [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2003. – Vol. 168. – P. 1123–1128.

194. Sweet D. G. The use of surfactants in 2009 / D. G. Sweet, H. L. Halliday // *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice*. – 2009. – Vol. 94. – P. 78–83.

195. Sweet D. G. Use of surfactant therapy in 2011 / D. G. Sweet, H. L. Halliday // *Infant*. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 74–78.

196. Synthetic pulmonary surfactant preparations: new developments and future trends / I. Mingarro, D. Lukovic, M. Vilar [et al.] // *Current Medical Chemistry*. – 2008. – Vol. 15. – P. 393–403.

197. Te Pas A. B. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants / A. B. te Pas, F. J. Walther // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 120. – P. 322–329.

198. Technique for in utero administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube / J. Kattwinkel, M. Robinson, B. Bloom [et al.] // *Journal of perinatology*. – 2008. – Vol. 24. – P. 360–365.

199. The genetic susceptibility to respiratory distress syndrome / O. Levit, Y. Jiang, M. J. Bizzarro [et al.] // *Pediatrics Research*. – 2009. – Vol. 66, № 6. – P. 693–697.

200. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial / M. A. Rojas, J. M. Lozano, M. X. Rojas [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 123, № 1. – P. 137–142.

201. Volpe J. J. *Neurology of the newborn* / J. J. Volpe. – Philadelphia : W. B. Saunders Company, 2001. – P. 372–382.

202. Warren J.B. *Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome* / J. B. Warren, J. D. M. Anderson // *Neo Reviews*. – 2009. – Vol. 10. – P. 351–361.

203. Wells J. Animal derived surfactants for the treatment and prevention of neonatal respiratory distress syndrome: summary of clinical trials / J. Wells, L. Fernando, R. Moya // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2009. – Vol. 5. – P. 251–260.

204. Wheeler D. S. Science and practice of pediatric critical care medicine / D. S. Wheeler, H. R. Wong, T. P. Stanley. – USA : Springer, 2007. – 199 p.

205. William A. Surfactant Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate Engle and the Committee on Fetus and Newborn / A. William // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121. – P. 419–432.

206. World Health Organization. Managing newborn problems: a guide for doctors, nurses and midwives. – Geneva, 2007. – P. 47–52.

207. Wu X. J. Retrospective analysis of elective caesarean section and respiratory distress syndrome in the term neonates / X. J. Wu, X. D. Zhang, L. P. Shi // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2009. – Vol. 47, № 9. – P. 658–661.

208. Zhang Z. Q. Ambroxol for the prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants: a meta analysis / Z. Q. Zhang, X. M. Huang, H. Lu // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 12, № 11. – P. 858–863.