Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Державна установа

“ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ

АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ“

### Лошак Оксана Олександрівна

### УДК: 616-053.31:616-001.8-036.11-08-003.96

**ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ ТА КОРЕКЦІЯ ЇЇ ПОРУШЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ АСФІКСІЮ**

14.01.10 - Педіатрія

### Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

###### Київ - 2008

#### Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Державній установі “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України“ та в Ужгородському міському перинатальному центрі.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Знаменська Тетяна Костянтинівна**,

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України“ (м.Київ), завідувач відділення неонатології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Суліма Олена Григорівна**,

Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика МОЗ України (м.Київ), професор кафедри неонатології

доктор медичних наук, професор

**Коржинський Юрій Степанович,**

Львівський національний медичний університет ім.Д.Галицького МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії і неонатології

Захист дисертації відбудеться “ 25 “ листопада 2008 року

о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальностями “Педіатрія”, “Акушерство та гінекологія” при ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України“ (04050, м.Київ, вул. Мануїльського, 8).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України“ (04050, м.Київ, вул. Мануїльського, 8).

Автореферат розісланий “ 10 ” жовтня 2008 р.

##### Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Квашніна Л.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Незважаючи на достатню кількість наукових досліджень по вивченню патогенезу постгіпоксичних станів у новонароджених, розробці ранніх критеріїв діагностики, методів профілактики і лікування наслідків цієї патології, багато питань проблеми гіпоксії новонароджених залишається до цього часу недостатньо вивченими.

 Внутрішньоматкова гіпоксія плоду та асфіксія новонародженого в нашій країні діагностується у 10% новонароджених і є найбільш поширеним захворюванням серед даного контингенту дітей.

 Згідно даних літератури, рівень захворюваності на гіпоксію плода та асфіксію новонародженого в Україні зростає протягом останніх десятиріч. Так, у 1990 році гіпоксія плода та асфіксія новонародженого діагностувалась у 52,3 випадках з 1000 народжених живими, у 2000 році цей показник становив уже 111,7 випадків і зайняв перше місце (41%) у структурі захворюваності новонароджених (О.Г.Суліма, 2002), у 2007 році – 51,78 на 1000 народжених живими. Гіпоксія новонародженого є однією з основних причин ранньої неонатальної смертності та тяжких ускладнень, які призводять до інвалідизації дітей.

 Перинатальний аспект проблеми гіпоксичних пошкоджень новонароджених є головним у соціальному відношенні через негативний вплив, що призводить до збільшення частоти нервово-психічних ускладнень та порушення подальшого гармонійного розвитку дитини. Лікувально-профілактичні заходи щодо гіпоксії плода та асфіксії новонародженого є однією з головних умов зниження перинатальної захворюваності та дитячої смертності.

 Як показав аналіз літератури, важливого значення набуває розробка ранніх критеріїв діагностики ускладнень постнатального періоду, що дасть змогу своєчасно проводити організаційно-профілактичні та лікувальні заходи по попередженню функціональних розладів у новонароджених.

 В умовах гіпоксії виникають порушення енергетичного обміну, що сприяють розвитку деструктивних змін клітинних елементів – дезорганізації мембранних структур. Дослідження функціонального стану плазматичних мембран допоможе визначити певні ланки патогенетичних змін при гіпоксії у новонароджених.

 Зростання поширеності гіпоксії плоду та асфіксії новонародженого і відсутність достатньо ефективних методів лікування постгіпоксичних порушень визначають актуальність досліджень по удосконаленню терапії наслідків гіпоксичних станів у новонароджених, що дозволить знизити захворюваність та інвалідизацію дітей.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу неонатології ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України“ “Удосконалення ранніх критеріїв діагностики, методів профілактики та лікування гіпоксичних станів у новонароджених в ранньому неонатальному періоді” (№ державної реєстрації 01.02U001065).

**Мета роботи** – знизити частоту ускладнень перебігу ранньої неонатальної адаптації у новонароджених, які народились у стані гострої асфіксії, шляхом удосконалення лікувально-профілактичних заходів на основі вивчення електролітного обміну, активності К+,Na+,Mg2+-АТФ-ази, холінергічної, про- та антиоксидантної систем, стану плазматичних мембран еритроцитів та гемодинаміки мозкових судин.

 **Задачі дослідження.**

1. Дослідити особливості перинатального анамнезу та перебіг раннього неонатального періоду у новонароджених, які перенесли асфіксію різного ступеню тяжкості.
2. Вивчити та оцінити стан гемодинаміки мозкових судин за допомогою допплерографії у новонароджених в залежності від тяжкості перенесеної асфіксії.
3. Дослідити стан електролітного обміну, активність К+, Nа+, Мg2+ АТФ-ази в крові новонароджених з різним ступенем тяжкості асфіксії та при корекції ліпіном.
4. Вивчити особливості холінергічної системи (ацетилхоліну, ацетилхолін-естерази) та аміаку в адаптаційній реакції новонароджених, що перенесли асфіксію різного ступеню тяжкості та при корекції ліпіном.
5. Вивчити роль вільно-радикального окислення ліпідів в пошкодженні нервової системи у новонароджених в умовах асфіксичного стану і при корекції ліпіном.
6. На підставі отриманих результатів науково обґрунтувати, розробити та впровадити в медичну практику ранні критерії діагностики асфіксії.
7. Розробити та впровадити в медичну практику удосконалену схему лікування та попередження порушень адаптації у новонароджених, що народились в стані асфіксії.

*Об’єкт дослідження* - ранній неонатальний період у новонароджених, що народились в стані асфіксії різного ступеню тяжкості.

*Предмет дослідження* – стан мозкових структур та гемодинаміка мозкових судин, електролітний обмін, активність К+, Nа+, Мg2+ АТФ-ази, холінергічна, про- та антиоксидантна система у новонароджених, що перенесли асфіксію різного ступеню тяжкості.

*Методи дослідження*: загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено особливості метаболічної адаптації у новонароджених, що народились в стані асфіксії різного ступеню тяжкості за станом електролітного обміну, активності К+,Na+,Mg2+-АТФ-ази, холінергічної, про- та антиоксидантної системи.

Визначено, що у немовлят, які перенесли асфіксію, виявляється характерне поєднання факторів ризику порушення адаптаційних можливостей організму. Формується преморбідний фон, який складається з дисбалансу активності К+,Na+,Mg2+-АТФ-ази, холінергічної, про- та антиоксидантної системи, порушень електролітного обміну.

Показано, що по мірі наростання тяжкості асфіксії у новонароджених відбувається пригнічення активності К+,Na+,Mg2+-АТФ-ази, збільшення вмісту АХ та активності АХЕ, зниження активності СОД і каталази, збільшення вмісту глутатіону відновленого і накопичення продуктів окисної модифікації білків; спостерігається гіпокаліємія в еритроцитах та гіперкаліємія, гіпокальциємія, гіпомагніємія в плазмі. Дані порушення мають більш виражений характер при асфіксії тяжкого ступеню та вказують на розлади метоболічної адаптації.

 Враховуючи отримані результати, розроблені додаткові діагностичні критерії для прогнозу протікання періоду ранньої неонатальної адаптації та проведення диференційованих реабілітаційних заходів новонародженим, що народились в стані асфіксії.

 Показано, що застосування ліпіну сприяє нормалізації порушень адаптаційно-резервних можливостей та покращенню стану здоров’я дітей в ранньому неонатальному періоді.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені критерії ранньої діагностики метаболічних порушень та порушень неонатальної адаптації у новонароджених на основі оцінки активності К+,Na+,Mg2+-АТФ-ази, іонів К+ , Ca+ та Mg2+ .

 Обґрунтований та впроваджений в практику роботи відділень реанімації та інтенсивної терапії новонароджених удосконалений комплекс лікування новонароджених, що народились в стані асфіксії різного ступеню тяжкості із застосуванням ліпіну.

 Отримані результати та практичні рекомендації дисертації впроваджено в практику роботи у міському перинатальному центрі м. Ужгорода, обласній дитячій лікарні м. Полтави, обласній дитячій лікарні м. Чернівці, пологовому будинку №1 м. Кіровограду.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто при плануванні роботи проведений патентний пошук та аналіз літератури за темою дисертації. Здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-статистичний аналіз перебігу раннього неонатального періоду 110 новонароджених, з них 80 дітей, що народились в стані асфіксії та 30 здорових дітей. Проведено забір матеріалу для проведення біохімічних досліджень, здійснено аналіз отриманих результатів. Розроблений та впроваджений комплекс діагностичних досліджень. Розроблений комплекс лікувальних заходів для новонароджених, що перенесли асфіксію.

 Автором особисто здійснювались спостереження за новонародженими під час проведення лікування. Проведено співставлення клінічних та лабораторних даних та статистичний аналіз отриманих результатів.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи докладалися на науково-практичній конференції «Актуальні проблеми організації медичної допомоги новонародженим» (Київ, 2003); на сьомій всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 2006), конференції молодих вчених ІПАГ АМН України «Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології» (Київ, 2006).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 9 робіт, з них: 1 - розділ у монографії, 3 – у фахових журналах, 5 - тези з′їздів, науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 168 сторінках основного тексту і складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 264 посилання і займає 29 сторінок. Робота ілюстрована 22 таблицями, 10 рисунками, які займають 15 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал та методи дослідження.** Для вирішення поставлених задач в динаміці раннього неонатального періоду проведене комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 110 новонароджених, з них 80 дітей (основна група), що народилися у стані асфіксії. Залежно від ступеня тяжкості асфіксії новонароджені основної групи розподілені на 2 групи: першу групу склали новонароджені, які народилися в стані асфіксії помірного ступеня (5-7 балів за шкалою Апгар), другу - новонароджені, які народилися у стані асфіксії тяжкого ступеня (1-4 бали за шкалою Апгар). Контрольну групу склали 30 здорових новонароджених від соматично здорових жінок.

Аналіз перебігу раннього неонатального періоду здійснено з урахуванням особливості перебігу вагітності та пологів у матері. Стан дітей при народженні оцінювали за шкалою Апгар, ступінь дихальних розладів – за шкалою Сільвермана, у всіх новонароджених враховували антропометричні дані, час відшарування пуповинного залишку, максимальне зменшення первинної маси тіла та терміни її відновлення, наявність синдромів дезадаптації.

Клініко-лабораторне та інструментальне обстеження усіх дітей проводили на першу та сьому добу життя.

Усім новонародженим була проведена нейросонографія з допплерометрією у басейні середньомозкової артерії на апараті Medison SA-9900 (Корея) на 1-шу та 7-му доби життя. Під час нейросонографії досліджувались показники вентрикулометрії, діагностувались можливі геморагічні та ішемічні пошкодження головного мозку, за допомогою допплерометрії – інтенсивність мозкового кровообігу.

Вміст K+, Nа+ та Са2+ в крові новонароджених визначали іонометричним методом за допомогою аналізатора іонного складу біологічних рідин «Electrolyte 2». Визначення іонів К+ в еритроцитах крові проводилось за методом полум’яної фотометрії. Вміст магнію в сироватці крові досліджувався за допомогою діагностичних наборів фірми Lachema (Чеська республіка). Активність K+, Na+, Mg2+ АТф-ази в мембранах еритроцитів визначали за допомогою реактивів фірми “Sigma” США і “Fluka” Австрія по методу Фіске-Суббароу.

Визначення ацетилхоліну в крові проводили за методом Мухамедшина. Активність ацетилхолінестерази визначали колориметричним методом за допомогою реагентів фірми «Берингер Маннгейм».

Стан перекисного окислення ліпідів в еритроцитах крові новонароджених оцінювали за накопиченням гідроперекису ліпідів (ГПЛ) та малонового діальдегіду за методом І.Д. Стальної, Т.Г. Гарішвілі (1977); стан антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) – за вмістом відновленого глутатіону за G.L. Elman (1959) в модифікації Е. Beutler (1974); активністю глютатіонпероксидази – за методом R. Olinescu, S. Nita (1973).

Вміст аміаку визначали фотометричним ферментативним методом з використанням наборів реагентів фірми «Реанал».

Інтенсивність окисної модифікації білків визначали по рівню спонтанного окислення без стимуляції іонами заліза за методом Є.Є. Дубиніної. Визначення супероксиддисмутази в крові проводилось за методом, запропонованим В.Н.Чумаковим та Л.Ф.Осинскою. Активність каталази визначали за методом Beers and Siziz; глутатіон відновлений в еритроцитах – за методом, запропонованим I.Sedlack та R. Lіdsay.

Вплив запропонованого лікувального комплексу досліджували у 21 новонародженого з помірною асфіксією (підгрупа 1Б) та у 18 немовлят, що народились в стані тяжкої асфіксії (підгрупа 2Б); 22 дітей з помірною та 19 новонароджених з тяжкою асфіксією відповідно отримували стандартний комплекс лікування (підгрупи 1А та 1Б); контрольну групу склали 30 здорових дітей. Препарат ліпін застосовувався в комплексі терапії новонароджених з гіпоксичними станами в добовій дозі 10 мг/кг маси внутрішньовенно з першої по шосту доби життя.

Групування, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили шляхом визначення середніх значень та їх стандартної похибки.

Для оцінки вірогідності різниці між групами параметричних показників використовували t критерій Ст’юдента, непараметричні показники обчислювалися та порівнювалися за методом аналізу варіацій (ANOVA). В усіх випадках різницю між показниками, що порівнювалися, визнавали вірогідною при p<0,05. Математичну обробку результатів проведено методами математичної статистики на персональному комп’ютері за допомогою програмного забезпечення Exel 2000.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Проведений аналіз особливостей перебігу вагітності і пологів у матерів обстежених дітей виявив високу частоту ускладнень. Так, у жінок основної групи найчастіше зустрічалась загроза переривання вагітності, частота якої склала 22,5%, проти 10% у жінок контрольної групи (р<0,05), фетоплацентарна недостатність (20% проти 6,67%, р<0,05), прееклампсія (11,25 %, у жінок контрольної групи це ускладнення взагалі не зареєстровано), анемія вагітних (10% проти 3,33%, р<0,05). Значна частота ускладнень вагітності призводить до порушень стану плода і новонародженого.

Майже у третини жінок, діти яких народились в стані асфіксії, пологи починались з несвоєчасного виливу навколоплодових вод (31,25% проти 13,3% в контрольній групі, р<0,05). Слабкість пологової діяльності спостерігалась у 17,5% (проти 3,3% в контрольній групі, р<0,05), швидкі та стрімкі пологи мали місце у 22,5% (проти 13,3% у жінок контрольної групи, р<0,05). Гіпоксія плоду, яка була зумовлена обвиттям пуповини навколо шиї спостерігалась у 28,75% проти 6,7% контрольної групи, р<0,05. Кесарів розтин проведено у 14 (17,5%) жінок, у 10 (12,5%) перінео- та епізіотомію, у 6 (7,5%) – накладались акушерські щипці, у 7 (8,75%) мало місце ручне відшарування та виділення плаценти. Ручне обстеження порожнини матки спостерігалось у 15 (18,75%).

Аналіз стану новонароджених на першій хвилині після народження показав, що 27 (33,75%) дітей основної групи народилися з оцінкою за шкалою Апгар 7-6 балів, 25 (31,25%) дітей – з оцінкою 5-4 балів, 28 (35,0%) дітей – 3-1 бали. У контрольній групі переважна кількість дітей - 24 (80,0 %) – народилося з оцінкою за шкалою Апгар 10-8 балів, р<0,05. На п’ятій хвилині після народження стан дітей, що народилися в асфіксії помірного та тяжкого ступеня покращився.

Щодо розподілу за масою тіла немовлят, що народились в стані асфіксії, більшість новонароджених (42,5%) народилися з масою тіла від 3501 до 4000 г, тоді як в контрольній групі 70% дітей народилося з масою 3001-3500 г, р<0,05.

# Фізіологічне зменшення маси тіла у новонароджених від здорових матерів досягало максимальних значень на четверту добу і склало (6,0+1,1%) від загальної маси, тоді як у новонароджених, які народилися в стані асфіксії цей процес затягувався до 6 діб і максимальна втрата маси тіла складала (10,0+1,5%), р<0,05. Відновлення маси тіла у новонароджених від здорових матерів починалося на 4 добу, у дітей основної групи – після 7 доби.

Таким чином, одержані результати свідчать, що у новонароджених, які народилися в стані асфіксії, основні показники фізичного розвитку значно нижчі в порівнянні з дітьми контрольної групи.

Рання неонатальна адаптація у немовлят, що перенесли асфіксію, характеризувалась розвитком у них дезадаптаційних синдромів, серед яких провідне місце займали неврологічні порушення, дихальні розлади, гастроінтестінальний синдром. Так, у більшості обстежених дітей другої групи (86,48%) виявлені неврологічні порушення, що достовірно вище в порівнянні з новонародженими першої групи (34,8%, р<0,05). Слід зазначити, що ці порушення у новонароджених, що народилися в стані асфіксії, відзначались поліморфізмом. Найбільш частими симптомами були зміни м’язового тонусу (20,0%), нестійкість фізіологічних рефлексів (21,25%), порушення рухової активності (15,0%) та гастроінтестінальні реакції (15,0%), синдром нервово-рефлекторної збудливості, (28,75%). Поєднання кількох клінічних проявів, а особливо гастроінтестінальних реакцій з синдромом нервово-рефлекторної збудливості, зустрічались лише у дітей, що народилися у стані асфіксії тяжкого ступеня. Порушення терморегуляції відмічались у 24,3% дітей 2 групи та у 9,3% немовлят 1 групи.

У 54,05% новонароджених 2 групи та у 18,6% дітей 1 групи неврологічні порушення супроводжувались синдромом дихальних розладів. Здебільшого це діти, народжені з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку та в асфіксії тяжкого ступеня, більшість таких новонароджених вимагала реанімаційної допомоги та інтенсивної терапії. Отримані дані свідчать, що І ступінь синдрому дихальних розладів за шкалою Сільвермана зустрічався у 27,7% дітей, ІІ ступінь – у 16,7%, ІІІ ступінь – у 9,65% дітей 2 групи, тоді як у 1 групі спостерігались лише дихальні розлади легкого та середнього ступеню.

Жовтяниця новонароджених розвивалась частіше у дітей, що перенесли тяжку асфіксію (78,4% проти 55,8% у першій групі та 26,7% - у контрольній групі, р<0,05).

Відшарування пуповинного залишку у всіх новонароджених, які народилися у стані асфіксії, відбувалось достовірно пізніше – на 5-6 добу життя (у дітей контрольної групи – на 3-4 добу життя).

Таким чином, отримані дані свідчать про високу частоту ускладнень вагітності і пологів у матерів обстежених дітей, які народилися в асфіксії. У таких випадках стан матері може негативно впливати на стан новонародженого та призводити до порушення нормального перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації. Суттєво більша частота дезадаптаційних синдромів та більш тяжкі їх прояви відмічені у дітей 2 групи, що народилися у стані асфіксії тяжкого ступеня.

 Наявність численних змін з боку нервової системи обумовила необхідність поглибленого обстеження стану нервової системи за допомогою нейросонографічного дослідження. З метою діагностики стану мозкового кровообігу у новонароджених використовувалась допплерометрія судин головного мозку.

При проведенні нейросонографічного дослідження на 1 добу життя у немовлят, що народились в стані тяжкої асфіксії, відмічались ультразвукові ознаки вазогенного набряку мозку у 86,4% (проти 35,6% у дітей 1 групи і 2,0 % у новонароджених контрольної групи, p<0,05), спостерігалось звуження шлуночків мозку, збільшення ширини судинного сплетіння та розмірів заднього рогу бокового шлуночку, що відбувалось за рахунок ВШК ІІ та ІІІ ступенів. Про порушення ЦНС та ознаки незрілості структур головного мозку свідчила наявність рідини у порожнині прозорої перетинки (13,5 та 9,3 % відповідно у дітей 2 та 1 групи проти 3,7 % у новонароджених контрольної групи, p<0,05). У новонароджених, що перенесли асфіксію, частіше виявлялась міжшлуночкова асиметрія – у 29,7% дітей 2 групи та у 16,3% дітей 1 групи (р<0,05).

Найбільш виражені геморагічні зміни зі сторони центральної нервової системи спостерігались у немовлят, що перенесли асфіксію тяжкого ступеню: внутрішньошлуночкові крововиливи І ступеня виявлені у 54,1% (проти 6,9% у дітей 1 групи, р<0,05); внутрішньошлуночкові крововиливи ІІ ступеня – у 13,5% новонароджених (проти 2,3% дітей 1 групи, р<0,05); внутрішньошлуночкові крововиливи ІІІ ступеня – в 10,8% випадків. В контрольній групі новонароджених під час нейросонографічного обстеження не були діагностовані випадки пери- та інтавентрикулярних крововиливів.

При допплерометричному дослідженні в басейні середньої мозкової артерії діагностовано більш виражені порушення мозкової гемодинаміки у немовлят, що народились в стані тяжкої асфіксії. Такі зміни свідчать про порушення мозкової мікроциркуляції на тлі набряку мозку, який виявлено більше ніж у половини дітей, що перенесли тяжку асфіксію, яка є субстратом для розвитку неврологічних порушень. Клінічно ці зміни проявлялись синдромами нервово-рефлекторної збудливості, вегето-вісцеральних дисфункцій, порушенням м’язового тонусу, нестійкістю фізіологічних рефлексів, синдромом дихальних розладів, гастроінтестинальними розладами.

Отже, у немовлят, що перенесли асфіксію, при нейросонографічному та допплерометричному дослідженні виявлені зміни мозкових структур та порушення мозкової гемодинаміки, вираженість яких залежить від ступеня тяжкості перенесеної асфіксії.

Проведено вивчення стану електролітного обміну, холінергічної, про- та антиоксидантної системи у 43 новонароджених, що народилися в стані асфіксії помірного ступеня, 37 новонароджених, що перенесли тяжку асфіксію та 30 новонароджених, що народились здоровими. У дітей, що перенесли асфіксію, знижується концентрація іонів калію (К+) в еритроцитах (табл.1), причому більш виражені ці зміни при асфіксії тяжкого ступеню (61,4+2,3 мекв/л проти
70,1+1,1 мекв/л у новонароджених 1 групи та 78,1+1,6 мекв/л контрольної групи, р<0,05). Гіпокаліємія в еритроцитах поєднувалась з гіперкаліємією в плазмі крові як у дітей з помірним, так і з тяжким ступенем асфіксії (p<0,05). Отримані дані можна розглядати як свідчення порушення структури клітинних мембран еритроцитів з перерозподілом електролітів – іонів між клітинами еритроцитів та плазмою.

У немовлят, народжених у стані тяжкої асфіксії, визначалось незначне зниження концентрації іонів кальцію в плазмі крові відносно групи з помірною асфіксією при народженні (1,7+0,10 ммоль/л, проти 1,9+0,02 ммоль/л, p<0,05) та суттєве зниження в порівнянні з контрольною групою (1,7+0,10 ммоль/л проти 2,2+0,11 ммоль/л, р<0,01). Паралельно виявлена і гіпомагніємія (0,39+0,01 ммоль/л у новонароджених, що перенесли асфіксію тяжкого ступеню, проти 0,7+0,02 ммоль/л у дітей з помірною асфіксією та 1,1+0,02 ммоль/л у здорових, р<0,05).

 Таблиця 1 - Показники електролітного обміну обстежених новонароджених на
1 добу життя.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група обстежених | К+, мекв/л,плазма | К+ , мекв/л,в еритроциті | Мg2+, ммоль/л, плазма | Са2+, ммоль/л, плазма |
| Контрольна,n =30 | 4,9+0,11 | 78,1+1,6 | 1,1+0,02 | 2,2+0,11 |
| 1 група,n =43 | (6,0+0,02)\* | (70,1+1,1)\* | (0,7+0,02)\* | (1,9+0,02)\* |
| 2 група,n =37 | (6,8+0,05)\* # | (61,4+2,3) \* # | (0,39+0,01) \* # | (1,7+0,10) \* # |

Примітки: \* - різниця достовірна відносно показника новонароджених контрольної групи (p<0,05);

# - різниця достовірна відносно показника новонароджених 1 групи (p<0,05).

Гіпокальціємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія в плазмі - характерні ознаки, які спостерігали у новонароджених з середньою і тяжкою асфіксією, але ступінь зниження цих показників був більш вираженим при асфіксії тяжкого ступеня, р<0,05.

При дослідженні активності К+, Na+, Мg2+ АТФ-ази виявлено, що у новонароджених з помірним ступенем асфіксії вона була знижена відносно контрольної групи (2,2+0,003 мкмоль на Р/мг білка, проти 2,40+0,02 мкмоль на Р/мг білка, р<0,05). Тяжка асфіксія призводила до більш вираженого пригнічення активності ферменту (2,05+0,01 мкмоль на Р/мг білка), р<0,05 .

 При обстеженні дітей виявлено, що вміст АХ в крові збільшується в досліджуваних групах 1 і 2: 450,2+9,1 мкмоль/л, 495,0+11,1 мкмоль/л відповідно, при 404,1+10,0 мкмоль/л в контрольній групі, р<0,05. Проведені дослідження показали більш виражене збільшення активності АХЕ у новонароджених в групі з асфіксією тяжкого ступеня – 4,21+0,05 мкмоль/л, проти 3,98+0,05 мкмоль/л у дітей з помірною асфіксією та 3,51+0,08 мкмоль/л – у здорових, р<0,05.

Вміст аміаку в крові у новонароджених 1 і 2 груп збільшувався на 1 добу життя і відповідно складав 58,1+2,8 мкмоль/л та 67,2+3,1 мкмоль/л проти 50,3+2,5 мкмоль/л, у здорових новонароджених, p<0,05.

Аналіз даних по визначенню інтенсивності окисної модифікації білків свідчить про збільшення пошкоджуючого впливу асфіксії, більш вираженого при тяжкому ступені. Так ступінь пошкодження кислоторозчинних пептидів був найбільш вираженим при тяжкій асфіксії і складав 8,1+0,4 ммоль/мл при 6,86+0,3 ммоль/мл у новонароджених з помірною асфіксією (p<0,05) та 6,1+0,3 ммоль/мл у здорових дітей, p<0,05.

Дослідження стану АОС – активності СОД і каталази – ферментів антирадикальної дії і руйнуючої дії на токсичний пероксид водню свідчили про односпрямовану дію гіпоксично-ішемічного впливу на організм новонародженого – зниження активності цих ферментів, p<0,05. Так, інгібування фермента СОД виявили при асфіксії середньої тяжкості на 1 добу життя. Пошкоджувальна дія на фермент при тяжкій асфіксії була більш вираженою і складала на 1 добу життя 0,86+0,03 ум.од./мг білка при 0,96+0,02 ум.од./мг білка у дітей з помірною асфіксією та 1,04+0,02 ум.од./мг білка у здорових новонароджених (р<0,05). При вивченні активності каталази у новонароджених з тяжкою асфіксією у них спостерігалось зниження такої до 12,9+0,06 ммоль Н2О2 / мг білка (16,11+
±0,05 ммоль Н2О2 / мг білка у дітей 1 групи та 18,3 +0,09 ммоль Н2О2 / мг білка – у здорових), р<0,05.

При досліджені глутатіону відновленого виявлено збільшення його вмісту у новонароджених з тяжкою асфіксією (4,35+0,02 мкмоль ГSH/мл еритроцитів проти 3,8+0,03 мкмоль ГSH/мл еритроцитів у немовлят з помірною асфіксією та 3,5+0,06 мкмоль ГSH/мл еритроцитів у контрольній групі, р<0,05).

Таким чином, при асфіксії помірного та тяжкого ступеня на 1 добу життя визначались порушення стану електролітного обміну – гіпокальціємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія в плазмі та гіпокаліємія в еритроцитах, а також пригнічення активності К+, Nа+, Мg2+ АТФ-ази , що слід розглядати як ранній діагностичний тест в оцінці тяжкості асфіксії новонароджених.

При помірному та тяжкому ступені асфіксії в крові новонароджених спостерігалось збільшення вмісту АХ та активності АХЕ, які можна розглядати як нейро-гуморальний компенсаторний стан, спрямований на зниження рівня АХ. Одночасно в крові збільшувався вміст аміаку, що свідчить про глибокі метаболічні порушення білкового обміну та дезінтоксикуючої функції печінки, що може бути використано для оцінки тяжкості метаболічної дезадаптації таких дітей.

При помірній та тяжкій асфіксії новонароджених виявлено різну спрямованість змін активності антиоксидантних ферментів – зниження активності СОД і каталази, збільшення вмісту глутатіону відновленого, з одного боку, і накопичення продуктів окисної модифікації білків ,з другого, що свідчить про розбалансування системи регуляції про- та АОС метаболізму й порушення компенсаторно-адаптивних реакцій при асфіксії.

Виявлені порушення електролітного гомеостазу, які призводять в першу чергу до порушень структури клітинних мембран еритроцитів з перерозподілом електролітів - іонів між клітинами еритроцитів і плазмою, спонукали до використання в комплексі лікувальних заходів препарату, дії якого направлені перш за все на корекцію виявлених змін, а саме нормалізацію функціонування клітинної мембрани з забезпеченням її енергетичного потенціалу. Вітчизняний ліпосомний препарат – ліпін, ліофілізований яєчний фосфатидилхолін, добре розчинний в кристалоїдних розчинах з утворенням ліпосом, які підвищують резистентність до гіпоксії, нормалізують процеси тканинного дихання, покращують мікроциркуляцію і реологічні властивості крові. Ліпін має мембранопротекторні, антигіпоксичні, антиоксидантні властивості та здатність покращувати мікроциркуляцію та реологічні властивості крові.

Проведено рандомізоване дослідження, яке ставило за мету дослідити клінічну ефективність комплексу лікувальних заходів з застосуванням ліпіну порівняно зі стандартною терапією. Препарат був включений до лікування у 18 новонароджених з тяжкою асфіксією (підгрупа 2Б) та у 21 – з помірною (підгрупа 1Б), тоді як у підгрупах 1А та 2А проводилось стандартне лікування.

Ліпін призначався у дозі 10 мл/кг внутрішньовенно з 1-ї по 6-у добу життя додатково до стандартної терапії, яка включала: інфузійну терапію з забезпеченням фізіологічної потреби, калоражу та корекцією водно-електролітних порушень, симпатоміметичну підтримку при нестабільній гемодинамиці, штучну вентиляцію легень (ШВЛ) при СДР ІІІ ст, антибіотикотерапію.

Позитивні зміни показників клінічного статусу починались з початком лікування. Поступово зникали прояви дезадаптації. Лікування новонароджених дітей, які перенесли перинатальну асфіксію, з застосуванням ліпіну дозволило покращити клінічний перебіг захворювання та зменшити тривалість агресивних методів лікування. Зокрема, як свідчать результати дослідження, спостерігалось достовірне зменшення тривалості ШВЛ (р<0,05), симпатоміметичної підтримки (р<0,05), менший термін інтенсивного лікування (р<0,05) у Б підгрупах дітей, що народились в стані асфіксії.

Крім того, при застосуванні ліпіну, констатована достовірно менша втрата ваги у новонароджених як з помірною так і з тяжкою асфіксією.

Після лікування з включенням до базисної терапії ліпіну (рис.1) синдром дихальних розладів у новонароджених, що перенесли тяжку асфіксію, спостерігався у 27,8% проти 36,8% при застосуванні лише базисної терапії, значно рідше відмічалась патологічна неврологічна симптоматика (19% у підгрупі 1Б проти 27,3% у підгрупі 1А та 55,6% у підгрупі 2Б проти 68,4% у підгрупі 2А), гастроінтестинальний синдром не зустрічався у немовлят 1 групи при застосуванні ліпіну (тоді як при базисній терапії – у 4,5%) та мав місце у 16,7% дітей підгрупи 2Б проти 26,3% новонароджених підгрупи 2А, жовтяниці були у 14,3% немовлят першої групи та у 27,8% дітей другої групи при включенні до базисної терапії ліпіну (тоді як без застосування ліпіну – у 22% та 42,1% відповідно), прояви геморагічного синдрому, найчастіше у вигляді легеневої чи шлункової кровотечі, мали місце лише у 5,6% 2Б підгрупи (тоді, як при застосуванні базисної терапії вони траплялись у 15,8% випадків новонароджених з тяжкою асфіксією).

Рис. 1. Частота дезадаптаційних синдромів на 7 добу життя у новонароджених, що перенесли асфіксію, %

В групі новонароджених, які отримували в комплексі лікувально-профілактичних заходів ліпін, випадків ранньої неонатальної смертності не було.

Таким чином, одержані дані свідчать про позитивний вплив включення до базисної терапії ліпіну новонародженим, що народились в стані асфіксії на перебіг ранньої неонатальної адаптації.

З метою вивчення ефективності включення до лікувального комплексу ліпіну нами було проведено повторне нейросонографічне обстеження новонароджених в динаміці на 1 та 7 добу життя.

У новонароджених, що народились в стані асфіксії, на 7 добу життя визначались ознаки вентрикулодилятації (підвищення значень шлуночкового індексу та показників вентрикулометрії), що свідчить про порушення гемоліквородинаміки. Але у групах дітей, що отримували окрім базисної терапії ліпін, вищезгадані показники були нижчими, а у новонароджених 1 групи наближались до таких у здорових дітей. Міжшлуночкова асиметрія на 7 добу життя спостерігалась рідше у новонароджених 2Б підгрупи. Достовірно меншою була ширина судинних сплетінь у дітей, що отримували лікування з включенням до базисної терапії ліпіну: 6,81±0,4мм у 2Б підгрупі та 5,6±0,32мм в 1Б підгрупі проти 7,81±0,41мм та 6,65±0,34мм відповідно у новонароджених, що отримували базисну терапію. Рідше були виявлені пери-інтравентрикулярні крововиливи у пацієнтів, що отримували лікування з ліпосомальним препаратом: внутрішньошлуночкові крововиливи І ступеня діагностовано у 47,4% дітей 2А підгрупи та у 9% – 1А підгрупи (базисна терапія), проти 27,8% та 4,8% відповідно при включенні до терапії ліпіну; така ж тенденція спостерігалась і по відношенню до ВШК ІІ та ІІІ ступенів. У немовлят 2 групи, які отримували ліпін значно рідше виявлялись кісти судинних сплетінь (16,7% проти 21% у дітей, що отримували базисну терапію). Нижчою була частота перивентрикулярної лейкомаляції, яка є грізним ускладненням гіпоксично-ішемічного ґенезу, у новонароджених, що народились в стані тяжкої асфіксії та отримували лікування з ліпіном: 27,8% проти 42%. Ознаки набряку головного мозку зберігались у дітей 2А підгрупи, що отримували базисну терапію у 63,1% випадків та у 13,6% випадків дітей 1А підгрупи, що є достовірно частіше, ніж при включенні до терапії ліпіну (44,4% та 9,6% відповідно).

Щодо допплерографічного обстеження немовлят на 7 добу життя – спостерігалось більш інтенсивне покращання мозкової гемодинаміки у новонароджених з асфіксією, котрі отримували лікування з включенням до базисної терапії ліпіну: достовірно вищі показники швидкості кровотоку, зниження пульсового та резистентного індексів (p<0,05), які при застосуванні ліпіну у дітей 1 групи наблизились до таких у контрольній групі.

Отже, нейросонографічне дослідження структур головного мозку та доплерометричне дослідження стану мозкової гемодинаміки підтверджують високу ефективність лікування з включенням ліпіну.

Беручи до уваги отримані нами раніше дані та для доведення ефективності запропонованого комплексу з застосуванням ліпіну, ми використовували так звані «біохімічні маркери», які свідчать про ураження клітини та ліпідного комплексу мембрани.

Застосування ліпіну до стандартного лікування у новонароджених з помірною асфіксією призводило до вірогідних змін вмісту калію еритроцитів та наближало їх значення до здорових новонароджених (у новонароджених з помірною асфіксією – 78,4±0,3 мекв/л при застосуванні ліпіну та 74,2±0,3 мекв/л при проведенні базисної терапії, у немовлят з тяжкою асфіксією 69,7±0,4 мекв/л та 69,7±0,4 мекв/л відповідно, р<0,05). В той же час у новонароджених з тяжкою асфіксією при застосуванні ліпіну рівень калію в плазмі був достовірно нижчим ніж у дітей, які отримували стандартне лікування (після лікування ліпіном цей показник становить 4,3±0,03 мекв/л у дітей 2Б підгрупи та 4,6±0,02 мекв/л у дітей 1Б підгрупи проти 4,0±0,03 мекв/л та 4,7±0,03 мекв/л при проведенні базисної терапії відповідно, р<0,05).

Рівень кальцію у сироватці крові впродовж раннього неонатального періоду під впливом запропонованого лікування зріс у немовлят 1Б підгрупи до
2,2±0,01 ммоль/л (проти 2,0±0,01 ммоль/л після базисної терапії, р<0,05) та у дітей 2Б підгрупи до 2,1±0,02 ммоль/л (проти 1,9±0,02 ммоль/л при базисному лікуванні, р<0,05). Підвищення рівня кальцію свідчить про урівноваженість процесів нервово-м’язового збудження, м’язового скорочення та веде до покращення кальцій-фосфатного обміну, що попереджує в подальшому дефіцит вітаміну D3. Спостерігались вірогідні зміни рівня магнію в сироватці крові у новонароджених як з помірною так і з тяжкою асфіксією при застосуванні ліпіну (у новонароджених 1Б підгрупи 1,0±0,03 ммоль/л проти 0,8±0,03 ммоль/л, у дітей 2Б підгрупи 0,61±0,03 ммоль/л проти 0,51±0,03 ммоль/л, р<0,05). Підвищення рівня магнію на фоні терапії ліпіном покращувало мембранний потенціал клітин - нейронів, що сприяло підсиленню проведення нервових імпульсів та, як наслідок, попередженню судом і титанії, а також до нормалізації електролітного, вуглеводного, ліпідного обміну.

Також отримані дані про підвищення активності К+, Na+, Mg2+-АТФ-ази в сироватці крові у новонароджених як з помірною так і з тяжкою асфіксією при застосуванні ліпіну, р<0,05. Саме підвищення активності К+, Na+, Mg2+-АТФ-ази сприяло покращенню електрохімічного градієнта, нормалізації функціонування клітини, електричної збудливості нервової та м’язової тканини. На нашу думку, зміни електролітного гомеостазу у новонароджених з асфіксією при застосуванні ліпіну слід розглядати як відносну стабілізацію структури клітинних мембран еритроцитів з перерозподілом електролітів - іонів між клітинами еритроцитів і плазмою.

Відмічено тенденцію до більш інтенсивного зменшення рівня кислоторозчинних пептидів у новонароджених з тяжкою та помірною асфіксією на тлі застосування ліпіну (у немовлят 1Б підгрупи – 6,06±0,3 ммоль/мл плазми проти 6,75±0,3 ммоль/мл плазми при застосуванні стандартного лікування та 2Б підгрупи – 6,6±0,3 ммоль/мл плазми проти 7,4±0,2 ммоль/мл плазми відповідно, р<0,05). Тобто можна зробити висновок, що проведене лікування ліпіном, який має антиоксидантні властивості має позитивний ефект. У пролікованих ліпіном дітей, які перенесли асфіксію вірогідно вищою була концентрація компоненту антиоксидантного захисту СОД, який до лікування перебував в стані глибокого пригнічення (1,15±0,02 ум.од./мг білка проти 1,0±0,03 ум.од./мг при стандартному лікуванні у немовлят з помірною асфіксією, 1,11±0,03 ум.од./мг проти
0,98±0,01 ум.од./мг після базової терапії у дітей з тяжкою асфіксією, р<0,05). У дослідженнях спостерігалось достовірне збільшення каталази у немовлят з помірною та тяжкою асфіксією при застосуванні в комплексі лікування ліпіну, ніж при базисній терапії (18,2±0,04 ммоль Н2О2 / мг білка проти 17,9±0,07 ммоль Н2О2 / мг білка у 1 групі новонароджених, 17,9±0,09 ммоль Н2О2 / мг білка проти 17,01±0,08 ммоль Н2О2 / мг білка – у другій групі, р<0,05). Але, враховуючи той факт, що обстеження було проведено на 7 добу життя, то проявлений ліпіном антиоксидантний ефект можна вважати достатньо вираженим.

За результатами дослідження у обстежених немовлят з помірною та тяжкою асфіксією, які отримували ліпін, відмічалось вірогідне зниження ацетилхоліну (381,8±11,6 мкмоль/л проти 410,8±10,8 мкмоль/л у новонароджених з помірною асфіксією, 400,0±9,3 мкмоль/л проти 432,5±11,6 мкмоль/л у групі дітей з тяжкою асфіксією, р<0,05). Очевидно, саме це сприяло зниженню збудження холінергічних синапсів нервової системи та попередженню тремору й судом у новонароджених. У зв’язку зі зменшенням кількості АХ в крові відповідно зменшилась і кількість АХЕ, яка у наших дослідженнях змінювалась інтенсивніше в Б підгрупах обох груп (до 3,21+0,06 мкмоль/л у дітей 1Б підгрупи та до 3,40+0,05 мкмоль/л у новонароджених 2Б підгрупи) в той час, як у новонароджених які отримували стандартне лікування, зниження відбулось менш інтенсивно, p<0,05.

Застосування ліпіну у новонароджених з асфіксією привело також до зменшення кількості аміаку на 7 добу життя (37,0±2,3 мкмоль/л проти
43,1±2,6 мкмоль/л у групі дітей, що народились в стані помірної асфіксії та 42,0±2,4 мкмоль/л проти 54,5±2,3 мкмоль/л у немовлят, що народились в асфіксії тяжкого ступеню, p<0,05). Зниження вмісту аміаку забезпечило зменшення токсичного його впливу на мозок, а саме, на порушення функціонування ЦТК в мітохондріях нейронів головного мозку та зменшення активності аеробного окислення глюкози – головного енергетичного джерела центральної нервової системи. Зменшення рівня аміаку у новонароджених, які перенесли асфіксію, свідчило про покращення процесів детоксикації і, як наслідок, нормалізацію сечовиноутворюючої функції печінки.

Таким чином, як показали проведені дослідження, застосування ліпіну у комплексній терапії новонароджених, що перенесли асфіксію різного ступеня тяжкості, сприяє покращенню клінічного стану дітей у ранньому неонатальному періоді, зменшує частоту структурних порушень головного мозку та веде до покращення показників гемодинаміки в басейні середньої мозкової артерії, призводить до нормалізації електролітного гомеостазу, зменшення синтезу АХ, оптимізації системи антиоксидантного захисту, мінімізації токсичного впливу аміаку, що в свою чергу призводить до покращення клінічного перебігу захворювання та зниження вираженості дезадаптаційних синдромів у дітей, що народились в стані асфіксії.

Отже, результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати розроблений комплекс ранніх діагностичних критеріїв ступеню тяжкості перенесеної асфіксії та удосконалений лікувально-профілактичний комплекс для новонароджених з постасфіктичними станами з включенням ліпіну для впровадження в практику роботи акушерських, неонатологічних та дитячих відділень.

### ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування та нові підходи до вирішення актуального завдання неонатології – зниження частоти ускладнень у новонароджених, які народились в стані асфіксії, шляхом розробки ранніх критеріїв діагностики метаболічних порушень та системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на покращення перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації.

1. Перенесена гіпоксія плоду під час пологів негативно впливає на перебіг ранньої неонатальної адаптації. У новонароджених, які народились в стані асфіксії, основні показники фізичного розвитку значно знижені. Найнижчі показники фізичного розвитку спостерігалися у дітей, які народились у ваговій категорії 2001-2500 г (7,5%). Період ранньої неонатальної адаптації протікає зі значними ускладненнями у вигляді розвитку дезадаптаційних синдромів, особливо при асфіксії тяжкого ступеню (у 54,05% – синдром дихальних розладів, у 78,4% – жовтяниця, у 86,5% – неврологічні порушення, у 35,1% – гастроінтестинальний, у 37,8% – геморагічний синдром, у 24,3% – порушення терморегуляції, у 29,7% – гіпоглікемічний синдром). Поєднання декількох клінічних проявів, а особливо гастроінтестинальних реакцій з синдромом нервово-рефлекторної збудливості, зустрічаються лише у дітей, що народились у стані асфіксії тяжкого ступеню.
2. Обстеження дітей за допомогою нейросонографії показало у них високу частоту порушень структур головного мозку у вигляді підвищення шлуночкового індексу, які вказують на порушення ЦНС, обумовлені набряком головного мозку. Достовірно більша кількість розширених бокових шлуночків, ВШК, перивентрикулярної лейкомаляції спостерігається у дітей, що перенесли асфіксію тяжкого ступеню. Допплерометричне дослідження обстежених новонароджених, що народились в стані тяжкої асфіксії, виявило достовірно вищі значення резистентного індексу в басейні середньої мозкової артерії, які свідчать про порушення мозкової мікроциркуляції на тлі набряку головного мозку, котрий мав місце у 86,4% дітей, які перенесли тяжку асфіксію.
3. При асфіксії помірного та тяжкого ступеню на 1-шу добу життя визначаються порушення стану електролітного обміну – гіпокаліємія в еритроцитах та гіперкаліємія, гіпокальциємія, гіпомагніємія в плазмі, а також пригнічення активності К+, Nа+, Мg2+ АТФ-ази, що слід розглядати як ранній діагностичний тест в оцінці тяжкості асфіксії новонароджених.
4. При помірному та тяжкому ступені асфіксії у крові новонароджених спостерігається збільшення вмісту АХ та активності АХЕ, які можна розглядати як нейро-гуморальний компенсаторний стан, спрямований на зниження рівня АХ. Одночасно в крові збільшується вміст аміаку, що свідчить про глибокі метаболічні порушення білкового обміну та дезінтоксикуючої функції печінки, що може бути використано для оцінки тяжкості метаболічної дезадаптації таких дітей.
5. При помірній та тяжкій асфіксії новонароджених виявлено різну спрямованість змін активності антиоксидантний ферментів – зниження активності СОД і каталази, збільшення вмісту глутатіону з одного боку і накопичення продуктів окисної модифікації білків з другого, що свідчить про розбалансування системи регуляції про- та антиоксидантної систем метаболізму й порушення компенсаторно-адаптивних реакцій при асфіксії.
6. Застосування в комплексній терапії вітчизняного препарату "Ліпін" сприяє більш швидкому поліпшенню клінічного стану новонароджених, інтенсивній регресії та ліквідації синдромів дезадаптації, позитивній динаміці показників метаболічних порушень протягом першого тижня життя, що дає підстави для впровадження препарату у практику роботи відділень реанімації, інтенсивної терапії та виходжування новонароджених.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи високу частоту дезадаптаційних синдромів, серед яких провідне місце займають неврологічні порушення, новонародженим, що народились в асфіксії необхідно проводити нейросонографічне дослідження морфо-функціональних структур мозку та допплерографічне дослідження мозкової гемодинаміки в ранньому неонатальному періоді.
2. Новонароджених, що народились в асфіксії, слід включити до групи ризику по розвитку дезадаптаційних синдромів. Вони потребують особливо ретельного спостереження і проведення цілеспрямованих лікувально-профілактичних заходів. До групи «високого ризику» по розвитку дезадаптаційних синдромів та перинатальної патології слід відносити новонароджених, при обстеженні яких виявлено пригнічення активності К+, Nа+, Мg2+ АТФ-ази в крові нижче рівню 2,05 мкмоль Р/мг білка, збільшення вмісту іонів К+ в плазмі понад 6,8 мекв/л та зменшення іонів К+ в еритроцитах нижче
61,4 мекв/л, зниження вмісту іонів Са2+ нижче 1,7 ммоль/л, іонів Мg2+ менше
0,39 ммоль/л, збільшення АХ понад 495,0 мкмоль/л та активності АХЕ більше 4,21 мкмоль/л, збільшення рівню аміаку вище 67,2 мкмоль/л, зниження активності СОД до 0,86 ум.од./мг білка, каталази до 12,9 ммоль Н2О2/мг білка, підвищення вмісту глутатіону відновленого до 4,35 мкмоль ГSH/мл еритроцитів.
3. Корекцію порушення метаболічної адаптації у новонароджених, що перенесли асфіксію, слід проводити з включенням в комплексну терапію ліпосомного препарату ліпін. Дітям призначається ліпін в добовій дозі 10 мг/кг, внутрішньовенно з 1-ї по 6-ту добу життя. Контрольну оцінку ефективності терапії слід проводити на 7-му добу життя за динамікою показників біохімічних досліджень.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лошак О.О. Асфиксия при рождении / Под редакцией Знаменской Т.К., Писаревой С.П. // Актуальные вопросы невынашивания беременности и выхаживания недоношенных новорожденных.- Киев 2005.-С.97-105. (Особистий внесок: збір, аналіз, узагальнення літератури, написання розділу).
2. Лошак О.О. Особливості мозкової гемодинаміки стану мозкових структур у новонароджених, які перенесли асфіксію / Т.К.Знаменська, О.О.Лошак // Перинатологія і педіатрія. - 2006. - №3 (27). - С. 54-55. (Особистий внесок: вивчення літератури, статистична обробка даних).
3. Лошак О.О. Динаміка концентрації 2,3 – дифосфогліцерату у новонароджених в залежності від ступеня тяжкості перенесеної асфіксії / Т.К.Знаменська, О.І. Жданович, О.О. Лошак // Перинатологія і педіатрія. – 2006.-№4 (28).-С. 57-58. (Особистий внесок: клінічне обстеження хворих).
4. Лошак О.О. Стан мінерального обміну та ферментів К+, Na+, Mg2+ - АТФази у новонароджених з гіпоксичними станами / Т.К.Знаменська, Л.І.Шевченко, О.І.Жданович, К.О.Костюкова, О.О.Лошак // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.-Київ, 2005.-С.168-169. (Особистий внесок: автор збирав фактичний матеріал, проводив узагальнення даних, підготовку до друку).
5. Лошак О.О. Стан гормону фето-плацентарного комплексу у новонароджених, які перенесли хронічну утробну гіпоксію / Л.І.Шевченко, Н.Ю.Синюкова, О.О.Лошак // Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні проблеми організації медичної допомоги новонародженим”. – Київ, 2003. (Особистий внесок: опрацювання лабораторних даних).
6. Лошак О.О. Стан мінерального обміну та ферментів К+, Na+, Mg2+ - АТФази в становленні ранньої неонатальної адаптації у новонароджених з гіпоксичними станами / Л.І. Шевченко, Т.В. Куриліна, О.О. Лошак // Проблемы достижения и перспективы развития мадико-биологических наук и практического здравоохранения.-Киев, 2005.-С. 186. (Особистий внесок: опрацювання літератури по даній проблематиці).
7. Лошак О.О. ВДНЗ України. Деякі аспекти катамнестичного спостереження за дітьми з перинатальною асфіксією / О.М.Ковальов, В.І.Похилько, О.О.Лошак // Програма сьомої всеукраїнської науково-практичної конференції “Актуальні питання педіатрії”. – Київ, 2006. (Особистий внесок: спостереження за дітьми, що перенесли асфіксію).
8. Лошак О.О. Вплив гіпоксії на стан гематоенцефалічного бар’єру новонароджених дітей / К.О.Костюкова, Л.І.Шевченко, О.О.Лошак // Матеріали четвертого конгресу неонатологів України «Актуальні питання неонатології».-С.56-58 (Особистий внесок: обробка отриманих результатів).
9. Лошак О.О. Спосіб лікування постгіпоксичних порушень у новонароджених / Т.К.Знаменська, Л.І.Шевченко, І.С.Лук’янова, О.О.Лошак та співавтори // Деклараційний патент на корисну модель. – Україна, 2005. (Особистий внесок: обробка отриманих результатів, підготовка до опублікування)

# Анотація

Лошак О.О. Особливості метаболічної адаптації та корекція її порушень у новонароджених, що перенесли асфіксію – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – ДУ "Інститут ПАГ АМН України", Київ, 2008.

Дисертація присвячена актуальному питанню сучасної неонатології - ранній постнатальній діагностиці та лікуванню асфіксії у новонароджених.

# Проведена оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар, конкретизовані особливості синдромів дезадаптації, проведена оцінка структурних порушень центральної нервової системи при нейросонографічному обстеженні та гемодинамічних розладів у басейні середньої мозкової артерії при допплерографічному дослідженні. Виявлені особливості метаболічної адаптації у новонароджених, що народились в стані асфіксії різного ступеню тяжкості (по показниках стану електролітного обміну, активності К+,Na+,Mg2+-АТФ-ази, холінергічної, про- та антиоксидантної системи) в залежності від протікання вагітності та пологів.

 Враховуючи отримані результати, розроблені додаткові діагностичні критерії для прогнозу протікання періоду ранньої неонатальної адаптації та проведення диференційованих реабілітаційних заходів новонародженим, що народились в стані асфіксії.

Доведена висока ефективність включення в комплексну терапію новонародженим, що перенесли асфіксію, ліпосомного препарату ліпіну (поліпшення клінічного стану новонароджених, регресія та ліквідація синдромів дезадаптації, зменшення структурних порушень головного мозку, позитивна динаміка показників стану електролітного обміну, активності К+,Na+,Mg2+-АТФ-ази, холінергічної, про- та АОС в динаміці лікування), що дозволило рекомендувати його для впровадження в практику.

**Ключові слова:** новонароджений, асфіксія, діагностика, лікування, неонатальний період.

# Аннотация

Лошак О.О. Особенности метаболической адаптации и коррекция её нарушений у новорождённых, перенесших асфиксию. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – ГУ "Институт ПАГ АМН Украины", Киев, 2008.

Диссертация посвящена актуальному вопросу современной неонатологии - ранней постнатальной диагностике и лечению асфиксии у новорождённых. В динамике раннего неонатального периода обследовано 110 новорожденных, из них 80 детей (основная группа), родившихся в состоянии асфиксии и 30 – здоровых (контрольная группа).

 Проведенные исследования показали, что у матерей новорождённых, родившихся в состоянии асфиксии, беременность и роды проходили с частыми осложнениями: в 22,5% - угроза прерывания беременности, у 20% - фетоплацентарная недостаточность, у 11,25% - поздние гестозы, у 10% - анемия беременных, у 31,25% - несвоевременное отхождение околоплодных вод, у 17,5% - слабость родовой деятельности, у 22,5% - стремительные роды, у 28,75 – гипоксия плода была обусловлена обвитием пуповины вокруг шеи, у 17,5% - родоразрешение было проведено путём кесарева сечения, у 12,5% - имели место перинео- и эпизиотомии, у 7,5% - наложение акушерских щипцов. Подобные осложнения обусловливают нарушения состояния плода при рождении.

 Установлено, что асфиксия в родах способствует значительной потере массы тела у новорождённых в первые дни жизни и задержке её восстановления.

 У младенцев, перенесших асфиксию, наблюдалось нарушение раннего неонатального периода, обусловленное развитием синдромов дизадаптации, которые были более выражены у детей с тяжёлой асфиксией. Неврологические расстройства встречались у 86,48% новорождённых с асфиксией тяжёлой степени (в группе с умеренной асфиксией у 34,8% случаев), нарушения терморегуляции – в 24,3% (против 9,3% у детей с умеренной асфиксией), дыхательные расстройства – в 54,05% (против 18,6% у детей с умеренной асфиксией), гастроинтестинальные нарушения – в 35,1% (против 13,9% у детей с умеренной асфиксией).

 По данным нейросонографии для новорожденных, перенесших умеренную и тяжёлую асфиксию, характерны проявления отёка головного мозга, сужение желудочков мозга, расширение сосудистого сплетения, межжелудочковая ассиметрия, пери- интавентрикулярные кровоизлияния различной степени, наличие жидкости в полости прозрачной перегородки, которые клинически проявляются синдромами повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, угнетения, вегето-висцеральной дисфункции, гипертензивно-гидроцефальным синдромом.

При допплерометрическом исследовании в бассейне средней мозговой артерии диагностировано более выраженные нарушения гемодинамики у младенцев, родившихся в состоянии тяжёлой асфиксии. Такие изменения свидетельствуют о нарушении мозговой микроциркуляции на фоне отёка мозга.

 Электролитный обмен у новорождённых, перенесших асфиксию, характеризовался снижением содержания калия в эритроцитах (61,4+2,3 мэкв/л при тяжёлой асфиксии против 70,1+1,1 мэкв/л при умеренной асфиксии, 78,1+1,6 мэкв/л – в контрольной группе, р<0,05); повышением содержания калия в плазме (6,8+0,05 мэкв/л при тяжёлой асфиксии против 6,0+0,02 мэкв/л при умеренной асфиксии, 4,9+0,11 мэкв/л – в контрольной группе, р<0,05); снижением концентрации ионов кальция в плазме крови (1,7+0,10 ммоль/л при тяжёлой асфиксии против 1,9+0,02 ммоль/л при умеренной асфиксии, 2,2+0,11 ммоль/л – в контрольной группе, р<0,05); снижением содержания магния в плазме крови (0,39+0,01 ммоль/л при тяжёлой асфиксии против 07+0,02 ммоль/л при умеренной асфиксии, 1,1+0,02 ммоль/л – в контрольной группе, р<0,05). Также отмечено достоверное снижение активности К+,Na+,Mg2+-АТФ-азы, которое было более выраженным при тяжёлой асфиксии, р<0,05.

 У детей, перенесших асфиксию при рождении наблюдалось увеличение уровня АХ и повышение активности АХЭ в крови, изменения были более выражены при асфиксии тяжёлой степени, р<0,05.

 Наличие асфиксии при рождении вызывает изменения содержания аммиака у новорождённых: 58,1+2,8 мкмоль/л при умеренной асфиксии, 67,2+3,1 мкмоль/л при тяжёлой асфиксии против 50,3+2,5 мкмоль/л у здоровых детей, p<0,05.

При умеренной и тяжёлой асфиксии новорождённых определено изменение активности антиоксидантных ферментов – снижение активности СОД і каталазы, повышение содержания глутатиона с одной стороны и накопление продуктов окислительной модификации белков с другой, что свидетельствует о розбалансированости системы регуляции про- и антиоксидантной систем метаболизма, а также о нарушении компенсаторно-адаптационных реакций при асфиксии.

Выявленные нарушения метаболической адаптации у новорожденных обусловили включение в комплекс лечения препарата липин, который обладает мембранопротекторными, антигипоксическими и антиоксидантными свойствами. Препарат назначали внутривенно в дозе 10-15 мл/кг с первой по шестую сутки жизни дополнительно к стандартной терапии.

Эффективность применения липина для терапии постасфиктических состояний изучена у 39 детей. Доказана высокая эффективность проведенного лечения (улучшение клинического состояния новорожденных, регрессия и ликвидация синдромов дизадаптации, нормализация основных метаболических процессов, улучшение мозгового кровообращения, уменьшение структурных нарушений со стороны головного мозга) позволила рекомендовать его для внедрения в практику.

**Ключевые слова:** новорожденный, асфиксия, диагностика, лечение, неонатальный период.

#### **Summary**

Loshak O.A. Peculiarities of methabolic adaptation and correction of its malfunction in neonates after asphyxia – Manuscript.

Thesis for the degree of a Candidate of Medical Sciences on the specialty 14.01.10 – “Pediatrics”. State institution ”Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology. Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2008.

Dissertation is devoted to the actual problem of the modern neonatology – early postnatal diagnostic and treatment of the asphyxia of neonates. The evaluation of the status of neonates, based on Apgar scale, peculiarities of disadaptation syndromes, evaluation of sonografic data of haemodynamic malfunction in arteria cerebralis media with the help of Doppler in the central nervous system were provided. Signed peculiarities of methabolic adaptation in neonates born in asphyxia of different degrees (due to obtained data of the electrotite methabolism, the activity of К+,Na+,Mg2+-АТР-аse) depend on the flow of the pregnancy and delivery.

Due to obtained data some more diagnostic criteria for the prognosis of the early neonate adaptation and the rehabilitation of such neonates were provided.

The high effectivity of using of lipin in the complex therapy of the neonates after asphyxia (the progress of clinic state, the regress of disadaptation syndromes, positive changes in the electrotite methabolism, К+,Na+,Mg2+-АТР-аse) may be recommended for practical medicine.

**Key words:** newborn, asphyxia, diagnostic, treatment, status of neonates.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АОС | - | антиоксидантна система |
| АХ | - | ацетилхолін |
| АХЕ | - | ацетилхолінестераза |
| ВШК | - | внутрішньошлуночкові крововиливи |
| СДР  | - | синдром дихальних розладів |
| СОД | - | супероксиддисмутаза |
| ЦТК | - | цикл трикарбонових кислот |
| ШВЛ | - | штучна вентиляції легень |

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>