## 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 МЕДИЧНИХНАУК УКРАЇНИ”

**Яблонь Ольга Степанівна**

УДК: (616.1/.3+616.8)-[053.36-02:616-053.31-056.57]-07

**Оптимізація лікувально-профілактичної допомоги новонародженим з дуже малою масою тіла**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України

**Науковий консультант**: доктор медичних наук, професор **Шунько Єлизавета Євгеніївна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри неонатології.

**Офіційні опоненти:**

**Знаменська Тетяна Костянтинівна**, Державна установа „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України” (м. Київ), завідувач відділення неонатології, доктор медичних наук, професор;

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

**Коржинський Юрій Степанович**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії та неонатології, доктор медичних наук, професор.

Захист дисертації відбудеться „ 25 ” березня 2008 р. о 13 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 „ 22 ” лютого 2008 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Л.В. Квашніна

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність проблеми.** Важливою проблемою перинатології та неонатології є невиношування вагітності, інтенсивна терапія та виходжування недоношених дітей (Т.К. Знаменская и соавт., 2005; Ю.С. Коржинський і співавт, 2006). Особливе місце серед цих дітей займають новонароджені з дуже малою (1000–1499 г) та надзвичайно малою (500-999 г) масою тіла при народженні (ДММТ, НММТ). За даними Центру медичної статистики МОЗ України (2007р.), останнім часом спостерігається тенденція до збільшення кількості дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні (Є.Є. Шунько, 2006). Однак рівень виживання таких дітей відстає від показників розвинутих країн світу (А.А. Fanaroff et al., 2007; S. Kusuda et al., 2006).

З початку 2007 року Україна перейшла на критерії реєстрації перинатального періоду відповідно до рекомендацій ВООЗ, починаючи з повних 22-х тижнів вагітності, а новонароджених - з 500 г маси тіла при народженні (Наказ № 179 МОЗ України від 29.03.06 р.). Це зумовить збільшення питомої ваги передчасних пологів, кількості дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла, які потребують інтенсивної терапії та виходжування. Очікується також зростання показників перинатальної та малюкової смертності. Тому особливої ваги набуває проблема оптимізації лікувально-профілактичної допомоги цій категорії новонароджених.

Аналіз захворюваності недоношених новонароджених свідчить про її високу частоту та переважання поєднаної перинатальної патології, що розвивається на фоні внутрішньоутробної гіпоксії, асфіксії новонародженого, внутрішньоутробної інфекції, морфо-функціональної незрілості, вроджених аномалій розвитку, метаболічних розладів, порушень гомеостазу та гемодинаміки у плода та новонародженого (Т.К. Знаменська і співавт., 2006; Т.М. Клименко і співавт., 2006). Немовлята з ДММТ та НММТ мають високу захворюваність не лише в неонатальному періоді, а й у старшому віці. Однак реальні показники вкладу цієї категорії дітей у формування хронічної патології та дитячої інвалідності невідомі.

Не до кінця вирішено проблему вигодовування передчасно народжених дітей, продовжуються дискусії щодо термінів початку та методів вигодовування, нутрієнтно–енергетичної забезпеченості новонароджених з дуже малою масою тіла (Д.О. Добрянський, С.К. Ткаченко, 2002; E.E. Ziegler et al., 2002). Потребують подальшої розробки технології неврологічної реабілітації недоношених дітей (О.М.Лук’янова, 2004; Л.Г. Кирилова, 2003). Досліджується вплив фізичного оточення новонародженої дитини на її здоров’я (Е. Goldson, 1999; Н. Als, 2004).

Молекулярні механізми розладів здоров’я у дуже недоношених новонароджених на сьогодні залишаються ще маловивченими, що перешкоджає створенню дієвих підходів та засобів профілактики і лікування ускладнень, пов’язаних з цією патологією. Лише в останні роки почали накопичуватись дані щодо провідної ролі системної запальної відповіді не лише у виникненні передчасних пологів, але і у формуванні ураження мозку та інших органів у цієї категорії дітей (S.M. Lucas et al., 2006; М. Smaill et al., 2007; А. Morency et al., 2007). Практично відсутні лабораторні маркери для контролю за важкістю перебігу перинатальної патології, не визначені критерії прогнозування несприятливих наслідків цієї патології. Це і визначило вибір напрямку, мету і завдання дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в межах фрагменту науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб з курсом медичної генетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на тему: „Клініко-епідеміологічна характеристика і прогнозування захворюваності у дітей різного віку”, 2004-2008 рр. (№ держреєстрації 0104U010186)

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності лікувально-профілактичної допомогиновонародженим з дуже та надзвичайно малою масою тіла на підставі вивчення особливостей патогенетичних механізмів формування патології та розробки і впровадження нових технологій виходжування, підходів до прогнозування та профілактики наближених та віддалених несприятливих наслідків патології, асоційованої з дуже малою масою тіла.

**Завдання дослідження**:

* Вивчити частоту народження дітей з ДММТ у Вінницькому регіоні, показники та структуру смертності, чинники ризику народження цієї категорії дітей .
* Дослідити рівень та структуру захворюваності новонароджених з дуже та надзвичайно малою масою тіла, які народилися у Вінницькій області впродовж 2000-2006 років.
* Провести аналіз виживання та стану здоров’я дітей, що народилися з ДММТ впродовж перших трьох років життя.
* Встановити клінічні та біохімічні предиктори формування патології у новонароджених з ДММТ.
* Розробити методи оптимізації ентерального вигодовування новонароджених з ДММТ.
* Розробити та дослідити ефективність нових технологій виходжування новонароджених з ДММТ відповідно до концепції догляду задля забезпечення їх фізіологічного розвитку.
* Оцінити діагностичну цінність визначення прозапальних цитокінів, показників оксидативного та нітрозативного стресу, рівня цитопатичної гіпоксії, як критеріїв важкості ураження мозку та інших патологічних станів у новонароджених з ДММТ.
* Дослідити патоморфологічні особливості перивентрикулярної зони головного мозку у померлих новонароджених з ДММТ, зокрема співвідношення процесів апоптозу, некрозу та проліферативної здатності.
* Дослідити прогностичне значення клінічних та біохімічних показників щодо прогнозування несприятливих наслідків патології новонароджених з ДММТ.
* Розробити, науково обґрунтувати та запровадити в практику охорони здоров’я систему лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на підвищення ефективності медичної допомоги новонародженим з ДММТ шляхом розробки і впровадження нових технологій виходжування, підходів до прогнозування та профілактики наближених та віддалених несприятливих наслідків патології.

*Об’єкт дослідження* – стан здоров’я дітей з ДММТ та НММТ при народженні.

*Предмет дослідження* – частота та структура захворюваності, стан деяких показників запальної реакції організму, оксидативного та нітрозативного стресу, цитопатичної гіпоксії, результатів нейросонографічного дослідження, патоморфологічні дослідження перивентрикулярної зони мозку, ефективність нових технологій виходжування у новонароджених дітей з ДММТ та НММТ

*Методи дослідження:* клінічні, біохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, ультразвукові, анкетно-опитувальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено тривале (3-5 років) спостереження за когортою новонароджених з ДММТ та НММТ з метою виявлення віддалених наслідків перинатальної патології, а саме частки практично здорових дітей, затримки психомоторного та фізичного розвитку, інвалідності внаслідок ДЦП, сліпоти, глухоти та частоти смертності за межами неонатального періоду.

Оцінено вклад процесів апоптозу, некрозу та регенерації у формування патології мозку шляхом імунохімічного та імуногістохімічного дослідження перивентрикулярної зони головного мозку померлих новонароджених з ДММТ в різні строки після народження. Виявлені клінічні та лабораторні показники, які вірогідно пов’язані з летальним наслідком у ранньому та пізньому неонатальних періодах.

Вперше у одних і тих самих хворих досліджено співвідношення між окремими ланками патогенезу патології, асоційованої з ДММТ, що включають посилену продукцію прозапальних цитокінів, активних форм кисню та азоту, розвиток цитопатичної гіпоксії. Виявлено наявність тісної асоціації між активністю запального процесу, оксидативного і нітрозативного стресу, ступенем цитопатичної гіпоксії, формою і важкістю ураження мозку та постнатальною затримкою фізичного розвитку.

Вперше показано, що визначення концентрації інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлини-альфа, малонового діальдегіду, білкових карбонільних груп, екскреції нітратів і нітритів, сечової кислоти, гіпоксантину і ксантину, лактату має значну діагностичну цінність як тестів для прогнозування наближених та віддалених несприятливих наслідків патології, асоційованої з ДММТ.

**Практичне значення одержаних результаті**в. Розроблена та запроваджена система лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на підвищення ефективності виходжування новонароджених з ДММТ та НММТ, яка включає достатнє забезпечення нутрієнтами і енергією шляхом часткового збагачення грудного вигодовування спеціальними сумішами для недоношених дітей, а також догляд заради фізіологічного розвитку, складовими елементами котрого є технології захисту новонароджених з ДММТ та НММТ від дії світла, шуму, надмірного маніпулювання, фізіологічне позиціонування та технології стимулювання за допомогою тактильних втручань і музикотерапії. Розроблені рекомендації щодо термінів дії запропонованих технологій. Вперше в Україні показано доцільність створення і функціонування Центру контролю та корекції розвитку дітей високого перинатального ризику, зокрема новонароджених з ДММТ при обласній дитячій лікарні.

**Впровадження результатів дослідження**. Запропоновані технології виходжування новонароджених з ДММТ та НММТ впроваджені в практику роботи лікувально-профілактичних закладів Вінницької, Хмельницької, Тернопільської, Чернівецької, Житомирської та Рівненської областей. Матеріали дисертації включені в цикл лекцій кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача**. Автором самостійно визначено мету, завдання та напрямок роботи. Проведено клінічне обстеження дітей та аналіз отриманих даних. Обґрунтовано та розроблено технології виходжування, вигодовування новонароджених з ДММТ та НММТ. Досліджена ефективність запропонованої технології на госпітальному етапі та в катамнезі. Проведено статистичну обробку первинного матеріалу, аналіз, інтерпретацію та узагальнення отриманих результатів. Сформульовано всі положення і висновки, розроблено практичні рекомендації. Підготовлено до друку наукові праці та патенти.

**Апробація результатів дисертації**. Матеріали дисертації було обговорено на 1–й республіканській науково-практичній школі–семінарі “Актуальні питання неонатології” (Київ, 2003); республіканській науково-практичній конференції “Сучасні досягнення в дихальній підтримці новонароджених і споріднені проблеми неонатології” (Львів, 2003); Х Конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Чернівці, 2004); регіональній науково-практичній конференції „Актуальні питання неонатології та дитячого харчування” (Вінниця, 2002); Всеукраїнському симпозіумі педіатрів „Вплив екопатологічних чинників на здоров’я дітей” (Тернопіль, 2004); 11 з’їзді педіатрів України (Київ, 2004); 1У Конгресі неонатологів України (Київ, 2006); міжрегіональній науково–практичній конференції „Соціально–медичні аспекти інвалідності дітей з органічними ураженнями центральної нервової системи та сучасні підходи до її профілактики та реабілітації” (Вінниця, 2006); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Дихальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології” (Львів, 2006); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Фізіологія і патологія новонароджених” (Київ, 2007**).**

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 45 робіт (в авторефераті наведено 23), із них 20 статей у журналах та збірниках наукових праць, 25 – матеріали конгресів, конференцій та симпозіумів. Отримано 3 патенти на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 315 сторінках тексту; включає огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації. Перелік використаних джерел налічує 325 найменувань та займає 37 сторінок. Робота ілюстрована 88 таблицями і 22 рисунками, які займають 11 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Об’єкт та матеріали дослідження.** Обстежено 316 новонароджених дітей, які народилися з масою тіла менше 1500 г. З цих дітей 49 померли під час перебування в неонатальному центрі, летальність - 15,5%.

Основна група дослідження сформована з 227 дітей з ДММТ та НММТ, які вижили і у яких було діагностовано ушкодження центральної нервової системи без змін на НСГ (110 дітей), внутрішньошлуночкові крововиливи (62 дитини), перивентрикулярна лейкомаляція (55 дітей). Група порівняння сформована з умовно здорових новонароджених такої ж маси тіла при народженні та гестаційного віку (42 дитини), без важкої патології ЦНС та сприятливим перебігом неонатального періоду.

Проведено анонімне опитування 336 матерів новонароджених дітей з різною масою тіла та 193 лікарів (акушер-гінекологів та педіатрів-неонатологів).

Всім дітям було проведено клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження. Діагнози встановлювали відповідно Міжнародної класифікації хвороб Х-го перегляду. Вид ушкодження ЦНС визначали на підставі нейросонографічного дослідження в динаміці на 1, 3-4 та 5-6 тижнях життя.

У хворих проводили загальні аналізи крові, сечі, визначали рівень білірубіну та його фракцій для встановлення характеру і важкості жовтяниці новонароджених, електроліти сироватки крові, рівень загального білку, цукру для контролю тяжкості метаболічних порушень. Для характеристики запальної реакції імуноферментним методом досліджувався рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП-альфа (набори реактивів ООО „ProCon”, Росія).

Для характеристики виразності оксидативного і нітрозативного стресу визначали вміст малонового діальдегіду та карбонільних груп білків, а також екскрецію з сечею нітратів і нітритів. Вміст малонового діальдегіду визначали за методом Владимирова Ю.А., А.И.Арчакова (1972). Визначення карбонільних груп в білках сироватки крові проводили за здатністю кетогруп утворювати гідразони з 2,2-динітрофенілгідразином (Levine RL. et al., 1994; Дубинина Е.Е. та співавт., 2000). Вміст метаболітів оксиду азоту – нітритів та нітратів визначали в сечі за реакцією з реактивом Гріса – 0,2% на 12% розчині оцтової кислоти (Коренман И.М., 1975; Сиггиа С., Ханна Д.Г., 1983). Нітрати попередньо відновлювали до нітритів сумішшю цинкового порошку та розчину аміаку.

Для оцінки ступеня цитопатичної гіпоксії визначали концентрацію гіпоксантину та ксантину і сечової кислоти ферментативним методом з використанням кристалічної ксантиноксидази та урикази (Асатиани В.С., 1965). Рівень лактату в сечі визначали за методом Баркера і Самерсона за реакцією пара-оксидифенілу з оцтовим альдегідом (Покровский А.А., 1969).

Кваліфікація препаратів та реактивів. В роботі використали ксантин, гіпоксантин, фірми "Reanal "(Угорщина), силікагель від фірми "Chemapol" (Чехія). Елюенти придбані у фірм “Sigma” (США) та Fluka (Німеччина).

Дослідження патоморфологічних особливостей головного мозку у померлих новонароджених включало вивчення співвідношення процесів апоптозу, некрозу та проліферативної здатності у перивентрикулярній зоні за допомогою гістохімічних (гістохімія ДНК по Фелгену з наступною обробкою реактивом Шифа) та імуногістохімічних методів (непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин (PCNA) за допомогою моноклональних антитіл до цього антигену фірми DakoCitomation, Данія).

Після виписки з неонатологічного стаціонару спостереження за дітьми продовжувалося в Центрі спостереження та корекції розвитку дітей високого перинатального ризику обласної консультативної поліклініки. Нам вдалося прослідкувати подальшу долю 257 (92%) виписаних дітей, яких розділено на 4 групи в залежності від наслідків (вижив, помер) та стану здоров’я у скорегованому віці більше 12 місяців:

1 група – діти, які не мали хронічних захворювань та психо–моторний розвиток яких відповідав віку. Цих дітей вважали практично здоровими.

2 група – діти, які відставали у психо-моторному, мовному розвитку.

3 група – діти, які були інвалідами внаслідок ДЦП, сліпоти та глухоти.

4 група – діти, які померли після виписки з стаціонару з різних причин.

В процесі виконання наукової роботи були розроблені та впроваджені нові технології виходжування. Для оцінки їх ефективності було сформовано 2 групи спостереження: основну групу дослідження склали 125 дітей, у виходжуванні яких було застосовано концепцію догляду задля фізіологічного розвитку в період 2003-2006 років, групу порівняння склали 138 дітей, які отримували традиційні методи виходжування в період 2000-2002 років. Групи не відрізнялися за масою тіла при народженні, гестацією, важкістю стану при народженні та застосованими методами інтенсивної терапії. В рамках цих груп проведено аналіз нутрієнтно-енергетичного забезпечення дітей та його вплив на фізичний розвиток. Модифікація вигодовування полягала у заміні частини добового обсягу грудного молока (15–50%) на спеціальну суміш для маловагових новонароджених, яка містить 2,2 г/100 мл білку та має енергетичну цінність 80 ккал/100 мл.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою стандартних методів статистичного аналізу. Вираховувалась чутливість та специфічність, позитивну та негативну прогностичну цінність тестів, відносний ризик, проводився кореляційний та персентильний аналіз. Результати вважали вірогідними у разі, якщо р < 0,05.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Дослідження регіональних особливостей народжуваності і смертності дітей показало, що впродовж останніх 10 років частка недоношених новонароджених серед всіх новонароджених коливалась між 3,9-5%. Цей показник відповідає середньо- державному. Частка дітей, що мають масу тіла менше 1500 г, у Вінницькій області складає близько 0,5% і не має значних коливань впродовж 10 років (0,4-0,67%). Показник виживання недоношених дітей впродовж останніх 10 років мало змінювався (92,2-94,5%). Причому, втрати цієї категорії новонароджених дітей відбувалися переважно за рахунок дітей, що народилися з ДММТ та НММТ. Так, серед дітей у ваговій категорії 1000-1499 г виживало від 83 до 92%, тоді як новонароджені вагової категорії 500-999 г мали показник виживання від 4,2% до 45,2%. Показник виживання даної категорії дітей є найбільш низьким і нестабільним, хоча, в цілому, він має тенденцію до зростання. Наведені показники суттєво відрізняються від даних інших країн світу, зокрема, у економічно розвинутих країнах виживання дітей з ДММТ досягає 95%, а НММТ - 88% (для новонароджених 751-1000 г) (А. Fanaroff et al., 2007).

Встановлено, що соціально–біологічні чинники суттєво впливають на народження дітей з ДММТ. Зокрема, новонароджені з масою тіла менше 1500 г вірогідно частіше народжуються від третьої та вище вагітності, після великої перерви між вагітностями, в сім’ях, що проживають в поганих житлових умовах та з низьким рівнем доходів (р<0,05). Серед матерів новонароджених з ДММТ найменше осіб з вищою та середньою спеціальною освітою, найбільше домогосподарок та безробітних. Вірогідно частіше така вагітність не планується (43%), викликає негативну реакцію майбутніх батьків (р<0,05). Кожна друга жінка пізно стає на облік, кожна третя нерегулярно відвідує жіночу консультацію, 11,3% не спостерігаються взагалі (р<0,05).

Аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів новонароджених з ДММТ засвідчив високу частоту ускладнень, серед яких провідне місце займають чинники гострої та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, а також клінічної, субклінічної та латентної інфекції (52,9%). Причому найбільша питома вага належить передчасному виливанню навколоплідних вод внаслідок допологового розриву оболонок – 28,6%. У дітей, які народилися з НММТ, передчасний розрив оболонок зустрічався ще частіше – у 31,8%.

Всі діти, які знаходилися під нашим спостереженням, мали ту чи іншу патологію. В середньому у кожної дитини виявлялось 4-5 патологічних станів. На першому місці – захворювання ЦНС (гіпоксично-ішемічне та гіпоксично-геморагічне ушкодження мозку), на другому – патологія органів дихання (РДС, набуті та вроджені пневмонії, бронхолегенева дисплазія). Третє місце посіла рання анемія недоношених, четверте - жовтяниці новонароджених, на п’ятому – вроджені аномалії розвитку.

Серед захворювань ЦНС звертає на себе увагу висока частота ВШК (29,8%) та ПВЛ (22,2%), які практично не зустрічаються у доношених новонароджених. Несприятливими наслідками ушкоджень мозку є набуті кісти, які мають постгеморагічне походження, чи перивентрикулярні кісти, які виникають внаслідок ПВЛ, та постгеморагічна вентрікуломегалія (9,8%). Незрілістю органів дихання та імунної системи можна пояснити вищу у порівнянні з дітьми з нормальною масою тіла захворюваність новонароджених з ДММТ на РДС та пневмонію (57,2%). Водночас цим дітям властивий високий рівень внутрішньоутробних інфекцій (19,3%) та вроджених пневмоній (16,8%). Некротизуючий ентероколіт виявлений у 7,9% дітей. Ретинопатія недоношених діагностована у 16,8% дітей досліджуваної когорти, що дещо менше, ніж в інших дослідженнях - 27,2% (V. L. Lermann еt al., 2006). Ми пояснюємо цей факт відсутністю у нашій когорті дітей масою тіла 500-650 г, які мають найвищу частоту ретинопатії. Рання анемія недоношених реєструвалася у 49,4% дітей досліджуваної групи, а серед новонароджених з НММТ її частота сягала 75%.

Таким чином, новонароджені з ДММТ та НММТ мають високу захворюваність в неонатальному періоді, яка значно перевищує показники як недоношених (у 3,8 рази), так і доношених (у 24,1 рази) новонароджених. Встановлено, що новонароджені з НММТ мають ще більшу частоту БЛД, ВШК, ПВЛ, НЕК, ретинопатії та анемії недоношених, ніж новонароджені з ДММТ.

Ми проаналізували методи інтенсивної терапії та традиційні технології виходжування новонароджених з ДММТ, які застосовуються у Вінницькому обласному неонатальному центрі, і прийшли до висновку, що вони цілком відповідають сучасним рекомендаціям щодо лікування цієї категорії дітей. Основними принципами невідкладної допомоги були запобігання втратам тепла, адекватна важкості стану респіраторна підтримка, в основі якої є раннє застосування назального СРАРу ще на етапі пологового будинку. При необхідності застосовувалися сучасні технології ШВЛ. Проводилося раннє ентеральне годування у поєднанні з парентеральним харчуванням. Всі діти обгрунтовано отримували інфузійну терапію, корегувалися метаболічні розлади. Широко застосовуються антибіотики, переважно цефалоспорини 1-2 покоління та аміноглікозиди у поєднанні з профілактичним призначенням сучасних протигрибкових засобів. Всі діти отримували пробіотики впродовж усього часу перебування в стаціонарі. Тобто, сучасні технології лікування не можуть вирішити всі проблеми, пов’язані з порушеним станом здоров’я новонароджених з ДММТ та запобігти несприятливим наслідкам.

Важливим питанням, яке не досліджувалося дотепер в Україні, є подальша доля новонароджених з ДММТ. Катамнестичні дослідження є досить складними з огляду на невелику їх кількість у районних територіальних об’єднаннях. Утворився певний розрив між високотехнологічним виходжуванням недоношених дітей на 1 та 2 етапах та недосконалим подальшим їх спостереженням в амбулаторно – поліклінічній мережі за місцем проживання.

Проведення катамнестичного дослідження стало можливим за умови створення обласного Центру для контролю та корекції розвитку дітей високого перинатального ризику при обласній дитячій консультативній поліклініці.

 Ми проаналізували стан здоров’я 267 недоношених дітей з ДММТ, які були виписані з стаціонару Вінницького обласного неонатального центру у 2000-2006 роках. Встановлено, що майже половина досліджуваної когорти – 125 дітей (46,8%) не мали хронічних захворювань та їх психомоторний розвиток відповідав віку. Цих дітей ми вважали практично здоровими. Дослідження стану здоров’я 34 (12,7%) дітей виявило відставання у психомоторному, мовному та/або фізичному розвитку відповідно до скорегованого віку. Несприятливо склалася доля 46 (17,2%) дітей, у яких сформувалася інвалідність внаслідок ДЦП (41 дитина - 15,4%), сліпоти (4 дітей – 1,5%) та нейросенсорної глухоти (1 дитина - 0,4%) . Ще 16 (6,0%) дітей померли після виписки з стаціонару з різних причин.

Виходячи з викладеного вище, несприятливими наближеними наслідками виходжування новонароджених з ДММТ ми вважали смерть в неонатальному періоді та виживання з наслідками патології, асоційованої з ДММТ, а саме ВШК, ПВЛ, БЛД, НЕК, ретинопатії недоношених, а несприятливими віддаленими наслідками – смерть за межами неонатального періоду, ДЦП, сліпоту, глухоту, затримку психомоторного та фізичного розвитку.

Пошук ефективних терапевтичних методів впливу на стан здоров’я новонароджених з ДММТ з метою його покращення показав, що в першу чергу це раціональне вигодовування. На жаль, в Україні відсутні спеціальні харчові продукти для новонароджених з ДММТ (підсилювачі чи фортифікатори грудного молока), які найбільш оптимально забезпечують особливі потреби дуже недоношених малюків та зберігають переваги грудного вигодовування. Тому ми вирішили удосконалити грудне вигодовування дуже маловагових дітей шляхом модифікації ентерального вигодовування, а саме заміни частки добового обсягу молока на спеціальну суміш для маловагових новонароджених. Нутрітивне та енергетичне забезпечення кожної дитини відображалось у протоколі вигодовування, куди вносилися кількість та склад отримуваного ентерального харчування та дози препаратів парентерального годування.

Модифікація вигодовування дала можливість забезпечити споживання білку 3,1±0,34 – 3,5±0,24 г/кг/добу, починаючи з 2 тижня життя. Споживання жирів було на рівні 4,4±0,35–7,4 ± 0,58 г/кг/добу, вуглеводів – 14,5±0,78 – 16,9±0,78 г/кг/добу, що відповідає сучасним міжнародним рекомендаціям. Енергетичне забезпечення дітей було дещо вище рекомендованих 120 ккал/ кг/добу і коливалося від 136,7±9,1 до 144,1±8,97 ккал/кг/добу. Оскільки сечовина є головним кінцевими продуктом білкового обміну, то її рівень в крові може слугувати маркером інтенсивності білкового обміну. Встановлено, що рівень сечовини в сироватці крові на 1-2, 3-4 та 5-6 тижнях життя у дітей, які отримували незбагачене харчування, поступово зменшувався. Рівень сечовини менше 1,5 ммоль/л мали 18,2% дітей з ДММТ в перші 2 тижні, 10% у віці 3-4 тижнів та 44,4% дітей на 5-6 тижнях життя без збагачення дієти. Тобто, на другому місяці життя майже кожна друга дитина, народжена з ДММТ, страждала від недостатнього споживання білку. В той же час підвищення квоти білка в раціоні супроводжувалося більш високими і стабільними значеннями рівня сечовини (в межах 3,3–6,6 ммоль/л).

Запропонована модифікація вигодовування дозволила зберегти лактацію шляхом зціджування грудного молока у всіх матерів дітей основної групи на момент виписки зі стаціонару, а 18% дітей годувалися груддю, продовжуючи часткове збагачення. Отримані дані забезпеченості недоношених дітей нутрієнтами та енергією при запропонованому варіанті вигодовування дозволяють використати термін „частково збагачене грудне вигодовування” високого або середнього рівня для новонароджених з ДММТ (ВООЗ, 2002).

Для оцінки ефективності вигодовування проведено аналіз показників фізичного розвитку дітей досліджуваних груп, який показав, що постнатальний розвиток новонароджених з дуже малою масою тіла відстає від стандартів розвитку внутрішньоутробного плода. За нашими даними, у дітей, що знаходились на грудному вигодовуванні, у постконцептуальному віці 40 тижнів було вдвічі менше дітей з середніми показниками, ніж на момент народження; у 20% обвід голови був нижче 10 перцентиля (р<0,05). Часткове збагачення грудного вигодовування за допомогою спеціальної суміші для маловагових дітей дозволяє покращити нутрієнтно–енергетичне забезпечення та показники фізичного розвитку, зменшити частоту формування постнатальної затримки на 22,2%.

Розвиткові технології, які розроблені нами на основі концепції Heidelise Als з Гарвардської медичної школи і які застосовувалися у дітей основної групи в перші тижні життя, успішно захищали їх від нефізіологічного впливу на незрілий організм дитини ряду чинників зовнішнього середовища, таких як яскраве світло, шум (екранування кувезу, патент на корисну модель №5555), надмірна тактильна стимуляція з боку медичного персоналу та нефізіологічного позиціонування в кувезі (укладка для кувезу – патент на корисну модель № 14443). Встановлено, що у дітей з ДММТ, при виходжуванні яких застосовувались нові технології, з меншою частотою виникали ВШК 3 ступеня (7,9% проти 25%, р<0,05), хоча було більше ВШК 1 ступеня (84,2% проти 66,7%, р<0,05), рідше формувалась кістозна форма ПВЛ (77,5% проти 95,2%, р<0,05), хоча вдвічі частіше виявлялася перивентрикулярна гіперехогенність (р<0,05). Про позитивний вплив розвиткових технологій виходжування на стан здоров’я дітей з ДММТ та НММТ в неонатальному періоді свідчить також краще набування маси тіла (приріст маси тіла в 35 тижнів скорегованого віку складав 840,7 г при 617,9 г в контролі). Виявилося, що серед дітей, які в неонатальному періоді знаходилися під впливом розвиткових технологій, у віці 3 років було більше здорових дітей, ніж у контрольній групі (62,2% проти 52,4%). Вірогідно зменшувалась кількість дітей з ДЦП (11,2% проти 24,6%; р<0,05). Застосування розвиткових технологій доцільно проводити за такою схемою: на першому етапі, до 32 тижнів постконцептуального віку, проведення захисту новонароджених дітей від ушкоджуючих чинників зовнішнього середовища (яскравого світла, шуму, надмірного маніпулювання); на другому етапі, після 32 тижнів постконцептуального віку, запровадження обережної тактильної (ТПТ, масаж), звукової та психоемоційної (музикотерапія) стимуляції. В групах дітей, які отримували заходи по виходжуванню, що включали стимулюючі процедури, був найбільший відсоток дітей, які вподальшому не мали суттєвих розладів здоров’я. Частка таких дітей була в 1,5 рази більшою (р<0,05), ніж у групі дітей, які виходжувалися без застосування стимулюючих заходів.

**Однак, ми далекі від думки, що розвиткові технології здатні повністю вирішити проблему несприятливих наближених та віддалених наслідків патології, асоційованої з ДММТ. Подальші зміни ситуації на краще можливі лише за умови глибокого вивчення патогенезу патології, асоційованої з ДММТ, і розробки на цій основі нових підходів до діагностики, виходжування та лікування дітей з такими патологічними станами. Дослідження проблеми формування патології на молекулярному рівні показує, що провідними елементами ушкодження мозку зокрема і організму новонароджених в цілому є ексцитотоксичність, оксидативний стрес та цитопатична гіпоксія.**

**Клінічні дані свідчать, що ушкодження ЦНС у новонароджених з ДММТ вірогідно пов’язані з чоловічою статтю, меншою масою тіла при народженні та меншим гестаційним віком, більш низькою оцінкою за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах та потребою у механічній вентиляції при первинній реанімації в пологовій залі (р<0,05). Ця патологія також асоціюється з більшою потребою у респіраторній підтримці, а також більшою тривалістю ШВЛ. Дітям з важкими ВШК та з ВШК в поєднанні з ПВЛ властива значна гіпопротеїнемія, у них вдвічі частіше реєструється гіпоглікемія, у при ВШК 3-4 ступеня – і гіперглікемія. Новонароджені, у яких в подальшому діагностується ПВЛ, в ранньому неонатальному періоді відрізняються підвищеним рівнем хлоридів та сечовини у крові, причому показник сечовини був і предиктором важкості ПВЛ (р<0,05).**

**Однак найбільші зміни реєструвалися з боку показників, що відображають гіпоксію, оксидативний та нітрозативний стреси і запальну реакцію. Виразність змін цих показників суттєво залежала від важкості ураження мозку і найбільше проявлялись у новонароджених з важкими ВШК та/або ПВЛ (табл. 1).**

Таблиця 1 – Показники запальної реакції, оксидативного та нітрозативного стресу та гіпоксії в залежності від виду ураження мозку у новонароджених з ДММТ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Умовно здорові діти, n=42 | ГІП без ПВЛ та ВШК, n=110 | ПВЛ та кісти без ВШК, n=55 | ПВЛ в поєднанні з ВШК, n=43 | ВШК, без ПВЛ, n=62 |
| Сироватка крові |
| ІЛ-6, нг/л | 19,8±4,96 | 44,0±11,9 | 90,5±15,3\* | 62,1±13,4\* | 40,2±6,81  |
| ФНП-альфа, нг/л | 44,0±11,9 | 307,3±107 | 383,5±73\* | 293,0±62 | 266,5±63\* |
| МДА, ммоль/л | 4,17±0,29 | 5,64±0,55 | 6,72±0,42\* | 6,50±0,52 | 6,80±0,69\* |
| КГБ, нмоль/мг  | 0,52±0,03 | 0,66±0,06 | 0,78±0,05\* | 0,78±0,063 | 0,83±0,08\* |
| Екскреція з сечею, мкмоль на 1 ммоль креатиніну |
| Нітрити та нітрати  | 127,7±8,6 | 184,2±22,9 | 209,9±13,7\* | 223,9±18,9\* | 234,5±38,1\* |
| Сечова кислота  | 1049±45 | 1273±82\* | 1222±47\* | 1392±59\* | 1343±90\* |
| Гіпоксантин та ксантин  | 46,5±2,69 | 58,7±5,21 | 60,0±3,42\* | 67,6±3,80\* | 64,1±5,77\* |
| Лактат  | 100,1±6,7 | 126,5±7,9 | 117,5±5,66 | 134,8±5,8\* | 135,2±9,81\* |

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо умовно здорових дітей, р<0,05.

Рівень ІЛ-6 був вищим у всіх новонароджених з ураженням ЦНС, вірогідні відмінності мали діти з ПВЛ у порівнянні з умовно здоровими дітьми і з ГІП ЦНС без ознак ПВЛ та ВШК. При поєднанні ВШК та ПВЛ рівень інтерлейкіну був вищим, ніж при ВШК. Аналогічна залежність простежується і щодо рівня ФНП-альфа. Виявлено вірогідну залежність рівня цих цитокінів від важкості ВШК. Рівень ІЛ-6 у дітей з важкими ВШК майже удвічі перевищував такий у дітей з ВШК 1-2 ступеня (відповідно, 29,2±5,11та 51,2±10,5 нг/л, р>0,05), а показник ФНП-альфа – утричі (126,0±61,8 та 406,9±41,2 нг/л, р<0,01).

Рівні малонового діальдегіду та карбонільних груп білків у хворих на патологію ЦНС дітей перевищували рівні умовно здорових, вірогідне перевищення було у групах ВШК та ПВЛ. У дітей з ВШК 1-2 ступеня рівень малонового діальдегіду та карбонільних груп білків практично не відрізнялися від умовно здорових дітей, а у дітей з ВШК 3-4 ступеня – перевищували вдвоє (відповідно, 4,73±0,18 та 8,45±0,38 ммоль/л, р<0,01).

Водночас і зміни, які нейросонографічно маніфестують пізніше, на 3-4 тижнях життя, у вигляді ПВЛ та мають важливе прогностичне значення, також супроводжуються значними порушеннями метаболізму на першому тижні життя. Тому ми проаналізували, яким чином досліджувані показники залежать від важкості ПВЛ за розміром перивентрикулярних кіст (табл.2).

Таблиця 2 – Показники запальної реакції, оксидативного та нітрозативного стресу та гіпоксії в залежності від важкості ураження перивентрикулярної зони мозку у новонароджених з ДММТ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Гіперехогенність без кіст, n=23 | Розмір кіст |
| Менше 5 мм, n=45 | Від 5 до 10 мм, n=21 | Більше 10 мм,n=9 |
| Сироватка крові |
| ІЛ-6, нг/л | 82,8±15,2 | 54,0±13,7 | 89,1±20,2 | 128,9±23,3\* |
| ФНП-альфа, нг/л | 372,8±78,1\* | 183,9±27,2 | 515,9±118\* | 517,9±139\* |
| МДА, ммоль/л | 6,87±0,71 | 5,63±0,29 | 7,39±0,66\* | 9,16±0,47\* |
| КГБ, нмоль/мг  | 0,81±0,084 | 0,66±0,038 | 0,86±0,07\* | 0,96±0,025\* |
| Екскреція з сечею, мкмоль на 1 ммоль креатиніну |
| Нітрити та нітрати | 230,9±24,1 | 186,0±12,4 | 233,0±23,2 | 305,6±20,0\* |
| Сечова кислота  | 1361±85 | 1246±56 | 1314±71 | 1354±96\* |
| Гіпоксантин та ксантин  | 65,1±5,49 | 59,6±3,25 | 67,8±5,48 | 68,9±2,30\* |
| Лактат  | 123,5±10,2 | 122,0±6,47 | 127,6±6,90 | 144,0±10,6 |

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо пацієнтів з розміром кіст менше 5 мм, р<0,05.

Отримані дані дозволяють вважати показники запальної реакції, оксидативного та нітрозативного стресу та гіпоксії не лише чутливим предиктором ПВЛ, але і показниками які визначають важкість ураження перивентрикулярної зони. Тобто запальний синдром, цитопатична гіпоксія та оксидативний і нітрозативний стрес є взаємопов’язаними патогенетичними ланками загального механізму формування патології мозку у дітей з ДММТ.

Ураження мозку у більшості дітей поєднувалися з іншими видами патології, тому ми спробували оцінити внесок досліджуваних маркерів у формування ушкодження мозку в групах, які відрізнялися за наявністю чи відсутністю цієї патології, але суттєво не різнилися за типом і важкістю уражень мозку. Вплив дихальних розладів оцінено в групах дітей, які відрізнялися за ступенем дихальної недостатності. Ми виходили з того, що переважна більшість дітей в перші дні після народження переносила РДС, який у значної кількості дітей ускладнився набутою пневмонією. Частина дітей страждала на вроджену пневмонію, яка також супроводжувалася дихальною недостатністю.

Виявилося, що рівень прозапальних цитокінів суттєво не різнився в залежності від важкості ДН, але така різниця була щодо рівнів малонового діальдегіду, карбонільних груп білків, нітратів та нітритів, сечової кислоти, гіпоксантину та ксантину, лактату. Наприклад, якщо рівень малонового діальдегіду та екскреція гіпоксантину і ксантину у дітей з ДН 0-1 ступеня становили 5,18±0,39 ммоль/л та 47,7±1,72, мкмоль/ммоль креатиніну, відповідно, то у дітей з ДН 2-3 ступеня важкості - вже 6,80±0,45 та 70,7±2,94, р<0,05. Таким чином у дітей з важкою ДН реєструються більш важкі прояви оксидативного, нітрозативного стресу та цитопатичної гіпоксії, незважаючи на здавалось би ефективну респіраторну підтримку за показниками сатурації кисню, ЧД, ЧСС та АТ. Звідси випливає висновок, що традиційно використовувані у клінічній практиці тести адекватно не відображають ступінь тканинної гіпоксії і її адекватне виявлення можливе лише за допомогою вищезазначених метаболічних показників. Ці висновки підтвердив і кореляційний аналіз, який виявив зв’язок середньої сили між екскрецією сечової кислоти, гіпоксантину і ксантину та важкістю ДН і тривалістю ШВЛ (r=0,50-0,54), в той час як коефіцієнти кореляції зазначених показників з показником сатурації гемоглобіну киснем становили лише 0,28-0,31.

Серед дітей з ураженням мозку ми виділили підгрупи дітей з наявністю інфекційно-запальних захворювань та без таких. Критерієм віднесення дітей у підгрупу з наявністю інфекційно-запальних процесів була наявність після народження вродженої пневмонії чи генералізованої форми внутрішньоутробної інфекції, набутої пневмонії.

Виявилося, що ФНП-альфа у дітей з ГІП мозку та інфекційно-запальними захворюваннями майже в 5 разів перевищував рівень дітей без інфекцій, а рівень ІЛ-6 був вищим у 2,8 рази. У дітей з ВШК, ПВЛ та наявністю інфекційних захворювань рівні ФНП-альфа та ІЛ-6 також перевищували в 2,1 та 1,85 рази, відповідно, р<0,05. Звертає на себе увагу, що навіть у дітей, у яких клінічно не реєструвалися інфекційно-запальні захворювання, рівні ІЛ-6 та ФНП-альфа у порівнянні з дітьми без ВШК та ПВЛ були вищими в 2,7 та 2,2 рази, р<0,05. Це підтверджує провідну роль прозапальних цитокінів як у дітей з клінічно маніфестованими інфекційно-запальними захворюваннями, так і без явних ознак таких у формуванні важкої патології мозку у новонароджених з ДММТ. Показники оксидативного та нітрозативного стресу були вірогідно вищими у дітей з інфекційно–запальними захворюваннями, суттєво не відрізняючись між групами дітей з наявністю ВШК та ПВЛ та без цих важких уражень мозку. А от маркери гіпоксії (сечова кислота та лактат) суттєво не відрізнялися в залежності від наявності інфекційно-запальних захворювань у дітей без ВШК та ПВЛ.

Для встановлення ролі запального процесу, оксидативного і нітрозативного стресу, цитопатичної гіпоксії в формуванні уражень мозку і інших органів був використаний метод персентилів та кореляційний аналіз (таблиця 3).

 Таблиця 3 – Оцінка зв’язку між рівнем прозапальних цитокінів і важкістю ураження перивентрикулярної зони мозку та показниками респіраторної підтримки новонароджених з ДММТ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Рівень прозапальних цитокінів | Кореляція з |
| Низький0-25 персентиль | Проміжний 25-75 персентиль | Високий75-100 персентиль  | ІЛ-6 | ФНП-альфа |
| Інтерлейкін-6, нг/л | 13,0±1,00 | 48,1±4,44 | 144,0±13,3 | 1,00 | 0,63 |
| ФНП-альфа, нг/л | 72,8±9,78 | 283,4±43,1 | 592,1±84,8 | 0,63 | 1,00 |
| Розмір кіст, мм | 2,80±0,69 | 3,77±0,83 | 7,55±1,70\* | 0,50\* | 0,54\* |
| Розмір стійкої ПВГ, мм2 | 58,0±10,0 | 242,9±78\* | 403,8±84\* | 0,50\* | 0,60\* |
| Тривалість СРАР, дні | 0,65±0,15 | 1,45±0,42 | 1,36±0,24\* | 0,28\* | 0,27 |
| Тривалість ШВЛ, дні | 0,70±0,38 | 3,83±1,09\* | 9,12±3,54\* | 0,40\* | 0,51\* |
| Киснева підтримка, дні | 12,6±3,28 | 15,7±2,18 | 24,4±2,88\* | 0,45\* | 0,35\* |
| SaO2, % (середній показник за 24 години) | 96,9±0,48 | 95,4±0,54 | 95,5±1,11 | -0,29\* | -0,33\* |
| Приріст маси тіла за 4 тижні, % | 42,7±3,09 | 30,4±2,85\* | 24,9±2,63\* | -0,49\* | -0,41\* |
| Приріст маси тіла за 6 тижнів, % | 79,7±5,12 | 67,5±4,55 | 53,1±4,62\* | -0,44\* | -0,37\* |

Примітка: \* - р<0,05 щодо дітей з низьким рівнем показників.

Оцінка за методом персентилів продемонструвала вплив рівня прозапальних цитокінів на розміри кіст і стійкої перивентрикулярної гіперехогенності. Зокрема, якщо в групі дітей з низьким рівнем прозапальних цитокінів розмір кіст складає в середньому 2,80 мм, то у дітей з проміжним, а особливо з високим рівнем цитокінів, відповідно, в 1,4 та 2,7 разів більше. Ще тісніший зв’язок простежується щодо величини стійкої перивентрикулярної гіперехогенності – якщо у дітей з низьким рівнем прозапальних цитокінів її розмір був 58,0, то у дітей з проміжним, а особливо з високим рівнем цитокінів, відповідно, – в 4,2 та 7 разів більше. Причому, слід враховувати, що рівні цитокінів визначалися у перші дні життя дітей, а нейросонографічна маніфестація ПВЛ має місце на 3-4 тижнях життя, тобто рівень прозапальних цитокінів можна вважати предиктором важкості майбутньої ПВЛ. Знайдено також зв’язок між рівнем прозапальних цитокінів і тривалістю кисневої підтримки та тривалістю ШВЛ зокрема. Діти з низьким рівнем цитокінів потребували кисневої підтримки в середньому 12 днів. Діти з помірним та високим рівнем, відповідно, в 1,25 та 1,94 рази більше. Ще тісніший зв’язок виявлено з тривалістю ШВЛ - 0,7 дня у дітей з низьким рівнем цитокінів, з помірним та високим рівнем, відповідно, у 5,5 та 13 разів довше. Між рівнем ІЛ-6 та ФНП-альфа, з одного боку, та розміром кіст чи площею периветрикулярної гіперехогенності, з другого боку, знайдено вірогідний прямий кореляційний зв’язок середньої сили (r=0,5-0,6; р<0,05).

Рівень прозапальних цитокінів мав негативний вплив на приріст маси тіла. Так, якщо в групі дітей з низьким рівнем ІЛ-6 та ФНП-альфа приріст маси тіла за 4 тижні склав 42,7%, то у дітей з проміжним рівнем, а особливо з високим рівнем, відповідно 30,4 та 24,9%, р<0,05 для обох показників. Аналогічна залежність виявлена і щодо приросту маси за перші 6 тижнів життя.

Оцінка за методом персентилів продемонструвала наявність впливу виразності маркерів оксидативного і нітрозативного стресу на розміри кіст і стійкої перивентрикулярної гіперехогенності, виявлених нейросонографічно, тривалість кисневої підтримки, ШВЛ, приросту маси тіла за 4 та 6 тижнів життя. Кореляційний аналіз показав наявність слабкого зв’язку між цими показниками (r=-0,28-0,33; р<0,05). Величина відхилень досліджуваних показників суттєво залежала від важкості ураження мозку і, зокрема, найбільші зміни виявлялися у новонароджених з важкими ВШК та/або ПВЛ. Отримані дані дозволяють вважати досліджувані показники не лише чутливими предикторами ПВЛ, але і маркером поширеності ураження перивентрикулярної зони.

Оцінка за методом персентилів продемонструвала наявність вірогідного зв’язку маркерів оксидативного і нітрозативного стресу між собою, що підтвердив і кореляційний аналіз – між МДА, КГБ та нітратами-нітритами існує прямий зв’язок середньої сили (r=0,50 -0,57; р<0,05).

 Між рівнем маркерів оксидативного і нітрозативного стресу та рівнем прозапальних цитокінів також був виявлений вірогідний зв’язок. Зокрема, якщо в групі дітей з низьким рівнем маркерів оксидативного і нітрозативного стресу показники ІЛ-6 та ФНП-альфа мали значення 27,9 та 127,9 нг/л відповідно, то у дітей з проміжним рівнем маркерів оксидативного і нітрозативного стресу рівень прозапальних цитокінів збільшувався у 2 та 1,8 рази, а з високим рівнем маркерів оксидативного і нітрозативного стресу – відповідно у 3,6 та 3,9 рази. Наявність зв’язку підтверджена і кореляційним дослідженням - між рівнем маркерів оксидативного і нітрозативного стресу та рівнем прозапальних цитокінів виявлено прямий вірогідний зв’язок слабкої сили (r=0,37-0,49; р<0,05).

Виявлено зв’язок між рівнем маркерів оксидативного і нітрозативного стресу та тяжкістю перебігу патології мозку. Зокрема, між рівнем МДА, КГБ та нітратів і нітритів з одного боку та розміром кіст чи площею периветрикулярної гіперехогенності, з другого боку, існує вірогідний прямий кореляційний зв’язок середньої сили (r=0,38-0,48; р<0,05).

Отримані докази вірогідного зв’язку маркерів гіпоксії між собою, що підтвердив і кореляційний аналіз – між сечовою кислотою, гіпоксантином-ксантином та лактатом існує прямий зв’язок середньої сили (r=0,53 -0,58; р<0,05) (табл. 4).

Між рівнем маркерів гіпоксії та рівнем прозапальних цитокінів також був виявлений вірогідний зв’язок. Зокрема, якщо в групі дітей з низьким рівнем маркерів гіпоксії показники ІЛ-6 та ФНП-альфа мали значення 29,3 та 144,1 г/л відповідно, то у дітей з проміжним рівнем маркерів гіпоксії рівень прозапальних цитокінів збільшувався у 2,3 та 2 рази, а з високим рівнем маркерів оксидативного і нітрозативного стресу – відповідно у 3,2 та 3,4 рази. Наявність зв’язку підтверджена і кореляційним дослідженням - між рівнем маркерів гіпоксії та рівнем прозапальних цитокінів виявлено вірогідний прямий зв’язок слабкої сили (r=0,36-0,49; р<0,05).

Оцінка за методом персентилів продемонструвала наявність вірогідного впливу маркерів гіпоксії на розміри кіст і стійкої перивентрикулярної гіперехогенності, виявлені нейросонографічно. Зокрема, якщо в групі дітей з низьким рівнем маркерів маркерів гіпоксії розмір кіст складав в середньому 2,15 мм, то у дітей з проміжним, а с особливо з високим рівнем маркерів гіпоксії, відповідно, в 2,1 та 3,2 разів більше. Ще тісніший зв’язок простежується і щодо величини стійкої перивентрикулярної гіперехогенності – якщо в групі дітей з низьким рівнем маркерів гіпоксії розмір був 104,8, то у дітей з проміжним, а с особливо з високим рівнем маркерів гіпоксії, відповідно, – в 2,8 та 4,8 разів більше.

Таблиця 4 – Оцінка зв’язку між рівнем маркерів гіпоксії і важкістю ураження

перивентрикулярної зони мозку у новонароджених з ДММТ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники,мкмоль на1 ммоль креатиніну | Рівень маркерів цитопатичної гіпоксії | Кореляція |
| Низький0-25 пер-сентиль | Проміжний25-75 пер-сентиль | Високий75-100 пер-сентиль  | Сечова кисло-та | Гіпоксан-тин і ксантин | Лактат |
| Сечова кислота  | 991±23 | 1254±27\* | 1597±30\* | 1,00 | 0,58 | 0,54\* |
| Гіпоксантин і ксантин  | 43,1±0,84 | 58,6±1,42\* | 84,2±1,24\* | 0,58 | 1,00 | 0,53\* |
| Лактат | 93,2±4,19 | 122,7±3,2\* | 156,6±2,5\* | 0,54\* | 0,53\* | 1,00\* |
| Розмір кіст, мм | 2,15±0,58 | 4,42±1,03 | 6,33±1,78\* | 0,36\* | 0,31\* | 0,30\* |
| Розмір ПВГ, мм2 | 104,8±45 | 292,9±72\* | 494,5±91\* | 0,36\* | 0,45\* | 0,39\* |
| Тривалість ШВЛ, дні | 0,94±0,51 | 3,44±1,01\* | 11,8±3,16\* | 0,49\* | 0,52\* | 0,49\* |
| Тривалість СРАР, дні | 0,44±0,13 | 1,29±0,29\* | 1,34±0,36\* | 0,37\* | 0,39 | 0,34\* |
| Киснева під-тримка, дні | 7,56±2,40 | 16,7±1,93\* | 24,4±2,85\* | 0,39\* | 0,46\* | 0,42\* |
| SaO2 %  | 96,2±0,45 | 96,1±0,35 | 94,9±0,98 | -0,28\* | -0,39\* | -0,36\* |
| Приріст маси тіла за 4 тижні, % | 43,1±3,85 | 36,4±3,99 | 17,6±2,47\*# | -0,37\* | -0,39\* | -0,32\* |
| Приріст маси тіла за 6 тижнів, % | 80,4±5,79 | 66,6±4,81 | 47,0±3,31\*# | -0,39\* | -0,43\* | -0,30\* |

Примітка: \* - р<0,05 щодо дітей з низьким рівнем показників.

Оцінка за методом персентилів продемонструвала також наявність вірогідного зв’язку між рівнем маркерів гіпоксії та тривалістю кисневої підтримки, та тривалістю ШВЛ, зокрема. Діти з низьким рівнем маркерів гіпоксії потребували кисневої підтримки, в середньому, 7,6 днів. Діти з помірним та високим рівнем, відповідно в 2,2 та 3,2 рази більше. Ще тісніший зв’язок виявлено з тривалістю ШВЛ – 0,94 дні у дітей з низьким рівнем маркерів гіпоксії, а з помірним та високим рівнем, відповідно у 3,7 та 12,6 разів довше.

Докази тісного зв’язку між рівнем маркерів гіпоксії та важкістю перебігу патології дав кореляційний аналіз Зокрема, між рівнем сечової кислоти, гіпоксантину-ксантину, лактату з одного боку та тривалістю залежності від кисню існує прямий кореляційний зв’язок слабкої сили (r=0,39-0,42; р<0,05), між рівнем цих показників та тривалістю ШВЛ – середньої та слабкої сили (r=0,49-0,52; р<0,05), з сатурацією кисню - прямий кореляційний зв’язок слабкої сили (r=0,28 -0,39; р<0,05). Такої ж сили і спрямованості кореляційний зв’язок існує між рівнем сечової кислоти, гіпоксантину-ксантину та лактату з одного боку та розміром кіст чи площею периветрикулярної гіперехогенності, (r=0,30-0,45; р<0,05). Рівень маркерів гіпоксії був вірогідно пов’язаний з приростом маси тіла за 4 та 6 тижнів життя. Так, якщо в групі дітей з низьким рівнем маркерів гіпоксії приріст маси тіла за 4 тижні був 43,1%, то у дітей з проміжним, а с особливо з високим рівнем, відповідно 36,4% та 17,6%, р<0,05 для обох показників. Аналогічна вірогідна залежність виявлена і щодо приросту маси за перші 6 тижнів життя: у дітей з низьким рівнем маркерів гіпоксії приріст маси тіла за 6 тижнів був 80,4%, у дітей з проміжним, та з високим рівнем маркерів гіпоксії відповідно 66,6% та 47,0% , р<0,05 для обох показників.

Порушення вищезазначених процесів мають значення як елементи патогенезу патології, асоційованої з ДММТ, оскільки виявлена відповідність між рівнем маркерів цих процесів та важкістю проявів ураження мозку. Виразність участі запального процесу, оксидативного і нітрозативного стресу та гіпоксії у формуванні та важкості патології новонароджених з ДММТ підтверджується вірогідним зв’язком досліджуваних показників з тривалістю залежності дітей від кисневої терапії, а особливо від тривалості перебування на ШВЛ.

Патологічний вплив процесів, які обумовлюють важкість стану дітей в перші тижні життя, не вичерпується лише цим періодом. Виявлено вірогідний зв’язок між рівнем маркерів запального процесу, оксидативного і нітрозативного стресу та гіпоксії, з одного боку, та темпами наростання маси тіла впродовж перших 4 - 6 тижнів життя. Діти, які зазнали патологічного впливу в ранньому неонатальному періоді, значно гірше набирали вагу.

У патогенезі уражень мозку у новонароджених з ДММТ та патології інших органів і систем, які часто асоціюються з ДММТ, є багато спільних механізмів. Зокрема для більшості з них типовою є запальна відповідь, а у важких випадках цитопатична гіпоксія, провідною патогенетичною ланкою якої є токсична дія медіаторів запалення на процеси енергопродукції та енерговитрачання в клітинах.

Тому, на наш погляд, ідеальним підходом до діагностики захворювань, асоційованих з ДММТ, є поєднання методів ультразвукового дослідження мозку та інших органів, які забезпечують топічну діагностику патологічних процесів, оцінка інтенсивності запальної відповіді, проявів оксидативного і нітрозативного стресу та цитопатичної гіпоксії, які дають можливість дати інтегральну оцінку глибини порушень фізіологічних систем та метаболічних процесів у дитини відносно незалежно від локалізації патологічного процесу, які теж мають самостійну прогностичну та діагностичну цінність, як це доведено нами.

Враховуючи найвищу частоту захворюваності дітей з ДММТ та НММТ за рахунок гіпоксично-ішемічного та гіпоксично-геморагічного ураження ЦНС та формування ПВЛ, яка в подальшому може привести до ДЦП, ми вирішили провести патоморфологічні дослідження перивентрикулярної зони головного мозку. Дослідження перивентрикулярного матриксу дозволило встановити, що у дітей, померлих в ранньому і пізньому неонатальних періодах, мали місце значні розлади кровообігу з наявністю стазів, крововиливів і тромбозу судин переважно білої речовини мозку на фоні незрілості структур матриксу з наявністю вираженого гліозу, наявність судин із зміненою стінкою, накопиченням глікозаміногліканів, що вказує на порушення проникності. При цьому у дітей, померлих в ранні строки, зберігається значний потенціал регенерації, що підтверджується високим рівнем експресії проліферативного клітинно-нуклеарного антигена (PCNA) на тлі переважання змін, характерних для апоптозу і некрозу, в астроцитарних структурах з наявністю аксональних шарів з накопиченням клітинного детриту, що вказує на початкові прояви формування вогнищ перивентрикулярної лейкомаляції.

На 2-3 тижнях життя зміни в мозку поглиблювалися. Окрім розладів кровообігу, відмічалися некрози тканини білої речовини мозку значних розмірів на тлі незрілості судин та перивентрикулярного матриксу. Слід відмітити появу кістозних утворень. Проліферативно-клітинний антиген визначався в невеликій кількості клітин глії. На 3 місяці життя виявлялися значні проліферативні реакції астроцитів з їх дегенерацією на тлі зменшення і зникнення гліальних компонентів і майже повної відсутності маркерів регенерації.

Виявлена стадійність морфологічних змін в перивентрикулярній зоні мозку дітей, померлих в неонатальному періоді життя (таблиця 5).

На початкових етапах ураження мозку дітей з ДММТ в ранньому неонатальному періоді в спектрі патоморфологічних змін превалюють гемодинамічні порушення, активація процесів апоптозу при збереженні високого потенціалу регенерації. В пізньому неонатальному періоді відбувалося посилення некротичних змін в мозку на тлі зниження активності процесів апоптозу та регенерації. З точки зору стадійності патоморфологічних змін в мозку найбільш перспективними для нейропротекції є перші два тижні

Таблиця 5 – Гістохімічні і імуногістохімічні зміни в перивентрикулярному матриксі померлих дітей з ДММТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вік померлих дітей  | PCNA | ШИК реакція | ДНК по Фельгену |
| Апоптоз, % | Некроз, %  |
| Перший тиждень | 15-25 % | Позитивна в стінці судин | 0-27 | 25 |
| Другийтиждень | 3-5 % | Позитивна в стінці судин | 2-5 | 3-5>20-30µ |
| Третій-четвертий тижні | 1-2 % | В базальній мембрані судин , в ядерній оболонці астроцитів | 8-12 | 3-5 |
| Шостий-дванадцятийтижні | В гліальних структурах не виявлявся, поодинокі позитивно забарвлені ядра астроцитів | Невеликі вогнища слабко позитивної реакції в ділянках з дистрофією і некрозом | 0 | 25 |

життя дітей з ДММТ, оскільки на цьому етапі процеси апоптозу ще переважають над процесами некрозу клітин, а апоптичні процеси, як відомо, є відносно зворотніми. Потенціал регенерації в цей період залишається ще достатньо високим для забезпечення як відновлення пошкоджених структур, так і подальшого їх фізіологічного розвитку. Ми вважаємо, що саме перші два тижні життя і є „терапевтичним” вікном”, найбільш перспективним з точки зору терапевтичних втручань.

Аналіз клініко-лабораторних показників у дітей, які померли чи вижили, виявив вірогідні відмінності, зокрема померлі діти раніше поступали до ВАІТН (на 2,33±0,6 день життя проти 4,38±0,53; р<0,05), менша частка цих дітей знаходилася на СРАР-терапії (46% проти 75%; р<0,05).

Вірогідно відрізнялися діти, які померли чи вижили, за деякими показниками метаболізму. Діти, які померли, мали менший рівень сироваткового білку (39,5±1,98 проти 47,3±1,61 г/л; р<0,05), у кожного четвертого була гіперглікемія (26,7%). Виявлені вірогідні відмінності за патологічними станами, які було діагностовано у дітей, що померли чи вижили. Вони стосувалися, в першу чергу, важких внутрішньошлуночкових крововиливів (46,7% проти 3,6%; р<0,05), субдуральних крововиливів, які були обумовлені пологовою травмою (13,3%; р<0,05), пневмотораксу (13,3%, р<0,05). Виявлено вірогідні відмінності в терапії, які стосувалися застосування сурфактанту (60% проти 21,4%; р<0,05) та внутрішньовенних імуноглобулінів (40% проти 62,5%; р<0,05).

На підставі власних досліджень та даних літератури ми склали принципову схему патогенезу патологічних станів, які виникають у дітей з ДММТ (рис. 1).



Рис. 1. Принципова схема патогенетичних механізмів виникнення патології, асоційованої з ДММТ

Патологічний перебіг вагітності, який обумовлює гіпоксію плода та часто супроводжується перинатальним інфікуванням, приводить до передчасного переривання вагітності і обумовлює народження морфологічно і функціонально незрілої дитини. Процес народження супроводжується стресом, на який незрілий організм не в змозі адекватно реагувати, та виникненням з перших секунд постнатального життя зриву адаптації до позаутробних умов існування та формуванням патології.

Надмірна продукція прозапальних цитокінів є негативним фактором і може спричиняти органні пошкодження, адже у високих концентраціях прозапальні цитокіни виявляють цитотоксичну дію та індукують апоптичну смерті багатьох типів клітин. Цитотоксична дія прозапальних цитокінів реалізується також і через ініціювання оксидативного і нітрозативного стресу, зокрема через пошкодження клітин активними формами кисню та азоту.

Гіпоксія проявляється не лише зниженням насичення крові киснем (гіпоксемія), але і накопиченням продуктів анаеробного гліколізу - молочної та піровиноградної кислот і розвитком ацидозу, посиленням розпаду креатинфосфату, активацією утворення АТФ в аденілаткіназній реакції. Останнє веде за собою посилення деградації пуринових нуклеотидів і накопичення кінцевих продуктів пуринового обміну – аденозину, гіпоксантину, ксантину та сечової кислоти, як це показано нами.

До певної міри вірність положень пропонованого нами механізму патогенезу патології, асоційованої з ДММТ, підтверджується і високою прогностичною цінністю маркерів запальної реакції, оксидативного та нітрозативного стресу та цитопатичної гіпоксії щодо прогнозування несприятливих наближених та віддалених наслідків патології дітей з ДММТ.

В процесі аналізу виявлено показники, які мають високий рівень прогностичної цінності та специфічності (>60%), тобто з високим ступенем вірогідності свідчать про поганий прогноз, а саме ризик смерті в неонатальному періоді - це чоловіча стать, поступлення в неонатологічний центр в перші 2 доби життя, інфекційні ускладнення вагітності та пологів, низькі показники за Апгар на 1 та 5 хвилинах, ШВЛ в пологовій залі, дихальна недостатність 3 ступеня, ВШК 3-4 ступеня, внутрішньоутробна інфекція, гіпопротеїнемія.

Значно більшу цінність щодо прогнозування смерті новонароджених з ДММТ в неонатальному періоді мають показники запального синдрому, оксидативного і нітрозативного стресу та гіпоксії. Зокрема, показник ІЛ-6, вище 40 нг/л, має позитивну прогностичну цінність 76, 5% (при чутливості 92,9% та специфічності 80,0%), а ФНП-альфа, більше 200 нг/л, має позитивну прогностичну цінність 70,6% (при чутливості 85,7% та специфічності 75,0%). Показники оксидативного стресу також мають високу прогностичну цінність щодо смерті в неонатальному періоді для дітей з ДММТ. Зокрема, малоновий діальдегід більше 6 нг/л має позитивну прогностичну цінність 85,7% (при чутливості 85,7% та специфічності 92,0%), а карбонільні групи більше 0,65 нмоль/мг білка, – 80,0% (при чутливості 85,7% та специфічності 88,0%).

Про прогноз несприятливих віддалених наслідків (смерть за межами неонатального періоду, затримка розвитку, інвалідність) свідчать виявлені показники з високою позитивною прогностичною цінністю (>60%): тривала ШВЛ в неонатальному періоді, ВШК 3-4 ступеня, вентрікуломегалія, бронхолегенева дисплазія, перивентрикулярна лейкомаляція, набуті кісти, ретинопатія, нез’ясована етіологія внутрішньоутробної інфекції, вроджені вади розвитку. Однак всі ці показники характеризує низька чутливість (<40%) при достатньо високому рівні специфічності.

В той же час найвища позитивна прогностична цінність виявилася у малонового діальдегіду, більше 6 нг/л, – 85,7% (при чутливості 60,9% і специфічності 92,0%) та у показника карбонільних груп білку, більше 0,65 нмоль/мг білка, – 82,5% (при чутливості 60,9% та специфічності 88,0%). Дещо меншу, але також високу прогностичну цінність мають прозапальні цитокіни. Зокрема, показник ІЛ-6, вище 40 нг/л, має позитивну прогностичну цінність 78,9% (при чутливості 65,2% та специфічності 80,0%), а ФНП-альфа, більше 200 нг/л, має позитивну прогностичну цінність 73,7% (при чутливості 69,57% та специфічності 75,0%). Достатньо чутливими прогностичними маркерами виявилися показники нітрозативного стресу та цитопатичної гіпоксії – їх позитивна прогностична цінність перевищує 70% при чутливості більше 60% і специфічності більше 75%.

Отримані нами дані свідчать про значні зміни на клітинному (співвідношення процесів апоптозу, некрозу та здатність до регенерації) та молекулярному (цитопатична гіпоксія, надмірна продукція прозапальних цитокінів, активація оксидативного та нітрозативного стресу) рівнях, які супроводжують формування патології у новонароджених з ДММТ. Однак можливості терапевтичного впливу на вказані процеси потребують подальших досліджень. Разом з тим, наші дослідження показали доцільність запровадження системи лікувально-профілактичної допомоги новонародженим з ДММТ, яка передбачає надання невідкладної допомоги цим дітям у лікувальному закладі третинного рівня, адекватну респіраторну підтримку, повне забезпечення нутрієнтно-енергетичних потреб, застосування технологій догляду задля фізіологічного розвитку, подальше диспансерне спостереження у Центрі контролю та корекції розвитку при обласній консультативній поліклініці впродовж трьох років.

Проведення комплексного клінічно-параклінічного дослідження виявило залежність ряду патологічних станів від маси тіла при народженні, їх негативний вплив на подальшу долю дітей з ДММТ, спільні патогенетичні механізми формування цієї патології. Це дало нам підстави вважати за доцільне використання в неонатології поняття „патологія, асоційована з дуже малою масою тіла при народженні”.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуальної проблеми неонатології – підвищення ефективності лікувально-профілактичної допомогиновонародженим з дуже та надзвичайно малою масою тіла (ДММТ, НММТ) на підставі вивчення особливостей патогенетичних механізмів формування патології та розробки і впровадження нових технологій виходжування, підходів до прогнозування та профілактики наближених та віддалених несприятливих наслідків патології.

1. Частота народження дітей з ДММТ та НММТ у Вінницькій області впродовж останніх 10 років коливається від 0,4 до 0,67%, що відповідає загальнодержавним тенденціям. Виживання дітей з масою тіла 1000-1499 г становить 83-92%, а з масою менше 1000 г – зросло від 4,2 до 45,2%.
2. Встановлено, що серед чинників народження дітей з ДММТ та НММТ провідна роль належить інфекційним ускладнення вагітності та пологів, захворюванням жінки, в тому числі з субклінічним та латентним перебігом. У 43% випадків такі діти народжуються від незапланованої вагітності, кожна друга жінка пізно стає на медичний облік, кожна третя нерегулярно відвідує жіночу консультацію, 11,3% не спостерігаються взагалі. Встановлено вплив соціально-біологічних чинників на народжуваність дітей з ДММТ та НММТ: низький рівень доходів, погані житлові умови, низький освітній ценз, безробіття, негативне ставлення майбутніх батьків до вагітності.
3. Новонародженим з ДММТ та НММТ властивий високий рівень захворюваності, який у 3,8 разів перевищує такий у недоношених та у 24,1 рази – доношених новонароджених. В структурі неонатальної захворюваності на першому місці – захворювання ЦНС, серед яких внутрішньошлуночкові крововиливи (29,6%), перивентрикулярна лейкомаляція (22,2%), постгеморагічна вентрікуломегалія (9,8%).
4. Дослідження подальшої долі новонароджених з ДММТ на протязі перших 3 років життя встановило, що майже половина дітей досліджуваної когорти – 125 (46,8%) були практично здоровими, 34 (12,7%) дітей відставали у психомоторному, мовному та/або фізичному розвитку відповідно до скорегованого віку. Несприятливі наслідки мали 46 (17,2%) дітей, у яких розвинулись ДЦП (41 дитина - 15,4%), сліпота (4 дітей – 1,5%) та нейросенсорна глухота (1 дитина - 0,4%). Ще 16 (6,0%) дітей померли після виписки з стаціонару з різних причин, серед яких переважала постгеморагічна гідроцефалія.
5. Предикторами формування патології мозку, асоційованої з ДММТ, є: чоловіча стать, менша маса тіла при народженні та менший гестаційний вік, низька оцінка за шкалою Апгар, потреба у механічній вентиляції при первинній реанімації. Ця патологія також асоціюється з більшою потребою у респіраторній підтримці, а також більшою тривалістю ШВЛ.
6. Типовими для дітей з тяжкими ушкодженнями мозку є надмірна запальна реакція, яка проявляється зростанням в 2-4,6 рази вмісту ІЛ-6 та ФНП-альфа, активацією оксидативного та нітрозативного стресу (рівень малолонового діальдегіду та білкових карбонільних груп, екскреція з сечею нітратів і нітритів є вищими у 1,6-1,8 рази) і цитопатичної гіпоксії, яка проявляється зростанням сечової екскреції гіпоксантину і ксантину, сечової кислоти та лактату в 1,3-1,5 рази на фоні адекватної сатурації гемоглобіну киснем. Масштаби змін цих показників корелюють з поширеністю крововиливів в мозок та площею ураження перивентрикулярної зони мозку у дітей з ПВЛ (r=0,38-0,6).
7. Результати цитоімунохімічного дослідження перивентрикулярної зони головного мозку у новонароджених з ДММТ свідчать про певну стадійність морфологічних змін в перивентрикулярній зоні мозку дітей, померлих в неонатальному періоді життя. На початкових етапах ураження мозку дітей з ДММТ в ранньому неонатальному періоді превалюють гемодинамічні порушення, активація процесів апоптозу при збереженні високого потенціалу регенерації. У пізньому неонатальному періоді відбувалося посилення некротичних змін в мозку на тлі зниження активності процесів апоптозу та регенерації.
8. Дослідження прогностичного значення клінічних показників щодо несприятливих наближених наслідків патології, асоційованої з ДММТ (смерть в неонатальному періоді), показало роль внутрішньошлуночкових крововиливів 3–4 ступеня, дихальної недостатності 3 ступеня (позитивна прогностична цінність 63,6-100% при чутливості 34,5-77,8% і специфічності 76,5-100%), а щодо віддалених несприятливих наслідків (смерть за межами неонатального періоду, інвалідність, затримку розвитку) - гестаційного віку < 28 тижнів, пролонгованої ШВЛ, бронхо-легеневої дисплазії, перивентрикулярної лейкомаляції, внутрішньошлуночкових крововиливів 3-4 ступеня, вентрікуломегалії та тяжкої ретинопатії недоношених (позитивна прогностична цінність 60-100% при чутливості 29,2-40% і специфічності 88,2-100%).
9. Спільними предикторами щодо несприятливих наслідків з найвищою позитивною прогностичною цінністю (70-82,5% при чутливості 60,9-78,3% і специфічності 75-92%) виявилися маркери запального процесу, оксидативного і нітрозативного стресу, цитопатичної гіпоксії. Причому, як показав персентильний аналіз, високі рівні цих показників в ранньому неонатальному періоді вірогідно асоційувалися з нижчими показниками фізичного розвитку дітей впродовж перших 4-6 тижнів життя.
10. Запровадження комплексної системи лікувально-профілактичної допомоги новонародженим з ДММТ, яка передбачає надання невідкладної допомоги цим дітям у лікувальному закладі третинного рівня, повне забезпечення нутрієнтно-енергетичних потреб, застосування технологій догляду задля фізіологічного розвитку, подальше диспансерне спостереження у Центрі контролю та корекції розвитку впродовж трьох років дозволило досягти у Вінницькій області зростання показника виживання дітей з надзвичайно малою масою тіла до 45% у 2005 році, а у 2006 році вперше досягти зниження первинної інвалідності дітей на дитячий церебральний параліч.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

* Оптимальним підходом до діагностики захворювань, асоційованих з ДММТ, є поєднання методів ультразвукового дослідження мозку і інших органів, які забезпечують топічну діагностику патологічних процесів та оцінка інтенсивності запальної відповіді і проявів цитопатичної гіпоксії, які дають можливість дати інтегральну оцінку глибини порушень метаболічних процесів у дитини відносно незалежно від локалізації патологічного процесу.
* Діагностика тяжкості перивентрикулярної лейкомаляції у новонароджених з ДММТ повинна враховувати не лише розмір перивентрикулярних кіст, а і розмір стійкої перивентрикулярної гіперехогенності, як добутку двох найбільших лінійних розмірів при нейросонографічному дослідженні. Несприятливе прогностичне значення має поєднання розміру кіст більше 10 мм та величини стійкої перивентрикулярної гіперехогенності більше 100.
* Для визначення тяжкості стану та прогнозування наслідків патології, асоційованої з ДММТ, доцільно в обстеження новонароджених з ДММТ включити дослідження маркерів запального процесу, оксидативного і нітрозативного стресу, цитопатичної гіпоксії. Високий рівень в крові на першому тижні життя ІЛ-6 (вище 40 нг/л), ФНП-альфа (більше 200 нг/л;), малонового діальдегіду (вище 6 нмоль/л), карбонільних груп (більше 0,65 нмоль/мг білка); нітритів та нітратів (більше 160 мкмоль/ммоль креатиніну), сечової кислоти (більше 1300 мкмоль/ммоль креатиніну), гіпоксантину + ксантину (більше 60 мкмоль/ммоль креатиніну), лактату (більше 130 мкмоль/ммоль креатиніну) свідчить про ризик смерті в неонатальному та постнеонатальному періодах та формування інвалідизуючих наслідків у дітей, що вижили.
* Нормальний показник насиченості гемоглобіну киснем може слугувати для контролю адекватності оксигенотерапії у новонароджених з ДММТ, але не є критерієм відсутності цитопатичної гіпоксії, критеріями якої є зростання екскреції сечової кислоти вище 1300 мкмоль/ммоль креатиніну, гіпоксантину та ксантину вище 60 мкмоль/ммоль креатиніну, лактату – вище 130 мкмоль/ммоль креатиніну.
* Для забезпечення підвищених потреб новонароджених з ДММТ в нутрієнтах та енергії за умови відсутності фортифікаторів грудного молока доцільно застосовувати часткове збагачення грудного вигодовування за допомогою спеціальних формул для недоношених та маловагових дітей (наприклад, „Ненатал”) шляхом заміщення 1/3-1/2 добового обсягу вигодовування.
* В комплексі виходжування новонароджених з ДММТ для забезпечення фізіологічного розвитку необхідно застосовувати оберігаючі та стимулюючі технології. Зокрема, до 32 тижнів постконцептуального віку слід екранувати кувез з метою захисту від яскравого світла і шуму, застосовувати підтримуюче оточення в кувезі у вигляді „гнізда” для надання дитині фізіологічної флексорної пози. Після досягнення 32 тижнів постконцептуального віку слід призначати стимулюючі технології – масаж, тонкий пальцевий тренінг, музикотерапію.

**СПИСОК ОСНОВНИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

* Новонароджені з малою масою тіла: стан проблеми у Вінницькому регіоні // Вісник Вінницького національного медичного університету.–2003.-№2.–C.671-673.
* Ефективність нових технологій виходжування новонароджених з дуже

 малою масою тіла // Вісник наукових досліджень.–2004.-№3.–С.139–140.

* Особливості адаптації сечовидільної системи у новонароджених з дуже

 малою масою // Вісник Вінницького національного медичного університету

 ім.. М.І.Пирогова.–2004.-№ 8(2).–С.382–384.

* Біоетичні проблеми дітей з дуже малою масою тіла при народженні // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.–Київ.–2004.-Випуск 13, книга 1.–С.393–400. (Співавт.: Шунько Є.Є., Ковтюх Т.О.). Анкетування матерів, аналіз отриманих результатів, узагальнення висновків, підготовка до друку.
* Сучасні можливості немедикаментозної абілітації недоношених новонароджених // Буковинський медичний вісник.–2004.-№4.–С.157–160.
* Ефективність диспансерного спостереження дітей, що народилися з дуже малою масою тіла // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.–2005.-Випуск 14, книга 2.–С.402–408.
* Особливості реакції новонароджених на біль в залежності від маси тіла при народженні // Вісник Вінницького національного медичного університету ім.. М.І.Пирогова.–2005.-№9(2).–С.239–241. (Співавт.: Ковтюх Т.О.). Вибір напрямку дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку.
* Вплив екранування кувеза на наслідки виходжування недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла // Biomedical and biosocial anthropology.-2005.-№5.–С.129–132.
* Підтримуюче оточення у виходжуванні новонароджених з дуже малою масою тіла / /Клінічна та експериментальна патологія.–2006.–Т.V, №2.- С.96-96.
* Соціально–біологічні аспекти народження дітей з дуже малою масою тіла // Вісник Вінницького національного медичного університету.–2006.– №10 (1).-С.27–29.
* Респіраторна підтримка у інтенсивній терапії новонароджених з дуже малою масою тіла// Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского.-2006.–Т.142, ч.2.–С.223–225. (Співавт.: Бондаренко Т.В.). Вибір напрямку дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку.
* Ефективність частково збагаченого грудного вигодовування новонароджених з ДММТ // Современная педиатрия.–2006.-№2 (11).-С.191–194. (Співавт.: Шунько Є.Є.). Вибір напрямку дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку.
* Фізичний розвиток як критерій нутрієнтно–енергетичної забезпеченості новонароджених з дуже малою масою тіла // Перинатология и педиатрия.–2006.-№4(28).-С.65-68.
* Дослідження зв’язку між особливостями перебігу перинатального періоду та подальшою долею новонароджених з дуже малою масою тіла // Репродуктивное здоровье женщины.-2007.-№4(33).-С.208-211. (Співавт.: Шунько Є.Є.). Вибір напрямку дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку.
* Оцінка частково збагаченого грудного вигодовування у недоношених новонароджених // Вісник Вінницького національного медичного університету.-2007.-№11(2/1).-С.657-661. (Співавт.- Биковська О.А.). Вибір напрямку дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку.
* Дослідження зв’язку між захворюваністю в неонатальному періоді та віддаленими наслідками у дітей з дуже малою масою тіла при народженні // Современная педиатрия.-2007.-№4(18).-С.173-176.
* Патоморфологічні дослідження перивентрикулярної зони головного мозку у новонароджених з ДММТ // Перинатология и педиатрия.-2007.-№3(31).-С.8-13. (Співавт.- Задорожна Т.Д., Арчакова Т.М., Музика М.М., Холод Л.П.). Вибір напрямку дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку.
* Частота та клініко-параклінічні особливості перивентрикулярної лейкомаляції у новонароджених з дуже малою масою тіла // Клінічна та експериментальна патологія.-2007.-№3.-С.113-117.
* Роль надмірної запальної реакції у формуванні патології, асоційованої з дуже малою масою тіла при народженні // Перинатологія і педіатрія.-2007.-№4.-28-30.
* Патогенетичне значення цитопатичної гіпоксії, оксидативного та нітрозативного стресу у формуванні патології мозку, асоційованої з дуже малою масою тіла при народженні // Педіатрія, акушерство і гінекологія.-2008.-№1.-С. 45-48.
* Патент України на корисну модель № 5555 „Спосіб виходжування недоношених новонароджених в кувезах”. Опубл. 15.03.2005. Бюл. пром. вл. №3.
* Патент України на корисну модель №14443 „Укладка для кувеза”. Опубл. 15.05.2006, Бюл. пром. вл. №5
* Патент України на корисну модель №27636 „Спосіб оптимізації вигодовування новонароджених з дуже малою масою тіла”. Опубл. 12.11.2007. Бюл. пром. вл. №18.

**АНОТАЦІЯ**

**Яблонь О.С. Оптимізація лікувально-профілактичної допомоги новонародженим з дуже малою масою тіла. - Рукопис.** Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія. Державна установа „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Академії медичних наук України”, Київ, 2008.

Дисертація присвячена питанням підвищення ефективності лікувально-профілактичної допомоги новонародженим з дуже малою масою тіла на підставі вивчення особливостей патогенетичних механізмів формування патології та розробки і впровадження нових технологій виходжування, підходів до прогнозування та профілактики наближених та віддалених несприятливих наслідків патології. Встановлено частоту народження, рівень виживання, особливості неонатальної захворюваності та смертності новонароджених з дуже малою масою тіла та чинники, які впливають на ці процеси. В процесі катамнестичного спостереження за когортою новонароджених з ДММТ та НММТ встановлено частоту затримки психомоторного та фізичного розвитку, інвалідності внаслідок ДЦП, сліпоти, глухоти та смертності за межами неонатального періоду, а також частку практично здорових дітей. Доведено клінічну ефективність розроблених технологій виходжування: до 32 тижнів постконцептуального віку захист новонароджених дітей від ушкоджуючих чинників зовнішнього середовища (яскравого світла, шуму, надмірного маніпулювання) шляхом екранування кувезу та фізіологічного позиціонування у „гнізді”; після 32 тижнів постконцептуального віку застосування стимулюючого впливу тактильної, звукової та психоемоційної стимуляції. Досліджені морфологічні та імуногістохімічні особливості перивентрикулярної зони головного мозку, встановлено роль апоптичних, некротичних та регенераторних процесів в залежності від віку померлих дітей. Вивченна роль надмірної запальної реакції, активації оксидативного та нітрозативного стресу і цитопатичної гіпоксії у формуванні перинатальної патології та тяжкості ураження мозку. Встановлені прогностичні критерії формування несприятливих наближених та віддалених наслідків перинатальної патології.

*Ключові слова: новонароджені з дуже малою масою тіла, ушкодження мозку, несприятливі наслідки, прогнозування, виходжування.*

**АННОТАЦИЯ**

**Яблонь О.С. Оптимизация лечебно-профилактической помощи новорожденным с очень низкой массой тела. – Рукопись.** Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – Педиатрия. Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Академии медицинских наук Украины», Киев, 2008.

Диссертация посвящена вопросам повышения эффективности лечебно-профилактической помощи новорожденным с очень низкой массой тела при рождении на основе изучения особенностей патогенетических механизмов формирования патологии, разработки и внедрения новых технологий выхаживания, подходов к прогнозированию и профилактике близких и отдаленных неблагоприятных последствий патологии.

Установлены частота рождения, уровень выживания, особенности заболеваемости и смертности новорожденных с очень низкой массой тела и факторы, влияющие на эти процессы. В процессе катамнестического наблюдения за когортой выписанных из стационара детей установлено, что 46,8% детей в возрасте 3 лет были практически здоровыми, 12,7% отставали в физическом и психомоторном развитии, 17,2% были инвалидами вследствие детского церебрального паралича, слепоты и глухоты, 6% умерли, в основном, вследствие постгеморрагической гидроцефалии.

Доказана клиническая эффективность разработанных технологий выхаживания новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела: до 32 недель постконцептуального возраста защита от повреждающего действия факторов внешней среды (яркого света, шума, чрезмерного манипулирования) путем экранирования кувеза и физиологического позиционирования в специальной укладке; после 32 недель использование тактильной, звуковой и психоэмоциональной стимуляции. Дети, находившиеся под воздействием указанных технологий, имели более благоприятные отдаленные последствия патологии неонатального периода: среди них было больше практически здорових детей и достоверно меньше страдало от ДЦП (11,2%, р<0,05).

Установлено, что морфологическим изменениям перивентрикулярной зоны головного мозга свойственна определенная стадийность, в частности на начальных этапах поражения превалируют гемодинамические нарушения, активация процессов апоптоза при сохранении высокого потенциала регенерации. В позднем неонатальном периоде происходит усиление некротических изменений на фоне снижения активности апоптоза и регенерации.

Изучена роль воспалительной реакции, активации оксидативного и нитрозативного стреса, цитопатической гипоксии в процессе формирования и тяжести патологии мозга. Установлено, что у детей с тяжелыми повреждениями мозга присутствует чрезмерная воспалительная реакция, проявляющаяся повышением в 2 - 4,6 раза содержания интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей-альфа, повышены показатели малонового диальдегида и белковых карбонильных групп, экскреции с мочой нитратов и нитритов в 1,6 - 1,8 раза, выражена цитопатическая гипоксия, проявляющаяся увеличением мочевой экскреции гипоксантина, ксантина, мочевой кислоты и лактата в 1,3 - 1,5 раза на фоне адекватной сатурации гемоглобина кислородом. Масштабы изменений этих показателей коррелируют с тяжестью внутрижелудочковых кровоизлияний в мозг и тяжестью перивентрикулярной лейкомаляции (r=0,38-0,6).

Установлены прогностические критерии формирования близких и отдаленных последствий перинатальной патологии у новорожденных с очень низкой массой тела.

Внедрение комплексной системы лечебно-профилактической помощи новорожденным с очень низкой массой тела, предусматривающей оказание медицинской помощи таким новорожденным в лечебных учреждениях третього уровня, полное обеспечение нутриентно-энергетических потребностей, использование технологий развивающего ухода, диспансерное наблюдение в Центре контроля и коррекции развития на протяжении первых трех лет жизни позволило достичь повышения в Винницкой области показателя выживаемости детей с чрезвычайно низкой массой тела и впервые достигнуть снижения показателя первичной инвалидности детей по поводу детского церебрального паралича.

*Ключевые слова: новорожденные с очень низкой массой тела, неблагоприятные последствия, прогнозирование, выхаживание.*

**SUMMARY**

O. S. Yablon. Optimization of the treatment and care for the newborns with very low birth weight. - Manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.10 – Pediatrics. State institution “Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Institute under the Ukrainian Academy of Medical Sciences”. Kyiv, 2008.

The area under discussion in the dissertation covers improvement in the effectiveness of the medical treatment and care for the newborns with very low birth weight based on a study of the mechanisms of pathology development as well as design and implementation of a new know-how in the newborn care and innovate approaches to forecasting and prevention of the negative short- and long-term impacts of the pathology. Research demonstrates incidence of births, survival rate, specifics of neonatal diseases and illnesses, and incidence of deaths for the newborns with very low birth weight, and factors that impact these processes. Following up with the number of newborns with very low birth weight and low birth weight, author obtained data on the frequency of occurrences of delay in psychomotor and physical development, disabilities caused by cerebral palsy, blindness and loss of hearing, and deaths incidence beyond the neonatal period, as well as a healthy children ratio. Author has proven clinical effectiveness of the introduced methods of newborn care, namely, protection of newborns from harmful environmental factors (bright light, noise, and excessive contact) up to thirty-two weeks of post-conception age by incubator screening and physiological positioning in the positioning in the “nest”; after thirty-two weeks of post-conception age, use of tactile, sound and emotional stimulation. Author researched morphological, and immunohystochemical particulars of the periventricular zone of the brain and established what role is played by the apoptic, necrotic and regeneratory processes and their connection to the age of the deceased children. Author also studied the role of excessive reaction, activation of oxidative and nitrosative stress and cytopatic hypoxia in the formation of the perinatal pathology and the intensity of brain damage. Author also established criteria for providing a correct prognosis of the short- and long-term impact of the perinatal pathology.

Key words: newborns with very low birth weight, brain damage, negative impact, prognosis, intensive care.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

БЛД - бронхо-легенева дисплазія

ВАІТН- відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених

ВШК – внутрішньошлуночковий крововилив

ГІП – гіпоксично-ішемічне пошкодження

ДЦП – дитячий церебральний параліч

НММТ – надзвичайно мала маса тіла при народженні

ДММТ - дуже мала маса тіла

ІЛ-6 - інтерлейкін-6

КГБ - карбонільні групи білку

МДА - малоновий діальдегід

НЕК –некротизуючий ентероколіт

НСГ - нейросонограма

ПВЛ - перивентрикулярна лейкомаляція

ПВГ - перивентрикулярна гіперехогенність

PCNA - проліферативний нуклеарний антиген

РАН - рання анемія недоношених

РПН – ретинопатія новонароджених

РДС - респіраторний дистрес-синдром

СРАР – спонтанне дихання під підвищеним тиском

ТПТ - тонкий пальцевий тренінг

ФНП-Ь - фактор некрозу пухлин-альфа

ЦНС - центральна нервова система

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

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