

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ВЕДУЩЕЕ ВЫСШЕЕ УЧЕБНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 616.24–008.4-053.32-084

КАЧАН Галина Львовна

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА
У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

14.00.09 - педиатрия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Минск - 2002

Работа выполнена в государственном учреждении НИИ охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Шишко Г.А., директор НИИ охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор Сукало А.В., заведующий 1-ой кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета
- кандидат медицинских наук, доцент Вильчук К.У., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Гродненского государственного медицинского университета

Оппонирующая организация:

Гомельский государственный медицинский институт

Защита состоится “ _____ ” _____ 2002 года в _____ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01. в Белорусском государственном медицинском университете по адресу:

220016, г.Минск, проспект Дзержинского, 83, т.272-60-87.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан “ _____ ” _____ 2002 года

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций

кандидат медицинских наук,
доцент

А.В.Сикорский

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. На современном этапе неонатальный период является резервом снижения младенческой смертности (Obladen M. et al., 1995). Основной причиной смерти в периоде новорожденности является респираторный дистресс-синдром неонатального типа (РДС, СДР) и связанные с ним осложнения (А.Г.Антонов, 2000; Verma R., 1995). В 2000 году СДР и другие респираторные расстройства в Республике Беларусь занимали ведущее место в структуре ранней неонатальной смертности: почти каждый второй младенец (41,7%), умерший на первой неделе жизни, погиб от РДС. Кроме того, в последние годы в нашей стране отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости новорожденных, где одно из ведущих мест занимает респираторный дистресс-синдром, особенно в группе недоношенных младенцев (Г.А.Шишко с соавт., 2000).

Поскольку частота преждевременных родов в нашей стране на протяжении последних 10 лет остается стабильной и не имеет тенденции к снижению (Г.А.Шишко с соавт., 2000), а лечение РДС представляет собой комплекс высокотехнологичных, сложных, инвазивных и дорогостоящих методов, то использование в антенатальном периоде фармакологических средств, ускоряющих созревание легких плода, является одним из наиболее предпочтительных способов снижения частоты и степени тяжести данного вида патологии.

Для антенатальной профилактики РДС был предложен целый ряд фармакологических средств. Некоторые из этих препаратов обладают низкой или сомнительной эффективностью (лецитин, картнитин, аминофиллин), другие при достаточно высокой эффективности не способны проникать через плаценту (тироксин, сурфактант), поэтому их применение ограничено только внутриматочным введением, что сопряжено с риском развития осложнений. Широко используемые глюкокортикоиды при их высокой эффективности и хорошей проницаемости через плаценту обладают целым рядом побочных эффектов, что ограничивает их использование в случаях тяжелого гестоза матери, фето-плацентарной недостаточности, преждевременном излитии околоплодных вод, сахарном диабете (Wolff F., Volte A., 1990).

Одним из альтернативных препаратов для пренатальной профилактики РДС является метаболит бромгексина – амброксола гидрохлорид. Это вещество

хорошо проникает через плаценту, имеет высокое сродство к легочной ткани плода, практически не оказывает побочного воздействия на организм матери и плода, а также имеет низкую токсичность (А.А.Высоцкий с соавт., 1998). Недостатком данного вида пренатальной профилактики РДС является длительность завершеного курса, которая составляет не менее 72 часов, что ограничивает использование данного вида профилактики в условиях лимита времени. Эффективность же незавершеного курса дородовой профилактики РДС амброксолом практически не изучена.

Таким образом, респираторный дистресс-синдром является одной из основных причин заболеваемости и смертности в группе новорожденных детей. Уменьшение частоты развития и степени тяжести РДС является резервом снижения уровня младенческой смертности. Решение данной проблемы возможно лишь при реализации целого комплекса организационных, диагностических и лечебных мероприятий. Одним из простых, доступных, экономичных и малоинвазивных для младенцев способов достижения этой цели является пренатальная профилактика РДС амброксолом. Однако эффективность данного вида дородовой профилактики респираторного дистресс-синдрома требует дальнейшего изучения, особенно – незавершеного курса.

Связь работы с научными программами и темами. Работа выполнялась в рамках социального заказа Министерства Здравоохранения Республики Беларусь в разделе “Фундаментальные поисковые исследования” по теме “Разработать оптимальные схемы интенсивной терапии синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей”, № государственной регистрации 20002710.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы явилось определение эффективности пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома на основании исследований ранней клиничко-метаболической адаптации недоношенных детей с РДС, а также проведение сравнительного анализа эффективности завершеного и незавершеного курса антенатальной профилактики РДС амброксолом.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Изучить течение раннего неонатального периода у недоношенных детей от матерей, получавших амброксол для пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома.
2. Исследовать динамику изменений параметров искусственной вентиляции легких у недоношенных младенцев на фоне пренатальной профилактики РДС.
3. Изучить особенности постнатальной метаболической адаптации (состояние углеводного обмена и параметров КОС) у недоношенных детей на фоне антенатальной профилактики РДС в динамике раннего неонатального периода.

4. Определить эффективность завершеного и незавершеного курса дородовой профилактики РДС амброксолом на основании клинико-метаболических особенностей течения раннего неонатального периода у недоношенных младенцев от матерей, получавших амброксол для пренатальной профилактики РДС.
5. Исследовать параметры углеводного обмена (уровень глюкозы, молочной и пировиноградной кислот в плазме и эритроцитах) и кислотно-основного состояния крови у преждевременно родившихся детей с РДС.
6. Изучить взаимосвязь кислотно-основного состояния крови и параметров углеводного обмена (уровень глюкозы, молочной и пировиноградной кислот) у недоношенных младенцев с респираторным дистресс- синдромом в зависимости от тяжести ацидоза.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являются недоношенные дети с респираторным дистресс-синдромом в сроке гестации 27-36 недель. Предметом исследования являются особенности клинического течения раннего неонатального периода, искусственной вентиляции легких, параметров углеводного гомеостаза (уровень глюкозы, молочной и пировиноградной кислот в плазме и эритроцитах) и кислотно-основного состояния крови у недоношенных детей на фоне пренатальной профилактики РДС амброксолом.

Гипотеза. Проведение пренатальной профилактики РДС позволит снизить степень тяжести респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей, оптимизировать схемы интенсивной терапии, уменьшить инвазивность лечения и в конечном итоге - снизить частоту осложнений и летальность в данной группе пациентов.

Гипоксия, как основное звено патогенеза РДС, приводит к глубоким изменениям в процессах постнатальной метаболической адаптации, в частности – кислотно-основном состоянии крови и углеводном гомеостазе. Выявление взаимосвязи между параметрами КОС и углеводного гомеостаза в зависимости от тяжести ацидоза позволит рекомендовать к использованию в качестве дополнительного диагностического критерия степени гипоксии у младенцев с респираторным дистресс-синдромом такие показатели углеводного обмена как концентрация глюкозы, молочной (МК, лактат) и пировиноградной (ПВК, пируват) кислот, а также коэффициент лактат/пируват (МК/ПВК).

Методология и методы проведенного исследования. Такие клинические показатели как степень тяжести РДС, потребность в проведении искусственной вентиляции легких, параметры ИВЛ, степень кислородозависимости, становление энтеральной нагрузки, частота осложнений, инвазивность лечения, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) и уровень летальности позволяют оценить

степень эффективности пренатальной профилактики РДС амброксолом. Методологией данного исследования (наряду с клиническими особенностями течения раннего неонатального периода) явилось изучение кислотно-основного состояния крови во взаимосвязи с показателями углеводного гомеостаза (концентрация глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, коэффициент лактат/пируват), поскольку изменения этих параметров характеризуют глубину гипоксии у недоношенных младенцев с РДС.

Статистическая обработка полученных данных проводилась по единой методике с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа, что обеспечило объективность и достоверность результатов исследования.

Научная новизна полученных результатов

Впервые проведено комплексное исследование особенностей постнатальной клиничко-метаболической адаптации недоношенных детей с РДС на фоне антенатальной профилактики амброксолом. Оценена эффективность завершеного и незавершеного курса пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома амброксолом.

Выявлено, что пренатальная профилактика РДС амброксолом снижает степень тяжести РДС в момент рождения, а также способствует более благоприятному клиническому течению раннего неонатального периода у недоношенных детей. Это проявилось в сокращении сроков искусственной вентиляции легких (в пять раз при завершеном и в 2 раза при незавершеном курсе пренатальной профилактики РДС) и оксигенотерапии (в два раза), уменьшении степени кислородозависимости, снижении инвазивности лечения и частоты осложнений, сокращении в два раза сроков пребывания в ОИТР и снижении летальности.

Эффективность амброксола в отношении пренатальной профилактики РДС была подтверждена также и особенностями постнатальной метаболической адаптации, которые характеризуются более низким уровнем анаэробного метаболизма, а также более быстрой нормализацией показателей кислотно-основного состояния крови.

Установлено, что незавершеноый курс пренатальной профилактики РДС амброксолом оказывает положительное воздействие на клиничко-метаболические особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей, однако его эффективность ниже, чем при завершеном курсе.

Выявленные корреляционные взаимосвязи между параметрами КОС и углеводного гомеостаза позволяют рекомендовать определение уровня лактата и коэффициент лактат/пируват в качестве дополнительного диагностического критерия для оценки адекватности ранней постнатальной метаболической адаптации в данной группе пациентов.

Выявлено, что у недоношенных младенцев с РДС в течение первого часа

жизни значительно снижается содержание глюкозы как в плазме, так и в эритроцитах. При этом у трети пациентов уровень глюкозы снижается до критических значений. Поэтому у недоношенных младенцев с респираторным дистресс-синдромом целесообразно использовать в качестве стартового раствора 7,5-10% глюкозу с обязательным мониторингом уровня гликемии в момент рождения, через 1-2 часа после родов и в последующем - в зависимости от клинической ситуации.

Практическая значимость полученных результатов. Использование амброксола в качестве средства для пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома позволяет снизить степень тяжести РДС в момент рождения, оптимизировать интенсивную терапию и минимизировать инвазивность лечения, сократить сроки пребывания в ОИТР новорожденных, снизить летальность в группе недоношенных младенцев. Выявленная эффективность незавершенного курса данного вида антенатальной профилактики РДС делает возможным использование амброксола даже в условиях лимита времени (например, при излившихся околоплодных водах).

Одним из неотложных терапевтических мероприятий у недоношенных младенцев с синдромом дыхательных расстройств должно быть как можно более раннее начало инфузионной терапии стартовым раствором 7,5-10% глюкозы, которую необходимо проводить под постоянным контролем уровня гликемии, поскольку при выраженной гипоксии существует опасность трансформации гипогликемии в гипергликемию с усугублением лактатацидоза.

Выявленная взаимосвязь параметров углеводного гомеостаза и кислотно-основного состояния крови позволяет рекомендовать определение содержания лактата и коэффициента лактат/пируват (в плазме и эритроцитах) в качестве дополнительного диагностического критерия для оценки тяжести гипоксического поражения организма и выбора объема лечебных мероприятий. При этом, если исследование КОС требует наличия дорогостоящей аппаратуры и реактивов, то методика определения МК и ПВК проста в исполнении, а используемые реагенты доступны и дешевы.

Экономический эффект использования пренатальной профилактики РДС амброксолом определяется сокращением в два раза длительности пребывания недоношенных детей с РДС в отделении интенсивной терапии и реанимации, уменьшении в пять раз продолжительности искусственной вентиляции легких, уменьшении частоты осложнений и сокращении затрат на реабилитацию в данной группе пациентов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Использование амброксола для пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей снижает степень тяжести РДС, оптимизирует схемы интенсивной терапии, уменьшает инвазивность лечения, что в конечном итоге приводит к снижению уровня осложнений и

- летальности в данной группе пациентов.
2. Незавершенный курс пренатальной профилактики РДС амброксолом у недоношенных детей оказывает определенный эффект, однако его эффективность меньше в отношении длительности искусственной вентиляции легких, степени кислородозависимости, сроков становления энтерального питания, снижения частоты осложнений и летальности и может использоваться лишь в исключительных случаях, когда дальнейшее пролонгирование беременности не представляется возможным.
 3. Исследование уровня лактата и коэффициента лактат/пируват целесообразно использовать в качестве дополнительного диагностического критерия оценки тяжести гипоксического поражения организма и выбора объема лечебных мероприятий у недоношенных младенцев с РДС, поскольку данные параметры хорошо коррелируют с показателями КОС, а методики для их определения просты в исполнении, не требуют наличия сложной дорогостоящей аппаратуры и реактивов.

Личный вклад соискателя. Курацию обследованных недоношенных младенцев с респираторным дистресс-синдромом, взятие материала для исследования, статистическую обработку полученных данных и анализ результатов исследования автор провел лично. Исследования параметров углеводного гомеостаза выполнены сотрудниками лаборатории клинко-диагностического отдела НИИ охраны материнства и детства МЗ РБ.

Апробация результатов диссертации. Основные материалы диссертационной работы доложены на научно-практической конференции медицинских работников Минской области “Актуальные вопросы медико-санитарной помощи населению” в Минске (1998), Пленуме Совета научных медицинских обществ "Новые технологии в современной медицине" в Минске (1999), на VII съезде педиатров Республики Беларусь в Минске (1999), на Международной научно-практической конференции “Молодые ученые – медицине XXI века” в Гродно (2001), Республиканской научно-практической конференции "Актуальные вопросы интенсивной терапии и реанимации в педиатрии" в Минске (2001).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 статьи в журнале “Медицинские новости”, 5 статей в рецензируемых сборниках научно-практических материалов, научных работ и трудов, 3 тезисов докладов Республиканских и областных конференций и съездов. Общее количество страниц опубликованных материалов – 25, из них без соавторов – 15.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 87 страницах машинописи и состоит из введения, общей характеристики работы, 4

глав основной части, заключения, списка использованных источников литературы, включающего 208 наименований отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 29 таблицами (10 страниц), 16 рисунками (5 страниц).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 67 недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом. Диагноз выставлялся на основании клинического статуса ребенка, лабораторного обследования, а также наличия комплекса рентгенологических критериев.

Для клинической характеристики течения раннего неонатального периода использовались такие показатели как степень тяжести РДС в момент рождения, потребность в проведении искусственной вентиляции легких и её длительность, степень кислородозависимости, инвазивность ИВЛ, способность усваивать энтеральную нагрузку, частота развития осложнений, длительность пребывания в отделении реанимации, а также уровень летальности. Степень интранатальной гипоксии оценивали по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, а также по параметрам кислотно-основного состояния крови, которое исследовалось сразу после рождения. Степень тяжести РДС оценивалась по шкале Silverman до интубации трахеи.

Для оценки адекватности постнатальной метаболической адаптации исследовали кислотно-основное состояние крови (КОС) и такие параметры углеводного гомеостаза как концентрация глюкозы, молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот, а также соотношение лактат/пируват. Параметры КОС исследовались параллельно с углеводным гомеостазом в момент рождения, через 1 час после родов, в конце первых суток жизни, а также в конце раннего неонатального периода (7 сутки жизни). Кислотно-основное состояние определяли в артериализированной капиллярной крови. Материалом для исследования параметров углеводного гомеостаза служила венозная кровь.

Определение концентрации глюкозы проводилось ортотолуидиновым методом, модифицированным в лаборатории НИИ охраны материнства и детства МЗ РБ (В.Ю. Домбровский, В.П. Панферов, 1985). Концентрацию молочной кислоты определяли по методу Баркера и Саммерсона в модификации В.Ю. Домбровского, В.П. Панферова (Авт. свидетельство СССР № 1335880, 1987). Определение концентрации пировиноградной кислоты проводили по методу Т.А. Телегиной (1980).

Компьютерная обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики и корреляционного анализа. Критические значения коэффициента корреляции при малом числе наблюдений определялись по Л.С.

Каминскому. Достоверность разности полученных средних величин P определяли по критерию Стьюдента t . Различия считали достоверными при $P < 0,05$ (П.Ф.Рокицкий, 1973).

Пренатальная профилактика РДС проводилась амброксолом гидрохлорида (препарат “Мукосольван”, фирма “Boeringer Ingelheim”), который вводился матери внутривенно капельно в дозе 1000 мг в 500 мл физиологического раствора 1 раз в сутки. Антенатальная профилактика считалась полной и завершенной, если амброксол вводился не менее трех суток подряд. При введении препарата 1 или 2 раза профилактика считалась незавершенной.

В соответствии с целью исследования фактор пренатальной профилактики РДС явился основным критерием деления пациентов на группы. Все младенцы были разделены на три группы: I и II – опытные группы, III – контрольная группа. В I группу вошли 27 недоношенных детей, матерям которых пренатальная профилактика РДС амброксолом была проведена полностью. II группу составили 12 младенцев, матерям которых была проведена незавершенная профилактика РДС. III группу (контрольную) составили 28 недоношенных детей, матерям которых не проводилась целенаправленная пренатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома. Выделенные группы недоношенных детей не имели достоверных различий по массе тела при рождении, гестационному возрасту, длительности безводного периода, способу родоразрешения, оценке по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни.

Основные результаты исследования

Поскольку выделенные группы недоношенных младенцев с РДС не имели различий по гестационному возрасту и массе тела при рождении, длительности безводного периода, способу родоразрешения, а также степени тяжести интранатальной гипоксии, то вышеперечисленные факторы не могли оказать влияния на клиничко-метаболические особенности течения раннего неонатального периода у обследованных пациентов. Поэтому выявленные нами межгрупповые различия мы связываем с проведением антенатальной профилактики РДС амброксолом.

Уже в момент рождения степень тяжести респираторного дистресс-синдрома была достоверно выше у младенцев, матери которых не получили пренатальной профилактики РДС. При этом положительный эффект был выявлен как при завершеном, так и незавершеном курсе профилактики (рис. 1). Данные первого рентгенологического исследования указывают на преимущественное развитие тяжелых форм респираторного дистресс-синдрома у детей контрольной группы. Так, рентгенологические признаки БГМ III-IV степени были выявлены у 3 детей (11,1%) I группы, у одного ребенка (8,3%) II группы и у 10 детей (35,7%) III группы (P_{I-III} , $P_{II-III} < 0,05$).

Несмотря на то, что тяжесть РДС в момент рождения была достоверно ниже на фоне пренатальной профилактики РДС, тем не менее, частота искусственной вентиляции легких в первые сутки жизни не имела достоверных межгрупповых различий (55,6%, 41,7% и 64,3% в I, II и III группе соответственно).

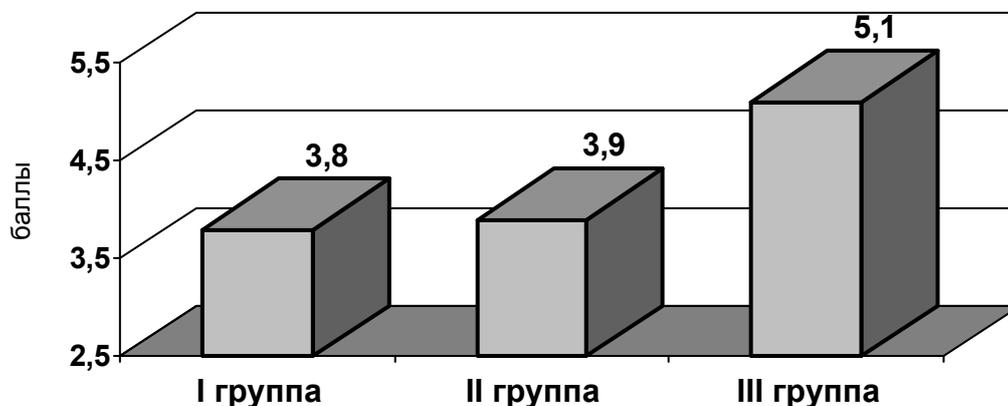


Рис. 1. Степень тяжести РДС в момент рождения по шкале Silverman у недоношенных младенцев в зависимости от антенатальной профилактики.

В динамике раннего неонатального периода потребность в искусственной вентиляции легких начиная со вторых суток жизни стала достоверно ниже в группе с завершенной профилактикой РДС, а в группе с незавершенной антенатальной профилактикой респираторного дистресс-синдрома отмечалась устойчивая тенденция к снижению частоты ИВЛ (рис. 2).

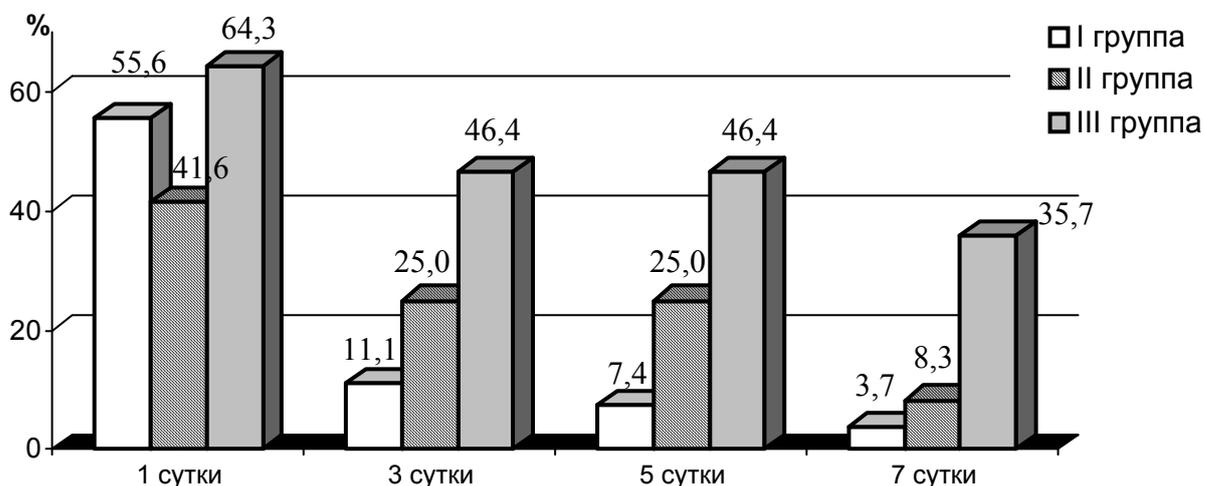


Рис. 2. Потребность в ИВЛ в динамике раннего неонатального периода у недоношенных младенцев с РДС в зависимости от пренатальной профилактики амброксолом.

Более благоприятное клиническое течение респираторного дистресс-синдрома на фоне дородовой профилактики амброксолом привело к сокращению сроков искусственной вентиляции легких и оксигенотерапии, а также снижению степени кислородозависимости. Максимальная длительность

ИВЛ была отмечена в контрольной группе, минимальная – в группе с завершенной дородовой профилактикой РДС ($P < 0,001$) – рис. 3. Средняя длительность ИВЛ в группе с незавершенной профилактикой РДС была меньше, чем в контрольной группе ($P < 0,05$), но больше, чем в группе с завершенным курсом дородовой профилактики ($P < 0,05$).

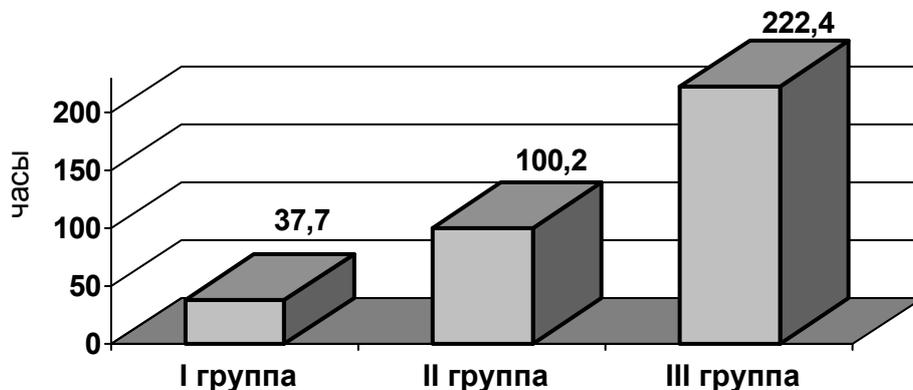


Рис. 3. Длительность искусственной вентиляции легких у недоношенных детей с РДС в зависимости от пренатальной профилактики амброксолом.

Менее выраженная степень кислородозависимости в группах детей, матери которых получили дородовую профилактику РДС амброксолом, подтверждается более низкими уровнями FiO_2 (рис. 4) и сокращением в два раза длительности оксигенотерапии, которая в среднем составила $3,1 \pm 0,9$ дней, $3,2 \pm 1,0$ дней и $6,3 \pm 1,0$ дней в I, II и III группах соответственно ($P_{I-III, II-III} < 0,05$).

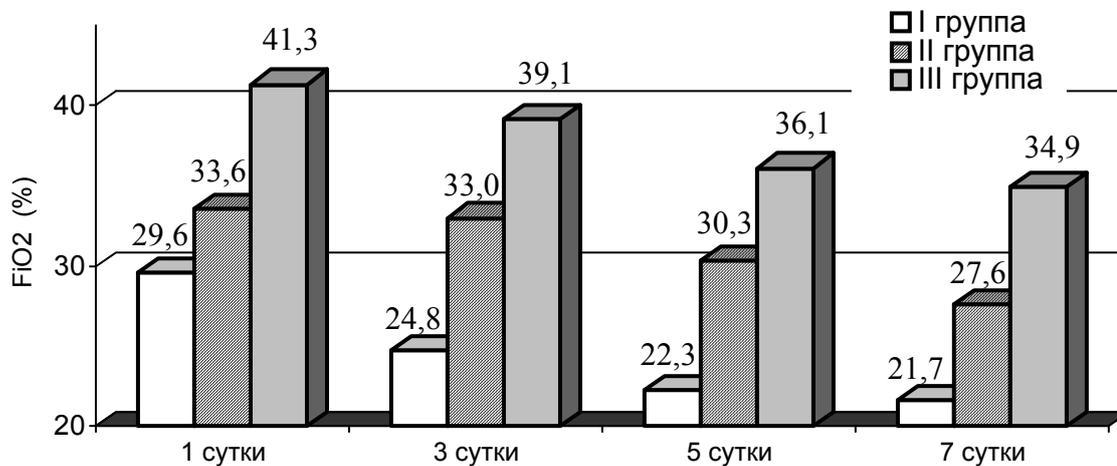


Рис. 4. Уровень FiO_2 (%) у младенцев с РДС в динамике раннего неонатального периода.

Стартовые параметры ИВЛ в группе детей, получивших пренатальную профилактику РДС, не имели достоверных различий с таковыми у младенцев, матери которых не получали антенатально амброксол. Однако уже на вторые сутки жизни такие параметры искусственной вентиляции легких как максимальное давление на вдохе, частота аппаратного дыхания, концентрация кислорода во вдыхаемой смеси, а также среднее давление в дыхательных путях были достоверно ниже в опытных группах.

Низкая степень кислородозависимости привела к тому, что младенцы I группы быстрее восстанавливали объем энтерального питания до физиологических потребностей. В группе младенцев с незавершенным курсом антенатальной профилактики выявлена лишь тенденция к более быстрому становлению энтерального питания.

Завершенный курс пренатальной профилактики амброксолом позволил значительно снизить частоту осложнений, которая была в три раза выше в контрольной группе по сравнению с младенцами I группы – рис. 5.

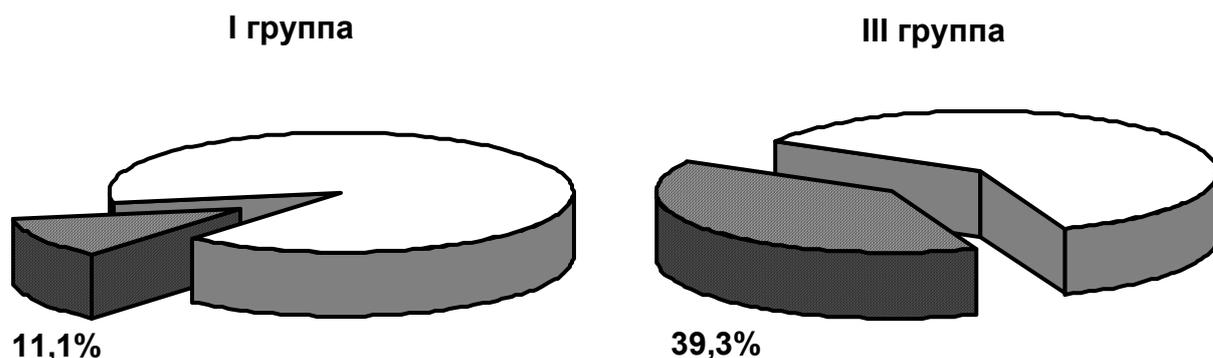


Рис. 5. Удельный вес осложнений (%) у недоношенных детей в зависимости от пренатальной профилактики амброксолом.

Длительность лечения в условиях ОИТР была в два раза выше в контрольной группе по сравнению с младенцами, матери которых получили родовую профилактику РДС: $6,4 \pm 1,0$ дней, $5,4 \pm 1,4$ дней и $11,2 \pm 1,7$ дней в I, II и III группах соответственно ($P_{I-III} < 0,05$; $P_{II-III} < 0,01$).

В конечном итоге снижение степени тяжести респираторного дистресс-синдрома, а также более благоприятное клиническое течение заболевания привело к уменьшению инвазивности лечения и числа осложнений, что и позволило снизить уровень летальности в группе детей, матери которых получили завершенный курс антенатальной профилактики РДС амброксолом. – рис. 6.

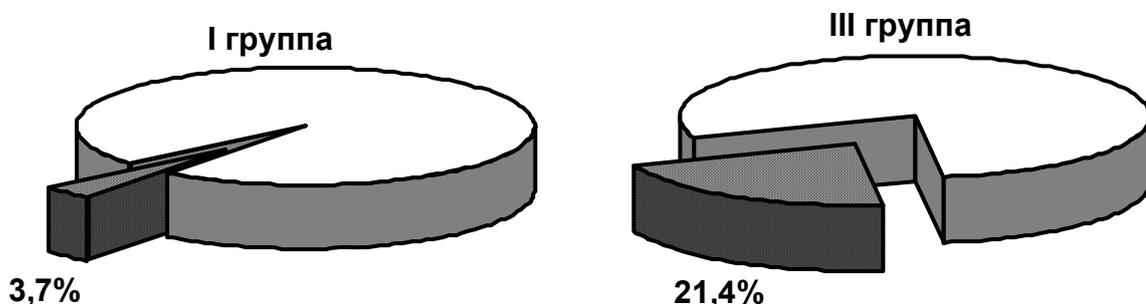


Рис. 6. Уровень летальности (%) у недоношенных младенцев с РДС в зависимости от пренатальной профилактики амброксолом.

Таким образом, выявленные клинические особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей, матери которых получили

антенатальную профилактику РДС амброксолом, свидетельствуют о высокой эффективности данного вида профилактики респираторного дистресс-синдрома, которая проявляется в снижении степени тяжести респираторного дистресс-синдрома в момент рождения (клинически и рентгенологически) и более благоприятном течении заболевания. При этом максимальная эффективность препарата проявляется при завершённом курсе дородовой профилактики. Незавершённый курс антенатальной профилактики РДС амброксолом также оказывает положительный эффект, хотя в отношении сокращения сроков ИВЛ, уменьшения степени кислородозависимости и становления энтерального питания его эффективность оказалась ниже завершённого курса. При этом незавершённый курс дородовой профилактики РДС амброксолом не оказал влияния на частоту развития осложнений и уровень летальности.

Для подтверждения эффективности амброксола в качестве средства для пренатальной профилактики РДС наряду с особенностями клинического течения раннего неонатального периода мы использовали такие критерии постнатальной метаболической адаптации как показатели кислотно-основного состояния крови и параметры углеводного гомеостаза.

Данные первого исследования КОС и средние значения уровня лактата, пирувата и коэффициента лактат/пируват в момент рождения не имели межгрупповых различий, что свидетельствует об одинаковой степени перенесенной интранатальной гипоксии, поэтому данный фактор не мог оказать влияния на метаболические особенности адаптации у младенцев обследованных групп в дальнейшем течении раннего неонатального периода.

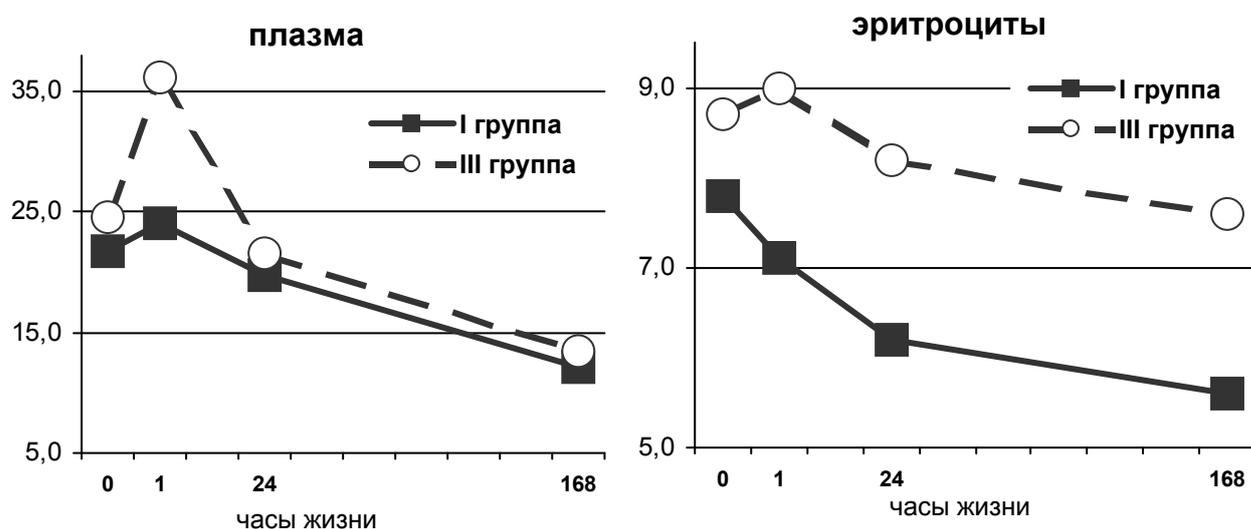


Рис. 7. Динамика уровня соотношения лактат/пируват в плазме и эритроцитах у недоношенных младенцев с РДС в течение раннего неонатального периода в зависимости от пренатальной профилактики амброксолом.

Однако уже через 1 час после родов у младенцев контрольной группы отмечен рост концентрации молочной кислоты и соотношения лактат/пируват, в

то время как у младенцев I группы эти показатели уменьшались или имели тенденцию к стабилизации (рис. 7). Достоверно более высокий уровень соотношения лактат/пируват у младенцев контрольной группы сохранялся в эритроцитах до конца раннего неонатального периода, что косвенно свидетельствует о более высоком уровне анаэробного метаболизма в данной группе пациентов. Таким образом, у младенцев, матери которых не получили дородовую профилактику РДС, в течение первого часа жизни возрастает уровень анаэробного метаболизма, который на протяжении всего раннего неонатального периода сохраняется в эритроцитах на более высоком уровне по сравнению с младенцами опытных групп. Это является метаболическим подтверждением наших данных о том, что респираторный дистресс-синдром у недоношенных младенцев на фоне пренатальной профилактики амброксолом имеет более благоприятное клиническое течение.

Мы не выявили межгрупповых различий уровня гликемии в течение всего периода наблюдения – рис. 8. Однако у половины недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом независимо от пренатальной профилактики РДС через час после рождения отмечалась выраженная гипогликемия (менее 2,2 ммоль/л), при этом практически у каждого третьего младенца уровень глюкозы был критическим (менее 1,5 ммоль/л), что диктовало необходимость проведения неотложных терапевтических мероприятий.

Показатели кислотно-основного состояния крови в момент рождения не имели различий у младенцев обследованных групп. Через 1 час после рождения отмечалась выраженная положительная динамика таких показателей КОС как pH, BE, pCO₂, SatO₂. В отличие от углеводного гомеостаза, через 1 час после рождения мы не выявили межгрупповых различий в параметрах КОС. Но уже к концу первых суток жизни уровень pH и BE был достоверно выше, а уровень pCO₂ достоверно ниже в опытной группе. В динамике раннего неонатального периода происходила дальнейшая нормализация показателей КОС у младенцев обследованных групп, и на 7-е сутки жизни межгрупповых различий выявлено не было.

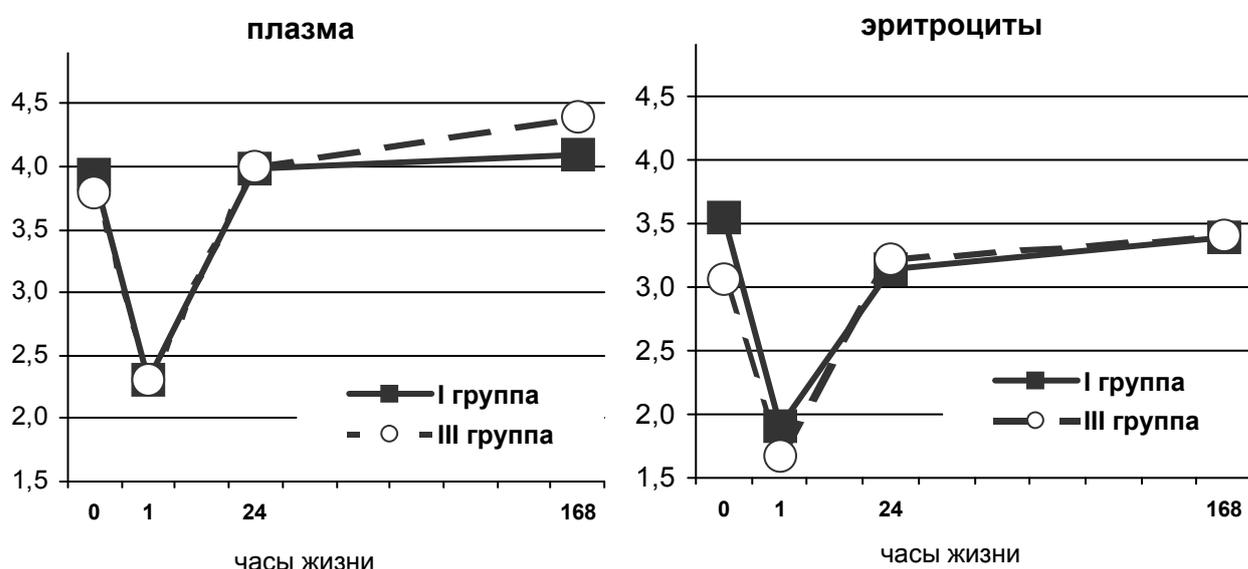


Рис. 8. Динамика уровня глюкозы (ммоль/л) в плазме и эритроцитах у недоношенных младенцев с РДС в течение раннего неонатального периода в зависимости от пренатальной профилактики амброксомом.

Таким образом, исследование кислотно-основного состояния крови также подтвердило эффективность пренатальной профилактики РДС, поскольку проводимые лечебные мероприятия (респираторная поддержка, инфузионная терапия) имели более выраженный положительный эффект (по данным кислотно-основного состояния крови) к концу первых суток жизни у недоношенных младенцев опытных групп. Кроме того, поддержание параметров КОС в физиологических пределах достигалось различной терапевтической “ценой”: у младенцев контрольной группы потребовалось использовать более “жесткие” режимы искусственной вентиляции легких, токсичные концентрации кислорода.

Одной из задач нашего исследования явилось изучение взаимосвязи кислотно-основного состояния крови и параметров углеводного гомеостаза у недоношенных младенцев с РДС в зависимости от степени ацидоза. Мы выявили обратную корреляционную зависимость между такими индикаторами гипоксии как уровень pO_2 , $SatO_2$ с одной стороны и концентрацией молочной кислоты и уровнем коэффициента лактат/пируват – с другой. Уровень pCO_2 и дефицита оснований находились в прямой корреляционной зависимости с этими же параметрами углеводного гомеостаза. При анализе всех проб без учета уровня pH сила корреляционных связей была средней и слабой силы (коэффициент корреляции “r” колебался в пределах $0,22 \div 0,42$), а корреляционные взаимодействия проявлялись преимущественно в плазме. С усугублением ацидоза (соответственно и гипоксии) возрастало количество и сила корреляционных связей. Так, при выраженном ацидозе (pH менее 7,15) была выявлена сильная корреляционная зависимость между параметрами КОС и углеводного обмена (коэффициент корреляции “r” равнялся $0,76 \div 1,0$). При этом корреляционная связь проявлялась как в плазме, так и в эритроцитах.

При уровне pH менее 7,15 отмечалась тенденция к гипергликемии, которая проявилась в более высоком удельном весе случаев наблюдения, когда уровень глюкозы превышал 5,5 ммоль/л (17,1% и 7,1% при выраженном и умеренном ацидозе соответственно, $P < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные корреляционные связи между параметрами КОС и углеводного гомеостаза у недоношенных младенцев с респираторным дистресс-синдромом свидетельствуют о том, что нарастание гипоксии, гиперкапнии и ацидоза сопровождаются ростом концентрации молочной кислоты и соотношения лактат/пируват, что позволяет рассматривать эти показатели углеводного гомеостаза в качестве объективного критерия степени тяжести

гипоксии в данной группе пациентов. В условиях умеренной гипоксии у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом отмечается тенденция к развитию гипогликемии, при усугублении же гипоксии и нарушении процессов утилизации глюкозы гипогликемия трансформируется в гипергликемию. При выраженном ацидозе параметры углеводного обмена изменяются как в плазме, так и в эритроцитах.

Пренатальная профилактика РДС амброксолом оказывает положительное влияние, как на клиническое течение заболевания, так и на метаболическую адаптацию недоношенных младенцев в течение раннего неонатального периода. При этом максимальная эффективность препарата проявляется при завершённом курсе дородовой профилактики. Мы полагаем, что первичным эффектом пренатальной профилактики РДС амброксолом является снижение степени тяжести заболевания, вызванное медикаментозным ускорением созревания легких плода. Остальные особенности клинического течения раннего неонатального периода, а также особенности постнатальной метаболической адаптации на фоне дородовой профилактики РДС являются следствием основного действия амброксола.

Таким образом, проведенные нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Установленная у недоношенных младенцев с РДС корреляционная зависимость между показателями кислотно-основного состояния крови с одной стороны и концентрацией молочной кислоты, коэффициентом лактат/пируват – с другой, позволяет использовать данные параметры углеводного гомеостаза в качестве дополнительного диагностического критерия для оценки гипоксического поражения организма и выбора объема терапевтических мероприятий в данной группе пациентов [6, 8, 10].
2. Наличие сильных корреляционных связей между показателями кислотно-основного состояния крови и соотношением лактат/пируват у пациентов с выраженным ацидозом (уровень рН менее 7,15) позволяет рассматривать коэффициент МК/ПВК как интегративный показатель, отражающий уровень гипоксии, ацидоза и гиперкарбии, и рекомендовать его для практического использования в неонатальной практике [8, 10].
3. Пренатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома амброксолом позволяет снизить степень тяжести заболевания, оптимизировать интенсивную терапию, минимизировать инвазивность лечения, что в конечном итоге приводит к снижению уровня осложнений и летальности в группе недоношенных детей. Незавершённый курс пренатальной профилактики РДС не обладает ожидаемой эффективностью и поэтому может использоваться лишь в исключительных случаях, когда дальнейшее пролонгирование беременности не представляется возможным [3, 4, 5, 7, 10].
4. Особенности метаболической адаптации недоношенных младенцев на фоне пренатальной профилактики РДС амброксолом характеризуются более

низким уровнем лактата, соотношения лактат/пируват и более быстрой нормализацией показателей КОС, что свидетельствует о более низком уровне анаэробного метаболизма в данной группе пациентов. Выявленное значительное снижение уровня глюкозы в течение первого часа жизни у недоношенных младенцев с РДС диктует целесообразность включения инфузии стартового раствора 7,5-10% глюкозы в комплекс неотложных терапевтических мероприятий в данной группе пациентов с обязательным мониторингом уровня гликемии [6, 10].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт профилактики и лечения синдрома дыхательных расстройств у новорожденных в родильном доме Минской области / С.Э. Качан, В.Л.Силява, Г.Л. Качан, М.В.Мамонтова // Актуальные вопросы медико-санитарной помощи населению: Сб. материалов науч.-практ. конф. мед. работников Мин. области.- Минск, 1998.– С.57-59.
2. Опыт применения препарата "Alveofact" в родильном доме Минской области / С.Э. Качан, Г.А. Шишко, М.В. Мамонтова, Г.Л. Качан // Новые технологии в современной медицине: Сб. науч. работ.- Минск: Белорус. центр науч. мед. информации, 1999г.- С. 199-203.
3. Качан Г.Л. Особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей с РДС, получивших пренатальную профилактику препаратом "Мукосольван" // Немедикаментозные методы лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Сб. науч.-практ. материалов, посвящ. 20-летию кафедры акушерства и гинекологии №2 БелМАПО.- Минск, 2000.- С.77-80.
4. Качан Г.Л. Влияние пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома препаратом "Мукосольван" на течение раннего неонатального периода у недоношенных детей // Теория и практика медицины: Рецен. науч.-практ. ежегодник - Минск, 2000. С.193-194.
5. Качан Г.Л., Качан С.Э. Особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей, получивших пренатальную профилактику РДС препаратом "Мукосольван" // Здоровье детей Беларуси: Сб. материалов 7 съезда педиатров Республики Беларусь - Минск, 1999.- С.93-94.
6. Качан Г.Л. Влияние пренатальной профилактики РДС на параметры углеводного обмена и кислотно-основного состояния у недоношенных детей // Молодые ученые – медицине XXI века: Сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов Гродн. гос. мед. ун-та.- Гродно, 2001.- С. 73-75.
7. Качан Г.Л. Клинические особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей на фоне пренатальной профилактики РДС // Молодые ученые – медицине XXI века: Сб. материалов междунар. науч.-

практ. конф. молодых ученых и студентов Гродн. гос. мед. ун-та.- Гродно, 2001.- С. 70-72.

8. Взаимосвязь параметров кислотно-основного состояния крови и углеводного обмена у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом / Г.А.Шишко, Г.Л.Качан, С.Э.Качан и др. // Медицинские новости.- 2001.- № 8. С. 79-81.
9. Качан Г.Л. Искусственная вентиляция легких у недоношенных детей на фоне пренатальной профилактики РДС // Медицинские новости 2001.- № 9. С. 62-65.
10. Качан Г.Л. Значение пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома амброксолом у недоношенных детей. // Актуальные проблемы реаниматологии и инфекционной патологии в акушерстве, гинекологии и педиатрии: Сб. трудов, посвященный 70-летию НИИ ОМД МЗ РБ.- Мн.: БГМУ, 2001.- С. 54-57.

РЭЗІЮМЕ**КАЧАН ГАЛІНА ЛЬВОЎНА****АСАБЛІВАСЦІ ЦЯЧЭННЯ РАННЯГА НЕАНАТАЛЬНАГА ПЕРЫЯДУ У НЕДАНОШАНЫХ ДЗЯЦЕЙ НА ФОНЕ ПРЭНАТАЛЬнай ПРАФІЛАКТЫКІ РЭСПІРАТОРНАГА ДЫСТРЭС-СІНДРОМУ.**

Ключавыя словы: амбраксол, неданошанныя нованароджаныя, кіслотна-асноўны стан крыві (КАС), лактат, малочная кіслата (МК), рэспіраторны дыстрэс-сіндром (РДС), піруват, піравінаградная кіслата (ПВК), прэнатальная прафілактыка РДС.

Аб'ект даследавання: неданошанныя дзеці з рэспіраторным дыстрэс-сіндромам у тэрміне гестацыі 27-36 нядзель.

Мэта работы: вывучэнне эфектыўнасці прэнатальнай прафілактыкі рэспіраторнага дыстрэс-сіндрому амбраксалам, правядзенне параўнаўчага аналізу эфектыўнасці як завершанага, так і незавершанага курса антэнатальнай прафілактыкі РДС дадзеным прэпаратам.

Метады даследавання: клінічныя, біяхімічныя.

Атрыманыя рэзультаты: устаноўлена, што прэнатальная прафілактыка РДС амбраксалам паніжае ступень цяжкасці захворвання на момант нараджэння, садзейнічае аптымізацыі інтэнсіўнай тэрапіі, змяншае частату ускладненняў, паніжае ўзровень лятальнасці ў групе неданошаных дзяцей. Незавершаны курс прэнатальнай прафілактыкі РДС амбраксалам не гарантуе чакаемай эфектыўнасці, асабліва ў адносінах паніжэння частаты ўскладненняў і ўзрыўню лятальнасці. Устаноўленая ў неданошаных дзіцянят з РДС карэляцыйная залежнасць паміж паказчыкамі КАС і суадносінамі лактат/піруват дазваляе разглядаць каэфіцыент МК/ПВК у якасці інтэгратыўнага паказчыка, адлюстроўваючага ўзровень гіпаксіі, ацыдозу і гіперкарбіі ў неданошаных дзяцей з РДС, асабліва ва ўмовах выражанага ацыдозу.

Галіна прымянення: неанаталогія, акушэрства, педыятрыя.

РЕЗЮМЕ**КАЧАН ГАЛИНА ЛЬВОВНА****ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА.**

Ключевые слова: амброксол, недоношенные новорожденные, кислотно-основное состояние крови (КОС), лактат, молочная кислота (МК), респираторный дистресс-синдром (РДС), пируват, пировиноградная кислота (ПВК), пренатальная профилактика РДС.

Объект исследования: недоношенные дети с респираторным дистресс-синдромом в сроке гестации 27-36 недель.

Цель работы: изучение эффективности пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома амброксолом, проведение сравнительного анализа эффективности как завершеного, так и незавершеного курса антенатальной профилактики РДС данным препаратом.

Методы исследования: клинические, биохимические.

Полученные результаты: установлено, что пренатальная профилактика РДС амброксолом снижает степень тяжести заболевания в момент рождения, способствует оптимизации интенсивной терапии, уменьшает частоту осложнений, снижает уровень летальности в группе недоношенных детей. Незавершенный курс пренатальной профилактики РДС амброксолом не гарантирует ожидаемой эффективности, особенно в отношении снижения частоты осложнений и уровня летальности. Установленная у недоношенных младенцев с РДС корреляционная зависимость между показателями КОС и соотношением лактат/пируват позволяет рассматривать коэффициент МК/ПВК как интегративный показатель, отражающий уровень гипоксии, ацидоза и гиперкарбии у недоношенных детей с РДС, особенно в условиях выраженного ацидоза.

Область применения: неонатология, акушерство, педиатрия.

ABSTRACTS**KACHAN GALINA LVOVNA****TRAITS OF THE EARLY NEONATAL PERIOD IN PRETERM NEWBORNS ON THE BACKGROUND OF PRENATAL PROPHYLAXIS OF RESPIRATORY DISTRESS-SYNDROME.**

Key words: ambroxol, preterm newborns, acid-base balance (ABB), lactate, milk acid (MA), respiratory distress-syndrome (RDS), pyruvate, piruvic acid (PA), prenatal prophylaxis of RDS.

Object: preterm infants with respiratory distress-syndrome 27-36 weeks of gestation.

Objective: studying of effectiveness of prenatal prophylaxis of respiratory distress-syndrome with ambroxol, comparative analysis of effectiveness both complete and uncompleted course of prenatal prophylaxis of respiratory distress-syndrome with the said medicine.

Methods: clinical, biochemical.

Results: it was established that prenatal prophylaxis of RDS with ambroxol lowers the severity of disease at the moment of birth, promotes the optimization of intensive therapy, decreases the rate of complications, decreases the lethality in the group of preterm infants. Uncompleted course of prenatal prophylaxis of RDS with ambroxol does not warrant the expected effectiveness, especially in relation to decrease in the rate of complications and lethality. In preterm infants with RDS established correlation between ABB-indices and lactate/pyruvate ratio allows to regard the coefficient MA/PA as integrative index reflecting the degree of hypoxia, acidosis and hypercarbia in preterm infants with RDS, especially under pronounced acidosis.

The field of utilization: neonatology, obstetrics, pediatrics.