

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

ЧЕРНИЙ Олена Федорівна

УДК: 618-053.31-001.83-085.35:612.017.2

ОСОБЛИВОСТІ РАННЬОЇ АДАПТАЦІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ З
ПРОЯВАМИ ГІПОКСІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІПІНУ

14.00.09 - педіатрія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття вченого ступеня
кандидата медичних наук

Київ - 1995

Дисертація в рукописом.

Робота виконана в Українському державному медичному університеті.

Наукові керівники:

член-кореспондент АМН і НАН України, заслужений діяч науки України, доктор медичних наук, професор Сидельников Віктор Михайлович
доктор медичних наук, професор Середенко Михайло Михайлович

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Чернишова Людмила Іванівна
доктор медичних наук, професор Ткаченко Світлана Кузьмівна

Провідна організація: Український науково-дослідний інститут педіатрії, акушерства та гінекології

Захист відбудеться " " _____ 1995 р. в ____ годин ____ хвилин на засіданні спеціалізованої ради Д.088.13.08 Українського державного медичного університету ім. акад. О.О. Богомольця (Київ-4, вул. Терещенківська, 23, аудиторія кафедри пропедевтичної педіатрії).

Відгуки на автореферат надіслати за адресою: 252004, м.Київ-4, вул. Терещенківська, 23, кафедра пропедевтичної педіатрії.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Українського державного медичного університету (Київ-57, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий " " _____ 1995 р.

Вчений секретар
спеціалізованої ради, доктор
медичних наук, професор

В.Г.МАЙДАННИК

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Протягом останніх років спостерігається значне зростання рівня патології, яка має перинатальне походження (Р.К.Игнат'єва и соавт., 1990; Л.А.Мачинокая, 1990). Різноманітні ускладнення вагітності та пологів завжди призводять до порушення кисневого режиму організму плоду або асфіксії (Г.М.Савельєва, 1981; Н.П.Шабалов и соавт., 1990).

Перинатальна асфіксія є причиною важких респіраторних і метаболічних порушень у дітей в ранньому неонатальному періоді (Ю.В.Х.Виктор, 1989; В.Г.Мигаль, В.М.Сидельников, 1994) та суттєво впливає на структуру перинатальної захворюваності і смертності.

Перинатальна гіпоксія займає перше місце у структурі загальної захворюваності новонароджених дітей та у структурі перинатальної летальності. Друге місце займає синдром дихальних розладів (СДР) та масивні аспірації (А.Г.Талалаєв, Г.А.Самсогіна, 1992). Р.Н.Шмурун, В.Б.Маркевич (1987), Г.М.Савельєва и соавт. (1989) відзначають, що СДР є ведучим серед причин постнатальної смертності як серед доношених, так і серед недоношених дітей.

Відомо, що перинатальна патологія певною мірою визначає характер подальшого стану здоров'я. Перенесена у ранньому неонатальному періоді дихальна недостатність негативно впливає на подальший розвиток і здоров'я дітей, у першу чергу в зв'язку з ураженням центральної нервової системи (ЦНС), органів дихання та глибокими обмінними порушеннями (К.А.Сотникова и соавт., 1989; Н.А.Велоусова, 1984; С.А.Мокія, 1993).

Висока перинатальна захворюваність та смертність, які асоційовані з гіпоксичним синдромом, визначають актуальність пошуку

нових підходів до терапії новонароджених із цієї патологіїю.

Групою українських вчених Інституту Біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України, Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Українського НДІ фізіатрії та пульмонології ім. Ф.Г.Яновського і Українського НДІ фармакології та токсикології був створений препарат "Ліпін", який має широкий спектр антигіпоксичної та антиоксидантної дії, коригує функцію зовнішнього дихання, газовий обмін, тканинний метаболізм (М.М.Середенко і соавт., 1987; А.В.Стефанов і соавт., 1990).

Згідно з рішенням Фармакологічного комітету МОЗ України (протокол N 4 засідання від 25.06.1992 р.) на кафедрі педіатрії N 2 Українського державного медичного університету ім. акад. О.О.Богомольця проводилися клінічні випробування ліпіну у новонароджених.

Вищесказане визначило мету та завдання дослідження.

Метою роботи було вивчення клінічних, функціональних та метаболічних особливостей стану новонароджених із проявами гіпоксії, удосконалення комплексної терапії, яка направлена на підвищення адаптаційних можливостей організму новонароджених дітей у періоді постнатальної адаптації.

Для досягнення мети вирішувалися наступні завдання:

1. Вивчити особливості клінічної адаптації, функції зовнішнього дихання, показників центральної гемодинаміки та кислотно-основного стану (КОС) у новонароджених з проявами гіпоксії в залежності від гестаційного віку та характеру патології.
3. Розробити методику застосування ліпіну у новонароджених у ранньому неонатальному періоді в залежності від основної причини гіпоксичного синдрому та гестаційного віку дітей.
2. Визначити критерії ефективності дії ліпіну на показники

клінічної адаптації, стан зовнішнього дихання, центральної гемодинаміки та КОС у новонароджених з проявами гіпоксії в залежності від гестаційного віку та характеру гіпоксичного синдрому.

Теоретична цінність роботи. В результаті проведених досліджень встановлено, що характер перебігу постнатальної адаптації за даними функціональних досліджень залежить від наявності або відсутності перинатальної легеневої патології, та майже не залежить від ступені доношеності дітей. При гіпоксичному синдромі, який зумовлений патологією легенів, зниження ефективності та економічності дихання, напруження діяльності серцево-судинної системи та метаболічних процесів виражені більше ніж у дітей, котрі перенесли асфіксію, як серед доношених, так і серед недоношених новонароджених.

Наукова новизна роботи. Із врахуванням отриманих даних вперше у клінічній практиці обгрунтована можливість і доцільність застосування у неонатології нового вітчизняного препарату ліпін, який має антигіпоксичну дію. Доведений позитивний вплив ліпіну на функцію зовнішнього дихання, показники гемодинаміки, кислотно-основного стану та прояви клінічної адаптації новонароджених із гіпоксичним синдромом, особливо при наявності проявів легеневої патології.

Практичне значення роботи. Пропонується використання ліпіну у комплексній терапії гіпоксичних станів новонароджених у ранньому неонатальному періоді, враховуючи позитивний вплив препарату на загальний клінічний стан, функцію зовнішнього дихання та метаболічні процеси у цих дітей. Розроблена схема застосування ліпіну (доза, кратність введення, тривалість курсу терапії, критерії відміни) для кожної з визначених груп хворих.

Положення, які виносяться на захист:

1. Зміни показників зовнішнього дихання, гемодинаміки та метаболічної адаптації новонароджених у ранньому неонатальному періоді залежать від характеру гіпоксичного синдрому та гестаційного віку дітей.

2. Включення ліпіну до складу комплексної терапії підвищує адаптаційні можливості новонароджених із проявами гіпоксії шляхом покращення зовнішнього дихання, газообміну та кислотно-основного гомеостазу.

3. Кратність застосування та дозування ліпіну, а також тривалість курсу лікування визначаються в залежності від термінів гестації новонароджених та причини гіпоксичного синдрому.

4. Найбільш виражений ефект при застосуванні ліпіну виявлений у новонароджених з гіпоксичним синдромом на фоні перинатальної патології органів дихання.

Впровадження у практику охорони здоров'я. Положення, розроблені у дисертації, впроваджені у практику відділень новонароджених пологових будинків N 1, лікарень N 1 та N 2 м. Києва, відділення патології новонароджених ДКЛ N 2 м. Києва. За матеріалами роботи виданий інформаційний лист "Применение липина в комплексной терапии новорожденных с проявлениями гипоксии". Результати досліджень стали підставою для розширення сфери застосування ліпіну із використанням його у неонатології (протокол N 3 засідання фармакологічного комітету МОЗ України від 31.03.1994 р.).

Апробація роботи. Основні положення дисертації висвітлені на III міжнародному симпозіумі "Системно-антисистемная регуляция в живой и неживой природе" (Київ, 1993); засіданні фармакологічного комітету МОЗ України (1994); 1-й Міжнародній кон-

ференції "Гипоксия в медицине" (Москва, 1994), робочому семінарі з актуальних питань неонатології (Київ, 1994).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць, виданий інформаційний лист.

Структура та об'єм дисертації. Дисертаційна робота викладена на 136 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 25 таблицями та 24 малюнками. Складається із вступу, огляду літератури, характеристики матеріалу та методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, який включає 154 найменування вітчизняних та 59 іноземних джерел.

Декларація конкретного особистого внеску у розробку наукових результатів, що виносяться на захист. Автором особисто проводилися клінічні спостереження та обстеження новонароджених дітей, аналіз, статистична обробка та узагальнення отриманих результатів. На основі одержаних даних сформульовані висновки роботи та розроблені практичні рекомендації.

Об'єкт та методи досліджень. Клінічні спостереження, лабораторні та функціональні дослідження проведені у 120 новонароджених у ранньому неонатальному періоді, з них 62 народилися доношеними, 58 - недоношеними.

У залежності від стану після народження та характеру проведеної терапії діти були поділені на 3 групи. 40 новонароджених, які народилися без ознак асфіксії та не мали проявів гіпоксичного синдрому, склали контрольну групу. Серед 90 новонароджених, які мали ознаки гіпоксичного стану, 40 отримували традиційну комплексну терапію (група порівняння), 50 дітей на фоні аналогічної терапії отримували інгаляції з ліпіном (ос-

новна група). У кожній з визначених груп були виділені підгрупи доношених та недоношених новонароджених, а серед дітей з гіпоксичним синдромом були також виділені підгрупи новонароджених: а) які перенесли асфікцію; б) які мали СДР на фоні патології органів дихання.

Клінічні спостереження за новонародженими проводили з врахуванням загального стану, неврологічного статусу, наявності або ступені вираженості перехідних станів. Стан дітей при народженні оцінювали за шкалою Апгар. Ступінь дихальної недостатності у доношених новонароджених за шкалою Downes, у недоношених - за шкалою Silverman. Ступінь порушення мозкового кровообігу (ПМК) діагностували згідно з класифікацією Ю.А. Якунина, Э.И. Ямпольской (1979).

У новонароджених вивчали функцію зовнішнього дихання та газообміну, показники центральної гемодинаміки та показники метаболічної адаптації.

Функцію зовнішнього дихання та легеневого газообміну вивчали за допомогою мас-спектрометра МХ 6203 (Україна) безмасковим методом. За усередненими кривими мас-спектрограм визначали такі показники зовнішнього дихання: f - частота дихання; FAO_2 та $FACO_2$ - концентрація відповідних газів у альвеолярному повітрі; FEO_2 та $FECO_2$ - концентрація відповідних газів у повітрі, яке видихується; FA/FE - співвідношення респіраторних газів у альвеолярному повітрі та на видосі; RQ - дихальний коефіцієнт; PAO_2 - парціальний тиск O_2 у альвеолярному повітрі. Вивчені показники легеневого газообміну є основними в оцінці ефективності головної функції легенів - артеріалізації крові (Л.Л.Шик, 1973). Розрахунок показників проводили за формулами, наведеними В.К.Ярославским, Л.М.Финкелем (1982), И.-

С.Бреславом (1984), В.П.Пожаровым (1992).

Частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний, діастолічний та середній динамічний артеріальний тиск (АТ), як показники, які відображують стан центральної гемодинаміки, визначали електронним сфігмоманометром для новонароджених (Японія).

Показники газового складу та рН артеріалізованої капілярної крові визначали у дітей з проявами гіпоксії за допомогою біологічного мікроаналізатору типу SP-215 фірми "Radelkis" (Угорщина). Розрахунок показників КОС проводили з використанням номограм Siggard-Andersen.

Дослідження зовнішнього дихання та гемодинаміки проводили у 1, 3 та 5-7 доби життя новонароджених, дослідження КОС - у 1 та 5 доби життя. Для вивчення безпосереднього впливу ліпіну на стан новонароджених із проявами гіпоксії нами проведені функціональні дослідження у динаміці до інгаляції та через 1 годину після її проведення. За 1 годину до проведення інгаляції та у проміжку між даними дослідженнями інші медикаментозні препарати не застосовувалися. Всі діти обстежувалися під час фізіологічного сну у проміжку між годуваннями.

Для проведення лікування із застосуванням ліпіну використовували ультразвукові інгалятори типу TUR USI (НДР) та Thomex L2 (Польща). Оптимальні режими роботи інгалятора та тривалість інгаляцій, дозування, кратність застосування ліпіну та тривалість курсу терапії були відпрацьовані для кожної підгрупи хворих та оформлені у практичних рекомендаціях.

Цифрові дані клініко-лабораторних та інструментальних досліджень оброблені із застосуванням методів варіаційної статистики з врахуванням критеріїв достовірності Ст'юдента-Фішера. Обробка даних проведена за допомогою персонального комп'ютеру

типу PC/AT - 286 (Південна Корея).

Результати досліджень та їх обговорення.

На основі проведених досліджень охарактеризовані особливості клінічних проявів адаптації, функції зовнішнього дихання, газообміну, показників гемодинаміки і показників кислотноосновного стану новонароджених з гіпоксичним синдромом в залежності від гестаційного віку і характеру патології при застосуванні ліпіну і на фоні традиційної терапії.

Аналізуючи показники клінічної адаптації доношених новонароджених, які перенесли асфіксію, слід відзначити, що на фоні застосування ліпіну у дітей з даною патологією відзначалася більш швидка стабілізація стану, ніж у новонароджених, які отримували загальноприйнятту терапію, що дозволило скоротити терміни оксигенотерапії (в основній групі - $2,5 \pm 0,2$ діб, в групі порівняння - $3,4 \pm 0,3$; $p < 0,05$) та лікування в умовах кувезу.

Фізіологічне зменшення маси тіла було приблизно однаковим в основній групі та групі порівняння і суттєво не відрізнялося від такого у здорових дітей. Проте у новонароджених, які перенесли асфіксію, пізніше, ніж у здорових дітей починалося відновлення втраченої маси ($4,8 \pm 0,3$ доби проти $3,4 \pm 0,2$ діб; $p < 0,002$). При застосуванні ліпіну в комплексному лікуванні новонароджених, які перенесли асфіксію, термін максимального зменшення маси тіла нормалізувався і становив $3,5 \pm 0,4$ доби. Такі особливості свідчать про нормалізуючий вплив препарату на метаболічні процеси у доношених новонароджених, які перенесли асфіксію.

У новонароджених, які лікувалися із застосуванням ліпіну, раніше, ніж у дітей, які отримували традиційну терапію, зменшувалися та ліквідувалися прояви ПМК, покращувався загальний

стан, що дозволило 92,3% новонароджених цієї групи виписати у задовільному стані на $8,2 \pm 0,4$ добу. Разом з тим у групі порівняння виписано тільки 54,5% дітей на $9,5 \pm 0,8$ добу. Інші вимагали лікування в умовах відділення патології новонароджених.

Відомо, що фосфатидилхолінові ліпосоми мають певні закономірності розподілу в організмі. При цьому в ЦНС визначаються лише їх сліди (А.В. Стефанов, 1987). Тому відмічений ефект застосування ліпіну, очевидно, пов'язаний з його нормалізуючою дією на процеси тканинного дихання і метаболізм в організмі в цілому.

Аналіз результатів обстеження доношених новонароджених, які перенесли асфіксію, показав, що в 1 добу життя у них відмічались гіпоксемія та гіперкапнія. Виявлені також ацидотичні порушення метаболічного характеру. Це, очевидно, сприяло активації симпатико-адреналової системи (Г.М. Савельєва, 1981), що вумовило збільшення частоти серцевих скорочень та підвищення діастолічного АТ (таблиця 1). (У цій та наступних таблицях наведені найбільш інформативні показники для кожної з груп.)

Як видно з таблиці, у даного контингенту хворих відмічені виражені порушення вентиляційно-перфузійних відношень. Це проявилось підвищенням вмісту кисню в альвеолярному та повітрі, яке видихується, і його парціального тиску в альвеолярному повітрі та зниженням вмісту CO_2 в альвеолярному повітрі, що сприяло компенсаторному підвищенню частоти дихання.

У динаміці всі показники зовнішнього дихання, які вивчалися, у групі порівняння покращувалися. Однак, навіть при відсутності клінічних проявів дихальної недостатності, наприкінці раннього неонатального періоду отримані результати вказують на збереження порушення вентиляційно-перфузійних відно-

Таблиця 1. Деякі показники функціональних досліджень у доношених новонароджених, які перенесли асфіксію.

Показник	Доба життя	Г Р У П А		
		контрольна	порівняння	основна
f (1/хв.)	1	39,2±2,1	66,7±3,0 *	71,2±2,3 *
	3	42,2±1,2	59,5±2,6 *	44,9±2,9
	5-7	38,7±1,4	42,9±1,9	37,7±1,5
FAO ₂ (об.%)	1	15,2±0,3	16,7±0,2 *	16,6±0,3 *
	3	15,2±0,3	16,2±0,2 *	15,1±0,3
	5-7	14,5±0,2	15,7±0,3 *	15,0±0,2
FACO ₂ (об.%)	1	4,3±0,2	3,3±0,2 *	3,5±0,2 *
	3	4,1±0,2	3,7±0,2	4,3±0,2
	5-7	4,5±0,2	4,6±0,2	4,5±0,2
FEO ₂ (об.%)	1	17,8±0,2	18,7±0,2 *	18,8±0,2 *
	3	17,9±0,2	18,4±0,2	18,0±0,2
	5-7	17,2±0,3	17,9±0,2	17,4±0,2
PAO ₂ (мм рт.ст.)	1	107,6±2,3	119,6±2,1*	118,9±2,3*
	3	107,4±2,3	113,6±1,9*	106,1±2,3
	5-7	103,9±2,0	110,3±2,2*	105,3±2,0
ЧСС (1/хв.)	1	120,3±3,6	142,4±3,1*	144,3±3,7*
	3	128,1±2,8	137,0±3,1*	129,3±2,0
	5-7	125,0±3,2	130,7±2,6	127,8±3,8
AT діаст. (мм рт.ст.)	1	43,3±1,5	48,6±1,6 *	49,4±1,7 *
	3	45,7±1,4	50,3±1,5 *	45,9±1,6
	5-7	47,6±1,2	51,1±1,6	48,9±1,7

* - p<0,05 при порівнянні з контрольною групою.

шень, яке проявилось підвищенням FAO₂ і PAO₂. Проте нормалізація концентрацій альвеолярного та CO₂ на видосі, а також його напруження в крові свідчить про покращення метаболічних процесів та про можливість компенсації респіраторного компоненту ацидозу (Т.Д.Кузнецова, Н.В.Бааарова, 1978). Клінічне покращення стану новонароджених, які перенесли асфіксію, супроводжувалося поступовою нормалізацією показників центральної гемодинаміки. Однак збереження компенсованого ацидозу (pH 7,35±0,01 при нормі 7,40±0,01 од. (p<0,02); BE - -5,2±0,3 при нормі -3,4±0,6 ммоль/л (p<0,02)) у силу порушення вентиляційно-перфузійних відношень перешкоджало нормалізації мозкового кровообігу, що клінічно проявилось стійкістю патологічної неврологічної симптоматики у частини дітей.

Результати обстеження доношених новонароджених, які перенесли асфіксію, в основній групі свідчать про виражену нормалізуючу дію ліпіну як на функцію зовнішнього дихання, так і на метаболічні процеси. У дітей, які отримували ліпін, відмічена більш швидка та повна нормалізація вентиляційно-перфузійних відношень. Вже на 3 добу життя всі показники газообміну, які вивчалися, у них стійко нормалізувалися. Крім того, під впливом препарату поряд зі зниженням ЧД відбувалася перебудова дихання на користь підвищення його ефективності (показник FA/FE), що, напевно, необхідно для компенсації гіпоксемії та гіпоксії.

На фоні застосування ліпіну на 5 добу життя газовий склад та КОС крові нормалізувалися. Це сприяло ліквідації гемодинамічних порушень, що, в свою чергу, позначилося на клінічному стані цих дітей.

Перед доношених новонароджених з СДР в основній групі бу-

ли діти з більш важким станом, ніж у групі порівняння, оскільки в цій групі більше дітей перенесли хронічну внутрішньоутробну гіпоксію та народилися з проявами внутрішньоутробної гіпотрофії. Це зумовило більш низьку масу ($2893,5 \pm 171,2$ проти $3507,1 \pm 197,4$ г; $p < 0,05$) та масо-ростовий коефіцієнт ($58,1 \pm 2,7$ проти $66,8 \pm 2,2$ г/см; $p < 0,05$) у дітей основної групи по відношенню до групи порівняння при однаковому гестаційному віці. В основній групі меконіальна аспірація відмічена у 55,6% дітей, а у групі порівняння - у 42,9%, вроджена пневмонія відповідно у 22,2% та 14,3%. Однак, достовірної різниці у показниках клінічної адаптації наприкінці раннього неонатального періоду у дітей обох груп не відмічено, тобто діти, які отримували терапію із застосуванням ліпіну, швидше виходили із важкого стану.

Результати функціональних та лабораторних досліджень у доношених новонароджених з СДР, який зумовлений патологією легенів, виявили, що у цих дітей відмічалися більші зміни параметрів КОС, ніж у новонароджених, які перенесли асфіксію.

Згідно з даними В.П.Пожарова (1992), ступінь змін газового складу та КОС крові при гіпоксії корелює з характером перебудови режиму зовнішнього дихання. Нами відмічена більша частота дихання у дітей з СДР (в основній групі - $78,6 \pm 3,8$ /хв., в групі порівняння - $81,6 \pm 4,1$ /хв.) у порівнянні з новонародженими, які перенесли асфіксію ($p < 0,05$). За даними Л.И.Никудиной (1981) та Е.В.Роговой (1983), підвищення ЧД свідчить про значне зниження його економічності. У порівнянні із здоровими дітьми у новонароджених з перинатальною легеневою патологією були достовірно змінені PAO_2 , PEO_2 , PAO_2 , $PACO_2$. А у дітей основної групи по відношенню до групи порівняння була нижче $PACO_2$ ($2,5 \pm 0,2$ проти $3,1 \pm 0,1$ об.%; $p < 0,05$), що вказує на більшу

нерівномірність вентиляційно-перфузійних відношень у цій групі, ніж у групі порівняння. Це може бути пов'язано із нерівномірністю вентиляції окремих ділянок легенів та зменшенням площі дифузії (В.А.Вереговський, 1984). Підвищення ЧСС в умовах гіпоксії сприяє прискоренню легеневого кровообігу та покращенню артеріалізації крові (Л.Л.Шик, 1973), однак, виявлена гіпоксемія свідчить про недостатність компенсаторних механізмів.

Проведені дослідження показали, що при застосуванні традиційної терапії наприкінці раннього неонатального періоду у доношених новонароджених з СДР всі показники КОС відрізнялися від норми. Стійке зниження концентрації CO_2 в альвеолярному повітрі ($4,0 \pm 0,1$ при нормі $4,5 \pm 0,2$ об.%; $p < 0,05$) вказує на зміни метаболічних процесів, котрі йдуть шляхом утворення недоокислених продуктів обміну, обумовлюючи низьке рН і ВЕ. Відмінність від норми інших показників газообміну наприкінці постнатального періоду також свідчить про стійкість порушення вентиляційно-перфузійних відношень у легенях, а тенденція до гіпоксемії - про зниження їх дифузійної здатності. Відсутність компенсації метаболічних зрушень, порушення зовнішнього дихання і зміни показників гемодинаміки (стійка тахікардія з ЧСС $139,1 \pm 2,4$ /хв. при нормі $125,0 \pm 3,2$ /хв. ($p < 0,01$) та зниження середнього динамічного АТ до $54,7 \pm 1,1$ при нормі $58,7 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,02$)) може свідчити про те, що асфіксія у поєднанні із постнатальною гіпоксією, зумовленою патологією легенів, сприяє виснаженню компенсаторних механізмів (Г.М.Савельєва, 1981).

В той же час у доношених новонароджених з СДР, які отримували ліпіні, нормалізація показників КОС відбувалася швидше. На 5 добу життя показники ВЕ та pCO_2 не відрізнялися від нор-

ми. У цьому ж віці, на відміну від дітей групи порівняння, у новонароджених основної групи нормалізувалися показники гемодинаміки та була вищою ефективність дихання (FA/FE в основній групі $59,8 \pm 2,3$ %, в групі порівняння - $52,1 \pm 2,4$ %; $p < 0,05$). Виявлені розбіжності функціональної та метаболічної адаптації дітей в обох групах пов'язані з коригуючим впливом ліпіну на усі ведучі механізми розвитку тканинної гіпоксії та супутній порушення зовнішнього дихання і газообміну (В.П.Пожаров, 1992). У цій підгрупі важливим аспектом впливу ліпіну є відновлення морфологічної та функціональної цілісності аерогематичного бар'єру (М.М.Середенко и соавт., 1988).

Аналіз показників клінічної адаптації недоношених новонароджених, які перенесли асфіксію у групі порівняння, показав, що у них була більшою втрата маси, ніж в умовно здорових недоношених (відповідно $10,1 \pm 1,2$ % і $5,1 \pm 1,1$ %; $p < 0,01$). Перенесена асфіксія у даній підгрупі сприяла зростанню частоти кон'югаційної жовтяниці ($55,6$ % при $10,8$ % у контрольній групі). На думку Г.З.Дымент и соавт. (1987), такі особливості клінічної адаптації можуть бути обумовлені катаболічною спрямованістю обмінних процесів у дітей, які перенесли гіпоксію.

У недоношених новонароджених, які перенесли асфіксію та отримували терапію з ліпіном, фізіологічна втрата маси не відрізнялася від норми і складала $5,8 \pm 1,2$ %. Також у цій групі був коротшим термін максимального зменшення маси тіла, ніж у групі порівняння ($3,5 \pm 0,3$ діб проти $4,8 \pm 0,4$ діб; $p < 0,02$). У меншого числа дітей основної групи (40%) відмічені прояви кон'югаційної жовтяниці. Подібні особливості адаптації можуть бути зумовлені нормалізуючою дією ліпіну на обмінні процеси.

Терапія з ліпіном приводила до більш швидкої позитивної ди-

наміки клінічного стану дітей, що дозволило скоротити курс оксигенотерапії та термін перебування у кувеаі до $3,6 \pm 0,3$ діб, у групі порівняння цей показник складав $4,7 \pm 0,3$ діб ($p < 0,05$). Більше дітей, які лікувалися ліпіном, виписано у задовільному стані (40% у основній групі і 22,2% у групі порівняння).

Результати функціональних та лабораторних досліджень свідчать про те, що у недоношених новонароджених, які перенесли асфіксію, на 1 добу життя, мали місце значні порушення метаболізму, вентиляційно-перфузійних відношень у легенях та стану гемодинаміки.

Так, відмічено відхилення від норми показників PAO₂ та FACO₂. При цьому значно перевищувала норму частота дихання ($65,0 \pm 3,1$ в основній групі та $60,8 \pm 2,4$ у групі порівняння при нормі $41,7 \pm 1,2$ /хв.; $p < 0,001$) та ЧСС ($141,3 \pm 2,5$ в основній групі і $142,6 \pm 2,8$ у групі порівняння при нормі $133,1 \pm 2,3$ /хв.; $p < 0,05$). Також спостерігалася гіпоксемія та прояви метаболічного ацидозу.

У дітей, які отримували традиційну терапію, показники зовнішнього дихання та ЧСС нормалізувалися на 5-7 доби життя.

При застосуванні ліпіну у недоношених новонароджених, які перенесли асфіксію вже з 3 доби показники газообміну не відрізнялися від таких в умовно здорових недоношених. При цьому суттєво підвищувалася ефективність газообміну. На 3 добу відношення FA/FE у групі дітей, які отримували ліпін, було $58,8 \pm 2,0$ %, у групі порівняння - $52,6 \pm 1,9$ %, на 5 добу відповідно $60,9 \pm 1,9$ % та $55,2 \pm 1,7$ % ($p < 0,05$). Частота дихання та показники гемодинаміки у дітей основної групи з 3 доби життя також не відрізнялися від норми.

На фоні застосування ліпіну наприкінці раннього неонаталь-

ного періоду показники газового складу та КОС крові нормалізувалися. При цьому по відношенню до групи порівняння було достовірно вище рН, значення АВ, ВВ, СВ, а дефіцит лугів ВЕ та тот.СО₂ були меншими.

Таким чином, застосування ліпіну сприяло оптимізації постнатальної адаптації недоношених новонароджених, які перенесли асфіксію, та адекватності компенсаторних реакцій організму.

Оцінюючи результати лікування недоношених новонароджених з СДР на фоні загальноприйнятої терапії та із застосуванням ліпіну, слід відмітити, що при близьких значеннях вихідної оцінки по шкалі Silverman (6,4±0,3 в основній групі та 6,1±0,4 у групі порівняння) на 3 добу життя прояви дихальної недостатності були меншими в основній групі (3,1±0,2), ніж у групі порівняння (4,3±0,3; p<0,05).

Серед дітей, які лікувалися із застосуванням ліпіну, було виписано додому 16,7%, а у групі порівняння - 7,7%. У групі порівняння був вищий відсоток летальних випадків (23,1% проти 16,7% у основній групі). Серед дітей, які були переведені на II етап виходжування, у важкому стані в основній групі було 38,9%, у групі порівняння - 46,2%. Серед дітей, які отримували традиційну терапію, кон'югаційна жовтяниця відмічалася у 61% випадків, а на фоні застосування ліпіну - у 50% випадків.

Функціональні та лабораторні дослідження у недоношених новонароджених із СДР виявили більш глибокі зміни у стані зовнішнього дихання, гемодинаміки та метаболізму, ніж у дітей, які перенесли асфіксію. Це пов'язано з тим, що перинатальна патологія органів дихання виникає на фоні важкої внутрішньоутробної та інтранатальної гіпоксії.

Результати дослідження зовнішнього дихання свідчать про

Таблиця 2. Деякі показники функціональних досліджень у недоношених новонароджених з СДР.

Показник	Доба життя	Г Р У П А		
		контрольна	порівняння	основна
f (1/хв.)	1	41,7±1,2	73,4±3,7 *	78,9±3,8 *
	5-7	39,5±1,2	49,7±1,9 *	42,8±1,7
FAO ₂	1	15,8±0,2	17,7±0,2 *	17,6±0,2 *
(об.%)	5-7	14,7±0,2	15,9±0,3 *	15,1±0,2
FACO ₂	1	4,3±0,2	2,6±0,1 *	2,6±0,2 *
(об.%)	5-7	4,4±0,3	3,5±0,2 *	4,0±0,2
FEO ₂	1	18,1±0,2	19,3±0,2 *	19,4±0,2 *
(об.%)	5-7	17,5±0,2	18,4±0,3 *	17,5±0,2
FECO ₂	1	2,3±0,1	1,5±0,2 *	1,3±0,1 *
(об.%)	5-7	2,5±0,2	1,9±0,2 *	3,1±0,3
FA/FE (%)	1	55,8±1,9	47,9±2,9 *	46,8±2,1 *
	5-7	55,5±1,4	51,6±3,4	63,3±2,6
PAO ₂	1	112,2±2,0	124,1±2,3*	123,3±2,3*
(мм рт.ст)	5-7	104,4±2,1	112,9±2,8*	106,2±2,4
ЧСС (1/хв.)	1	133,1±2,3	151,2±2,4*	151,6±3,0*
	5-7	130,3±2,2	139,7±3,1	133,0±1,9
АТ діаст.	1	48,3±1,9	36,8±1,2 *	37,5±1,8 *
(мм рт.ст.)	5-7	46,4±1,4	41,1±1,3 *	45,7±1,6 *
АТ сер.дин.	1	47,6±1,3	45,4±1,3	47,3±1,7
(мм рт.ст.)	5-7	55,6±1,2	50,1±1,1 *	54,7±1,2

* - p<0,05 при порівнянні з контрольною групою.

значне підвищення ЧД у недоношених новонароджених із СДР (таблиця 2). Це, ймовірно, є відповідною реакцією неврільного дихального центру на виражені зміни газового складу крові (A.Nislor, L.Reid, 1973; Л.Майпуу, 1989). На 1 добі життя у недоношених із СДР відмічалася гіпоксемія (в основній групі pO_2 було $46,3 \pm 2,1$, у групі порівняння - $43,9 \pm 1,6$ при нормі $58,6 \pm 2,1$ мм рт.ст.; $p < 0,001$) та гіперкапнія (pCO_2 в основній групі було $45,2 \pm 1,2$, в групі порівняння $44,6 \pm 1,5$ при нормі $39,6 \pm 1,3$ мм рт.ст.; $p < 0,05$).

Як видно з таблиці 2, усі показники дихання на 1 добі життя у цього контингенту хворих відрізнялися від характерних для умовно здорових недоношених новонароджених. На відміну від недоношених, які перенесли асфіксію, у дітей із СДР була нижча, ніж у нормі, ефективність дихання, що, можливо, пов'язано зі зменшенням площі дифузії та значним шунтуванням крові, зумовленим опаном легеневих капілярів. На думку В.Ю.Горчакова (1979), П.Клаассена (1989), недостатність сурфактантної системи викликає циркуляторні порушення і навпаки: циркуляторні зміни гальмують дозрівання сурфактантної системи.

В динаміці у новонароджених з СДР у групі порівняння відмічено покращення дихання, однак, і наприкінці раннього неонатального періоду зберігалася порушення вентиляційно-перфузійних відношень, на що вказує відхилення від норми більшості показників газообміну на фоні підвищеної ЧД. Це підтримувало патологічні зміни газового складу та КОС крові.

У хворих з СДР на фоні застосування традиційної терапії на 5 добу життя відмічено зниження рН ($7,27 \pm 0,01$ проти $7,32 \pm 0,02$ од. у нормі; $p < 0,05$), гіпоксемія (pO_2 було $56,4 \pm 1,3$ проти $62,3 \pm 1,9$ мм рт.ст. у нормі; $p < 0,05$) та гіперкапнія (pCO_2

$40,8 \pm 1,2$ проти $31,4 \pm 1,2$ мм рт.ст. у нормі; $p < 0,001$).

У цій групі відмічено стійке підвищення ЧСС та зниження у динаміці відносно норми діастолічного та середнього динамічного АТ (табл. 2), що може свідчити про пригнічення механізмів регуляції на фоні постнатальної гіпоксії, які не відновлюються наприкінці раннього неонатального періоду.

У недоношених дітей, які отримували ліпін, у динаміці відмічено достовірне зменшення метаболічного компоненту ацидозу (BE в основній групі $-5,9 \pm 0,7$, у групі порівняння - $-9,6 \pm 0,6$ ммоль/л; $p < 0,01$) та нормалізація рН.

Під впливом ліпіну, адатного відновлювати сурфактант, який інактивується в умовах гіпоксії сурфактант (М.М.Середенко та співавт., 1988), відбувалося покращення вентиляційно-перфузійних відношень. Наприкінці раннього неонатального періоду усі показники газообміну достовірно не відрізнялися від норми, тільки був підвищений дихальний коефіцієнт ($0,86 \pm 0,02$ проти $0,7 \pm 0,02$; $p < 0,001$). На 5-7 доби життя у цих дітей також відзначалася нормалізація показників гемодинаміки.

Аналіз результатів досліджень до та через 1 год. після інгаляції ліпіну (таблиця 3), показав, що в усіх підгрупах новонароджених під впливом препарату знижувалася частота дихання. За даними В.П.Пожарова (1992), зниження ЧД завжди супроводжується пропорційним зростанням дихального об'єму. Під впливом ліпіну в усіх підгрупах хворих покращувалися відповідні показники легеневого газообміну, що є результатом нормалізуючої дії препарату на вентиляційно-перфузійні відношення. У доношених новонароджених, які перенесли асфіксію, також суттєво підвищувалася ефективність дихання, а зниження дихального коефіцієнту при СДР вказує на нормалізацію обмінних процесів у цих

Таблиця 3. Динаміка показників функціональних досліджень під впливом інгаляції з ліпіном.

Показник	А С Ф І К С І Я		С Д Р	
	до інгал.	після інгал.	до інгал.	після інгал.
	д о н о ш е н і		н о в о н а р о д ж е н і	
f (1/хв.)	62,9±2,4	52,0±2,3 *	68,6±4,1	53,5±2,9 *
PAO2 (об.%)	16,5±0,2	16,1±0,1	17,6±0,3	16,8±0,2 *
FACO2 (об.%)	3,5±0,2	4,1±0,2	3,0±0,2	3,8±0,2 *
PEO2 (об.%)	18,8±0,2	18,1±0,1 *	19,2±0,2	18,7±0,2
PECO2 (об.%)	1,9±0,1	2,4±0,1 *	1,5±0,2	1,9±0,2
RQ	0,89±0,02	0,90±0,02	0,99±0,03	0,90±0,02*
FA/FE (%)	50,7±1,9	57,7±1,8 *	50,9±1,8	53,3±1,7
PAO2				
(мм рт.ст)	115,8±2,4	112,7±2,0	123,6±2,6	116,8±1,9*
ЧСС (1/хв.)	142,9±2,1	135,3±1,9*	147,6±2,4	138,1±2,1*
	н е д о н о ш е н і		н о в о н а р о д ж е н і	
f (1/хв.)	55,0±2,8	41,6±2,5 *	76,0±3,0	62,8±2,6 *
PAO2 (об.%)	16,6±0,2	15,7±0,2 *	17,8±0,2	16,5±0,2 *
FACO2 (об.%)	3,5±0,2	4,1±0,2 *	2,4±0,3	3,5±0,2 *
PEO2 (об.%)	18,7±0,1	18,0±0,2 *	19,5±0,3	18,4±0,2 *
PECO2 (об.%)	1,7±0,2	2,2±0,2	1,2±0,2	1,9±0,2 *
PAO2				
(мм рт.ст.)	120,1±2,4	110,3±2,3*	124,5±2,3	115,3±2,2*
ЧСС (1/хв.)	139,1±2,6	132,7±2,5	150,9±2,7	141,2±2,3*

* p<0.05 при порівнянні значень показників у динаміці

дітей (В.А.Берегзовокий, 1984). Відмічено також зниження частоти серцевих скорочень. Змін у показниках артеріального тиску у жодній з підгруп не відзначено.

Таким чином, як у доношених, так і у недоношених новонароджених, більш виражена динаміка показників спостерігалася у дітей із СДР, тобто при більш тяжких проявах гіпоксичного синдрому.

Отримані результати дозволяють констатувати, що ліпін, застосований в інгаляціях, у комплексі терапевтичних заходів при гіпоксичному синдромі є високоефективним препаратом, який впливає на різноманітні патогенетичні ланки цього стану як у доношених, так і у недоношених новонароджених, при асфіксії або СДР, пов'язаному з патологією легенів.

В И С Н О В К И

1. Важкість перебігу гіпоксичного синдрому у новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді зумовлена ступенем вираженості порушень зовнішнього дихання, легеневого газообміну, кисневого забезпечення організму та метаболічних процесів.

2. При гіпоксичному синдромі, який зумовлений патологією легенів, зниження ефективності та економічності дихання, напруження діяльності серцево-судинної системи та метаболічних процесів виражені більше ніж у дітей, котрі перенесли асфіксію, як у доношених, так і у недоношених новонароджених.

3. Застосування ліпіну при гіпоксії новонароджених сприяє оптимізації зовнішнього дихання, нормалізації вентиляційно-перфузійних відношень, зменшенню метаболічного ацидозу та гіпоксемії.

4. Ліпін позитивно впливає на показники гемодинаміки, зни-

жуючи частоту серцевих скорочень та нормалізуючи показники артеріального тиску.

5. Під впливом ліпіну покращуються показники клінічної адаптації новонароджених із проявами гіпоксії: швидше відбувається покращення загального стану та зменшення проявів дихальної недостатності, що дозволяє скоротити терміни перебування у кувезі та час оксигенотерапії.

6. Найбільша ефективність препарату виявлена при гіпокоичному синдромі, який зумовлений перинатальною патологією легень, незалежно від гестаційного віку новонароджених.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Ліпін доцільно використовувати в інгаляціях з перших годин життя дітей. Застосування препарату показане при перенесеній асфіксії та СДР незалежно від гестаційного віку новонароджених. Протипоказань до призначення ліпіну не виявлено.

Інгаляції слід проводити протягом 3-4 хвилини при середній інтенсивності розпилення та швидкості подачі повітря 2-3 л/хв. у режимі підігріву препарату.

Новонародженим, які перенесли асфіксію, ліпін призначають у дозі 10-25 мг/кг 3-4 рази на добу курсом 2-5 діб.

Доношеним новонародженим із СДР, який зумовлений легеневою патологією (аспіраційний синдром, вроджена пневмонія) ліпін слід призначати у дозі 25-50 мг/кг 3-4 рази на добу. Недоношеним новонародженим із СДР на фоні пневмонії дозу слід збільшити до 50-100 мг/кг 3-4 рази на добу. Курс лікування новонароджених із легеневою патологією - не менше 3 діб. При етапності виходжування дітей курс лікування може бути продовженим в умовах відділення патології новонароджених до 7-10 діб життя.

Критеріями відміни препарату є: покращення загального стану та ліквідація клінічних проявів дихальної недостатності, нормалізація кольору шкіри та можливість відміни або зменшення інтенсивності (для недоношених дітей) оксигенотерапії, для доношених дітей також стійкість терморегуляції та на основі цього відміна режиму кувезу. Серед функціональних та лабораторних показників - нормалізація зовнішнього дихання за даними окси- і капнограми та показників КОС крові.

ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Черній О.Ф., Середенко М.М., Сидельников В.М. Вплив нового антигіпокоичного препарату ліпіну на деякі показники зовнішнього дихання у новонароджених дітей, які перенесли асфіксію // Физиол. журн. - 1992. - 38, N 6. - С. 25-30.

2. Черній О.Ф. Физиологический эффект применения препарата "липин" при легочных и внелегочных нарушениях вентиляции у новорожденных // Системно-антисистемная регуляция в норме и патологии: Научные труды третьего международного симпозиума "Системно-антисистемная регуляция в живой и неживой природе", - Киев, 1993. - С. 237-239.

3. Черній О.Ф. Особливості ранньої адаптації новонароджених з синдромом дихальних розладів при застосуванні ліпіну // Педіатрія, акушерство і гінекологія. - 1994. - N 3. - С.12-14.

4. Середенко М.М., Гимченко А.Г., Величко Н.И., Черний О.Ф., Портниченко В.И. Особенности гипоксических состояний у детей с бронхолегочной патологией и их коррекция препаратом липин // Материалы 1-й Международной Конференции "Гипоксия в медицине" 22-23 июня 1994 г., Москва. - Neuroxia Medical Journal. - 1994. - N 2. - P. 46-47.

Черний Е.Ф. Особенности ранней адаптации новорожденных о проявлениями гипоксии при применении липина. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09. - педиатрия. Украинский Государственный медицинский университет им. акад. А.А.Богомольца, Киев, 1995.

Исучено влияние применения ингаляций с липином на процесс постнатальной адаптации новорожденных с гипоксическим синдромом. Показана его эффективность при сравнении результатов лечения с группой новорожденных, получавших традиционную комплексную терапию. Разработана методика применения препарата в зависимости от характера патологии и гестационного возраста детей.

Cherniy E.F. Peculiarities of the early adaptation of newborns with showing hypoxia under lipin application. The dissertation on candidate degree of medical sciences in the speciality 14.00.09. - Paediatrics. Ukrainian State medical university named after acad. A.A.Bogomoletz, Kiev, 1995.

The influence of the lipin inhalations at the postnatal adaptation of the newborns with showing hypoxia has been explored. The efficiency was shown when the results were compared with the results of a newborn group treated with traditional complex therapy. The process of the remedy applying depending on the pathology character and the gestational age has been elaborated.

Ключові слова: постнатальна адаптація, гіпоксія, ліпін

Підп. до друку 22.03.95 Формат 62 124/16 Папір 80г/м. Друк. офс.
Друк. офс. Умовн. друк. арк. 1,4 Обл.-вид. арк. 5,0 Тир. 100
Зам. 5-2314

Київська книжкова друкарня наукової книги. Київ, Б. Хмельницького, 19.