

ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

**БАБІНЦЕВА АНАСТАСІЯ ГЕНАДІЇВНА**

УДК: 616-053.32-06:616-001.8]:577.1+616-097

**Удосконалення методів прогнозування, діагностики та корекції метаболічних порушень у  
недоношених дітей за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2006

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, доцент **Годованець Юлія Дмитрівна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України (м.Чернівці), професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **Знаменська Тетяна Костянтинівна**, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (м.Київ), завідувач відділення неонатології

доктор медичних наук, професор **Шунько Єлизавета Євгенівна**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України (м.Київ), завідувач кафедри неонатології

**Провідна установа:** Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця МОЗ України, кафедра педіатрії №2 з курсами медичної генетики та неонатології

Захист дисертації відбудеться ” 16 ” січня 2007 р. о 15.00 год. 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 Інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (04050, м.Київ, вул. Мануїльського, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (04050, м.Київ, вул. Мануїльського, 8).

Автореферат розісланий ” 24 ” листопада 2006 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Л.В.Квашніна

## Загальна характеристика роботи

**Актуальність теми.** Одним з найважливіших напрямків сучасної медицини є перинатальна охорона плода та новонародженої дитини (О.М.Лук'янова, 2003; М.Л.Аряєв, 2003; О.Г.Суліма, 2003; Р.А.Моисеєнко, 2004; Е.Е.Шунько и соавт., 2004). Значною частотою порушень ранньої адаптації до умов позаутробного життя характеризуються діти, які народилися раніше фізіологічного терміну гестації, що зумовлено функціональними та органічними ураженнями головного мозку, патологією дихальної та серцево-судинної систем, метаболічними розладами (Н.М.Пясецкая и соавт., 2001; Д.О.Добрянський та співавт., 2004; Т.К.Знаменська та співавт., 2005).

За даними статистичного аналізу Міністерства охорони здоров'я України, одне з провідних місць у структурі причин захворюваності та смертності недоношених дітей впродовж останніх років належить внутрішньоматковій гіпоксії та асфіксії в пологах. Формування мінімальних мозкових дисфункцій та тяжких неврологічних розладів у передчасно народжених дітей внаслідок гіпоксичного ураження є значною медико-соціальною проблемою для суспільства (С.К.Ткаченко та співавт., 2001; В.І.Грищенко та співавт., 2002). Нейрональні порушення є наслідком як безпосереднього впливу кисневої недостатності на нервові клітини, так і результатом дії продуктів зміненого обміну, які проникають з крові через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр (Н.Н. Володин, 2001; Ю.И.Барашнев, 2002). Значні зміни клітинного метаболізму зумовлюють необхідність призначення відповідної корегуючої терапії (С.П. Кривопустов та співавт., 2004; Т.М.Клименко и соавт., 2005; В.А.Тіщенко та співавт., 2005; L.Cornette et al., 2001).

Незважаючи на досягнуті успіхи у виходжуванні та лікуванні недоношених новонароджених, залишаються невирішеними питання клініко-параклінічних особливостей неврологічних порушень залежно від гестаційного віку дитини. Недостатньо вивченим є стан регулюючих систем організму, у тому числі антиоксидантної та імунної, за умов пологового оксидативного стресу (ОС), який при передчасному народженні набуває патологічного характеру. Дослідження особливостей метаболічних та імунологічних порушень у недоношених новонароджених, які розвивалися за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (ХВУГ), надає змогу удосконалити методи діагностики та лікування гіпоксичного ураження центральної нервової системи (ЦНС) в ранньому неонатальному періоді, попередити розвиток віддалених наслідків патології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в межах фрагменту науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету на тему: "Репродуктивне здоров'я. Профілактика структурно-функціональних уражень фетоплацентарного комплексу при порушеному періоді гестації, прогнозування і корекція перинатальних наслідків адаптації новонароджених, 2001-2005 рр. виконання (№ держреєстрації 01.01.U 005242, шифр 20.00.0001.01). Автор визначала

клініко-параклінічні особливості ранньої неонатальної адаптації недоношених дітей, які розвивалися за умов ХВУГ.

**Мета дослідження.** Удосконалення медичної допомоги недоношеним новонародженим з гіпоксичним ураженням ЦНС шляхом диференційованого підходу до їх діагностики і лікування на основі вивчення характеру метаболічних та імунологічних порушень в ранньому неонатальному періоді.

**Задачі дослідження.**

1. Визначити перинатальні фактори ризику у матерів щодо гіпоксичного ураження ЦНС у передчасно народжених дітей.

2. Вивчити особливості клінічних проявів гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді з урахуванням гестаційного віку та тяжкості соматичної патології.

3. Дослідити показники загального аналізу крові та біохімічного спектру сироватки крові у недоношених дітей відповідно ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС (рівень загального білка, альбумінів, загального білірубіну та його фракцій, глюкози, сечовини, сечової кислоти, холестерину, тригліцеридів; концентрацію іонів кальція, заліза; активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ).

4. Дослідити інтенсивність окисної модифікації білків (ОМБ) та стан антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) організму (рівень церулоплазмину (ЦП), SH-груп плазми та еритроцитів, активність каталази плазми крові та  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТ) недоношених дітей з урахуванням ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС.

5. Визначити стан імунної системи (рівень IL-1 $\beta$ , IL-6, абсолютну та відносну кількість CD2<sup>+</sup>-асоційованих Т- та NK-лімфоцитів, CD14<sup>+</sup>-асоційованих моноцитів, CD15<sup>+</sup>-асоційованих нейтрофілів, CD19<sup>+</sup>-асоційованих В-лімфоцитів та CD54<sup>+</sup>-асоційованих клітин ICAM-1) залежно від ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС у передчасно народжених дітей.

6. Визначити роль метаболічних порушень у формуванні гіпоксичного ураження ЦНС недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді.

7. Розробити основні диференційно-діагностичні критерії ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС у передчасно народжених дітей на першому тижні життя.

8. Науково обґрунтувати та оцінити ефективність застосування препаратів метаболічної корекції у комплексі лікування недоношених дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС.

**Об'єкт дослідження** – гіпоксичне ураження ЦНС у недоношених дітей.

**Предмет дослідження** – клінічні прояви гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді, стан біохімічного спектру сироватки крові, ОМБ, АОСЗ організму та деяких ланок імунної системи.

**Методи дослідження:** клінічні, анкетно-опитувальні, біохімічні, імуноферментні, нейросонографічні, математичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Визначені особливості метаболічних порушень у недоношених новонароджених з проявами гіпоксичного ураження ЦНС, у тому числі показники біохімічного спектру сироватки крові, інтенсивність ОМБ та показники АОСЗ організму. Встановлені особливості порушень певних ланок клітинного та гуморального імунітету у передчасно народжених дітей, які розвивалися за умов ХВУГ. Вперше вивчено характер змін кореляційних взаємозв'язків між вище вказаними показниками залежно від ступеня тяжкості патології. На основі багатофакторного кореляційного аналізу даних параклінічного обстеження створено алгоритм можливих механізмів гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених.

Вперше визначені диференційно-діагностичні критерії ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей з урахуванням факторів перинатального ризику, особливостей клінічних проявів та результатів параклінічного обстеження. Запропоновано метод клінічної діагностики ступеня тяжкості патології в ранньому неонатальному періоді на основі модифікованої класифікації Sarnat H.B.-Sarnat M.S. (1976) “Стадії постаноксичної енцефалопатії у доношених новонароджених”, яка доповнена бальною оцінкою морфо-функціональної зрілості дитини та клінічних показників соматичного статусу.

Науково обгрунтовано диференційований підхід до призначення препаратів метаболічної корекції передчасно народженим дітям з гіпоксичним ураженням ЦНС відповідно до ступеня тяжкості перинатальної патології на першому тижні життя.

**Практичне значення одержаних результатів.** У практику роботи закладів практичної охорони здоров'я запропоновано та впроваджено комплекс лікувально-профілактичних заходів у недоношених дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС, який включає програму математичного прогнозування розвитку та диференційно-діагностичний алгоритм оцінки ступеня тяжкості патології в ранньому неонатальному періоді, що дозволяє своєчасно проводити патогенетично обгрунтоване лікування. Запропонований комплекс передбачає включення до програми обстеження недоношених дітей додаткових показників біохімічного спектру сироватки крові, інтенсивності ОМБ, показників АОСЗ організму, імунологічних показників.

Впровадження диференційованого підходу до призначення метаболічної корекції передчасно народженим дітям з гіпоксичним ураженням ЦНС на першому тижні життя в залежності від ступеня тяжкості патології зумовило зниження показника ранньої неонатальної смертності.

**Впровадження результатів дослідження.** Основні результати дослідження, методи діагностики та лікування недоношених дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС на першому тижні життя впроваджені у практичну роботу лікувальних закладів міст Чернівці, Кам'янець-Подільський,

Черкаси, Київ, Суми, Харків, Вінниця, а також Чернівецької та Хмельницької областей України. Матеріали наукової роботи використовуються у процесі викладання профільних дисциплін у Буковинському державному медичному університеті, Ужгородському національному університеті. За матеріалами дисертації отримано Деклараційний патент на винахід: “Спосіб діагностики морфо-функціональної незрілості у новонароджених дітей” (2002); складено та запропоновано до впровадження у практику охорони здоров’я інформаційний лист “Спосіб діагностики ступеня гіпоксичного ураження центральної нервової системи у недоношених новонароджених дітей” (2004).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням, виконаним на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету. Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук, опрацювала літературні дані, визначила мету та завдання наукової роботи; забезпечила організацію та проведення клінічного і лабораторного обстеження новонароджених. Особисто проведено аналіз даних обмінних карт вагітних, історій пологів та історій розвитку новонароджених. Самостійно проведена статистична обробка, аналіз та узагальнення одержаних даних, написані розділи дисертації. Автором сформульовані її основні наукові положення та висновки, обґрунтовані практичні рекомендації, підготовлені виступи на конференціях та направлені до друку наукові праці.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення, результати, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на: Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання перинатології” (Чернівці, 2001); регіональній науково-практичній конференції “Актуальні питання неонатології та дитячого харчування” (Вінниця, 2002); науково-практичній конференції неонатологів “Актуальні проблеми організації медичної допомоги новонародженим” (Київ, 2003); Всеукраїнському симпозиумі педіатрів “Вплив екопатологічних чинників на стан здоров’я дітей” (Тернопіль, 2004); I Міжнародній науково-практичній конференції “Здорова дитини: здоровій дитині – здорове середовище” (Чернівці, 2004); підсумкових наукових конференціях Буковинського державного медичного університету (2002, 2003, 2004); науковому симпозиумі “Актуальні проблеми неонатології” (Судак, 2006).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковано в 17 наукових працях, у тому числі 13 статей – у журналах та збірниках (з них 10 наведено в авторефераті), решта праць – матеріали конгресів, конференцій та симпозиумів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 208 сторінках; складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалу і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 11 таблицями та 6 рисунками, які

розміщені на 6 сторінках. Перелік використаних джерел включає 379 найменувань та займає 35 сторінок. Додатки розташовані на 12 сторінках.

### **Основний зміст роботи**

**Матеріал та методи дослідження.** Для вирішення мети та завдань дослідження було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 172 недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді. I групу склали 45 дітей з клінічними ознаками гіпоксичного ураження ЦНС легкого ступеня; II групу - 49 дітей з клінічними ознаками гіпоксичного ураження ЦНС середнього ступеня тяжкості; III групу - 51 дитина з клінічними ознаками гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня. Групу порівняння склали 27 умовно здорових недоношених новонароджених дітей.

Ступінь недоношеності визначався з урахуванням терміну гестації та антропометричних даних дітей при народженні. Оцінка відповідності ознак ступеня морфо – функціональної зрілості новонароджених до гестаційного віку проводилася за шкалою Баллард та таблицями перцентилів (Н.П.Шабалов, 1995). Для оцінки загального стану дітей при народженні використаний метод клінічного обстеження з урахуванням бальної оцінки за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилинах життя та особливостей ранньої неонатальної адаптації.

Діагностика захворювань ЦНС у недоношених новонароджених проводилася згідно “Класифікації уражень нервової системи у дітей та підлітків” (В.Ю.Мартинюк, 2001). Для визначення ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС в ранньому неонатальному періоді використана бальна шкала “Оцінка неврологічного статусу недоношеного новонародженого”. Для підтвердження тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС проведено нейросонографічне обстеження дітей на апараті УЗД “SA–600 № 01345”.

Визначення біохімічних показників сироватки крові недоношених дітей (рівня загального білка, альбумінів, загального білірубіну та його фракцій, глюкози, сечовини, сечової кислоти, холестерину, тригліцеридів; активності АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТ; концентрації іонів кальція, заліза) проводилося з використанням аналізатору “ULTRA” фірми “Kone” (Фінляндія) та апарату для електрофорезу “PARAGON” фірми “Bekman” (Австрія).

Оцінку інтенсивності ОМБ проводили за принципом взаємодії амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразиним (2,4-ДФГ) з утворенням похідних (Є.Є.Дубі-ніна та співавт., 1995) у модифікації (І.Ф.Мещишен, 1998). Вміст SH-груп у крові визначали за допомогою реактиву Еллмана (І.Ф.Мещишен та співавт., 2002). Рівень ЦП вимірювали за здатністю окиснювати р-фенілендіамін (В.Г.Колб та співавт., 1982). Визначення активності каталази проводили з використанням молібдату амонію (М.А.Королюк, 1988).

Дослідження рівня ІІ-1 $\beta$  та ІІ-6 проведено методом імунофлюоресценції “Клоноспектр” з використанням реактивів ООО “ProCon”. Визначення абсолютної та відносної кількості CD2<sup>+</sup>-асоційованих Т- та NK-клітин, CD14<sup>+</sup>-асоційованих моноцитів, CD15<sup>+</sup>-асоційованих нейтрофілів, CD19<sup>+</sup>-асоційованих В-клітин, CD54<sup>+</sup>-асоційованих клітин (ICAM-1) здійснено методом імунофлюоресценції “Статус” із застосуванням “Набору моноклональних і поліклональних антитіл” ООО “Сорбент”.

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакету прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень “STATGRAPHICS” (1992, 2001) на персональному комп’ютері Pentium MMX CPU. Оцінка відмінностей між відносними величинами проводилася згідно методу кутового перетворення Фішера “ $\phi$ ”. Надійність (ймовірність “нульової гіпотези”) при даній величині “ $t$ ” та числі ступенів свободи обраховувалися згідно методу Стьюдента при двобічному тесті. Для ствердження вірогідності різниці враховувалася величина ймовірності ( $p$ ) –  $p < 0,05$ . Для побудови математичної моделі прогнозування та визначення диференційно-діагностичних критеріїв ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей використані кореляційний, дискримінантний та багатофакторний кореляційний аналізи.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Аналіз даних анамнезу, соматичного та акушерсько-гінекологічного статусу матерів обстежених дітей надав змогу визначити перинатальні фактори ризику гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених. Найбільш часто вказана патологія спостерігалася при народженні дітей від повторної вагітності (46,9%) та пологів (37,2%) матерями віком старше 30 років (15,2%), які мали поєднану соматичну та гінекологічну патологію: інфекції TORCH-комплексу (22,8%), кольпіт (20,7%), хронічний аднексит (16,6%), хронічний пієлонефрит (15,7%), гострі респіраторні вірусні захворювання (11,8%), вегето-судинну дистонію (13,8%). Ризик гіпоксичного ураження ЦНС зростав на фоні обтяженого акушерського анамнезу матері, а саме наявності самовільних викиднів (11,7%) та штучного переривання вагітності (14,5%). Ускладнення перебігу гестаційного періоду, які мали особливо несприятливий вплив на формування неврологічних функцій у недоношених дітей, представлені хронічною фетоплацентарною недостатністю (ХФПН) у 38,6% випадків та анемією вагітних II-III ступеня у 11,0% випадків. Зростання ризику гіпоксичного ураження ЦНС відмічалось при народженні дітей шляхом кесарського розтину за ургентними показами (13,8%).

У ході дослідження встановлено, що значна тяжкість гіпоксичного ураження ЦНС спостерігалася у дітей меншого гестаційного віку з відповідно меншими антропометричними параметрами. Це підтверджувалося високою зворотною кореляційною залежністю між ступенем тяжкості клінічних проявів патології у недоношених та терміном гестації ( $r = -0,83$ ,  $p < 0,05$ ) і масою тіла при народженні ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,05$ ). Найбільша тяжкість клінічних проявів гіпоксичного ураження



ЦНС відмічалася на фоні тяжкого перебігу соматичних захворювань, у тому числі респіраторного дистресу (80,3%) та асфіксії в пологах (49,6%).

Результати клінічного обстеження недоношених новонароджених показали, що прояви гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня супроводжувалися значною частотою ознак геморагічного (29,7%) та метаболічного (4,8%) пошкодження, проявами синдрому вегетативних дисфункцій (6,9%) та судомного синдрому (2,8%). Клінічна симптоматика гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня характеризувалася підвищенням частоти діагностування збільшених розмірів печінки (35,2%), набряків (26,2%), гастро-інтестинальних (21,4%) та гемодинамічних (11,7%) розладів.

Дослідження показників загального аналізу крові у новонароджених I-ої групи показало стабільність рівня еритроцитів та гемоглобіну, а також фізіологічну спрямованість змін компонентів “білої крові”, що свідчить про активацію власних захисних механізмів при кисневій недостатності легкого ступеня. У дітей II-ої групи відмічалася вірогідне зниження рівня еритроцитів та гемоглобіну впродовж раннього неонатального періоду, а також динамічна активація лімфоцитарного та моноцитарного ланцюгів клітинного імунітету за умов гіпоксії середнього ступеня тяжкості. У дітей III-ої групи спостерігалася надмірна активація нейтрофільної ланки імунітету поряд з пригніченням лімфоцитарної активності наприкінці першого тижня життя, що свідчить про суттєві порушення імунологічних функцій компонентів крові при тяжкій ХВУГ.

Внутрішньоутробна гіпоксія плода спричиняє перебудову основних обмінних процесів в організмі недоношеного новонародженого, що підтверджувалося змінами показників біохімічного спектру сироватки крові (табл.1). У дітей I-ої групи спостереження, порівняно з умовно здоровими недоношеними, відмічався достатній рівень глюкози, загального білка та альбумінів поряд зі зниженням активності АлАТ, АсАТ, ЛДГ. Це свідчить про компенсаторну активацію і трансформацію метаболізму новонароджених за умов гіпоксії легкого ступеня на фоні особливостей реакції відповідних ферментних систем.

У дітей II-ої групи спостерігалася пониження рівня глюкози у сироватці крові, надмірна активація ЛДГ, АсАТ та АлАТ поряд з підвищенням рівня загального білірубину. Представлені біохімічні зміни вказують на порушення енергоутворюючих механізмів та пригнічення клітинних функцій при кисневій недостатності середнього ступеня тяжкості.

У дітей III-ої групи відмічалася зниження рівня загального білка та альбумінів, збільшення рівня сечовини і сечової кислоти поряд з підвищенням рівня глюкози. Вказані зміни супроводжувалися біохімічними проявами цитолітичного синдрому та гіперхолестеринемією, зниженням позаклітинної концентрації іонів кальція і заліза за умов тяжкої ХВУГ.

У передчасно народжених дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС тяжкого ступеня встановлено особливості кореляційної залежності між біохімічними показниками сироватки крові,

у тому числі повний розрив зв'язків між метаболічно-активними ферментами. Відмічено кореляційну залежність між гестаційним віком дітей та рівнями: холестерину ( $r=-0,72$ ,  $p<0,001$ ), сечовини ( $r=-0,61$ ,  $p<0,005$ ); активністю АлАТ ( $r=-0,53$ ,  $p<0,001$ ).

Результати обстеження новонароджених I-ої групи, порівняно з умовно здоровими недоношеними дітьми, показали відсутність вірогідної різниці щодо рівня ЦП, SH-груп плазми крові, активності каталази плазми крові та ГГТ, а також ОМБ. Це свідчить про достатню ефективність механізмів адаптації до умов пологового ОС за умов кисневої недостатності легкого ступеня.

У новонароджених II-ої групи відмічалася вірогідна різниця даних показників як порівняно з дітьми I-ої групи, так і з умовно здоровими недоношеними. Так, рівень ЦП у крові новонароджених II-ої групи складав  $36,9\pm 3,12$  Е/г білка, у дітей I-ої групи -  $53,2\pm 3,67$  Е/г білка, у дітей групи порівняння -  $61,8\pm 2,87$  Е/г білка,  $p<0,05$ ; рівень SH-груп плазми крові - відповідно  $1,2\pm 0,08$  мкмоль/г білка,  $1,3\pm 0,04$  мкмоль/г білка та  $1,4\pm 0,06$  мкмоль/г білка,  $p<0,05$ ; активність каталази плазми крові -  $2,6\pm 0,29$  Е/хвг білка,  $4,8\pm 0,29$  Е/хвг білка та  $5,0\pm 0,22$  Е/хвг білка,  $p<0,05$ ; активність ГГТ -  $71,7\pm 6,77$  од/л,  $124,8\pm 8,47$  од/л та  $108,9\pm 9,87$  од/л,  $p<0,05$ . При цьому інтенсивність ОМБ відповідно до груп спостереження складала  $79,9\pm 3,32$  Е/г білка,  $65,3\pm 1,83$  Е/г білка та  $62,5\pm 1,59$  Е/г білка,  $p<0,05$ .

За умов гіпоксії тяжкого ступеня у новонароджених III-ої групи спостерігалось більш значне зниження рівня ЦП ( $26,7\pm 1,59$  Е/г білка) і SH-груп плазми крові ( $0,8\pm 0,06$  мкмоль/г білка), активності каталази плазми крові ( $1,0\pm 0,12$  Е/хвг білка) поряд з підвищенням інтенсивності ОМБ ( $104,1\pm 2,91$  Е/г білка). Встановлені зміни вказують на суттєві порушення прооксидантних та антиоксидантних відносин у передчасно народжених дітей, які розвивалися за умов ХВУГ. Це спричинює основний механізм пошкодження нервової тканини - значну інтенсифікацію процесів окисної деструкції ліпідів, білків, нуклеїнових кислот та вуглеводів.

Вивчення характеру кореляційної залежності між компонентами АОСЗ показало, що однією з причин розвитку гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей є поєднана недостатність антиоксидантного впливу ЦП та каталази плазми крові. Крім того, встановлена кореляційна залежність між гестаційним віком дітей та активністю каталази плазми крові ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ), інтенсивністю ОМБ ( $r=-0,52$ ,  $p<0,001$ ).

Результати обстеження дітей I-ої групи, порівняно з умовно здоровими недоношеними, показали відсутність вірогідної різниці щодо рівня IL-1 $\beta$  та IL-6. У дітей II-ої групи, відповідно до новонароджених I-ої групи та групи порівняння, відмічалось вірогідне збільшення рівня представлених прозапальних цитокінів. Так, у дітей II-ої групи рівень IL-1 $\beta$  складав  $628,3\pm 49,44$

пкг/мл, у дітей I-ої групи -  $70,7 \pm 8,74$  пкг/мл, у дітей групи порівняння -  $68,6 \pm 6,09$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ; рівень IL-6 – відповідно  $63,4 \pm 5,27$  пкг/мл,  $6,3 \pm 0,77$  пкг/мл та  $6,2 \pm 0,57$  пкг/мл,  $p < 0,05$ .

У новонароджених III-ої групи встановлено надмірне збільшення рівня IL-1 $\beta$  ( $1965,4 \pm 180,56$  пкг/мл) та IL-6 ( $183,1 \pm 16,72$  пкг/мл). Мабуть, це є проявом неспецифічної запальної відповіді організму за умов кисневої недостатності та призводить до реалізації пошкоджуючих ефектів цитокінів. Поглиблення патологічного впливу прозапальних інтерлейкінів проходить на фоні більш вираженої морфо-функціональної незрілості організму, що підтверджується встановленою зворотньою кореляційною залежністю між гестаційним віком та рівнями IL-1 $\beta$  ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,001$ ) і IL-6 ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,003$ ).

За умов ХВУГ у передчасно народжених дітей на фоні реакцій пологового ОС відмічена зміна певних компонентів клітинного та гуморального імунітету (табл.2). У новонароджених I-ої групи, порівняно з умовно здоровими недоношеними, відмічався відносно сталий рівень CD2<sup>+</sup>-асоційованих T- та NK-клітин, CD14<sup>+</sup>-асоційованих моноцитів та CD15<sup>+</sup>-асоційованих нейтрофілів поряд зі збільшенням рівня CD54<sup>+</sup>-асоційованих клітин ICAM-1. У дітей II-ої групи, порівняно з новонародженими I-ої групи, відмічено зниження відносного рівня CD15<sup>+</sup>-асоційованих нейтрофілів та CD54<sup>+</sup>-асоційованих клітин ICAM-1 на фоні ХВУГ середнього ступеня тяжкості. У новонароджених III-ої групи, порівняно з дітьми I-ої групи, спостерігався значний дисбаланс компонентів клітинного та гуморального імунітету у вигляді збільшення рівнів CD2<sup>+</sup>-асоційованих T- та NK-клітин, CD14<sup>+</sup>-асоційованих моноцитів та зниження рівня CD15<sup>+</sup>-асоційованих нейтрофілів, CD19<sup>+</sup>-асоційованих В-лімфоцитів, CD54<sup>+</sup>-асоційованих клітин ICAM-1. Поглиблення дисфункції імунної системи зумовлює порушення взаємовідносин між даною системою та іншими системами організму, призводить до тяжких соматогенних розладів та глибокого неврологічного дефіциту.

Формування гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня у недоношених новонароджених супроводжувалося зміною сили та вектору кореляційних залежностей між імунологічними показниками. При цьому гіпоксія легкого та середнього ступеня призводила до виникнення якісно нових кореляційних залежностей; за умов тяжкої гіпоксії відмічався повний розрив більшості кореляційних зв'язків.

За результатами багатофакторного кореляційного аналізу параклінічних показників створена математична модель, яка надала змогу встановити можливі механізми гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді (імовірність 74,1%):

$$Y_{St} = 0,51 \cdot f_1 + (-0,51) \cdot f_2 + 0,47 \cdot f_3 + 0,35 \cdot f_4 + (-0,21) \cdot f_5$$

I-й фактор ( $r=0,51$ ) включав пониження рівня ЦПІ ( $r=-0,69$ ) та активності каталази плазми крові ( $r=-0,69$ ) на фоні підвищення інтенсивності ОМБ ( $r=0,54$ ), а також зменшення відносної кількості CD15<sup>+</sup>-асоційованих нейтрофілів ( $r=-0,82$ ). II-й фактор ( $r=-0,51$ ) мав від'ємний вектор та характеризувався пониженням рівня загального білка ( $r=0,65$ ) та альбумінів ( $r=0,60$ ) поряд з підвищенням інтенсивності ОМБ ( $r=-0,51$ ), а також пониженням рівня SH-груп плазми крові ( $r=0,66$ ) та відносної кількості CD54<sup>+</sup>-асоційованих клітин ( $r=0,77$ ). III-й фактор ( $r=0,47$ ) включав збільшення рівнів прозапальних цитокінів IL1- $\beta$  ( $r=0,64$ ) та IL-6 ( $r=0,56$ ), відносної кількості CD2<sup>+</sup>-асоційованих T- та NK- клітин ( $r=0,81$ ) та надмірну активацію АсАТ ( $r=0,86$ ) та АлАТ ( $r=0,85$ ). IV-й фактор ( $r=0,35$ ) характеризувався підвищенням рівня холестерину ( $r=0,86$ ), сечовини ( $r=0,57$ ) та активності ЛДГ ( $r=0,70$ ) на фоні пониження рівня екстрацелюлярного кальція ( $r=-0,76$ ). Встановлена залежність характеру метаболічних і імунологічних порушень у передчасно народжених дітей, які розвивалися за умов гіпоксії, від терміну гестації ( $r=0,71$ ). V-й фактор ( $r=-0,21$ ) з від'ємним вектором включав пониження активності ГГТ ( $r=0,71$ ) та зміни відносної кількості CD14<sup>+</sup>-асоційованих моноцитів ( $r=0,61$ ). Найбільше значення при встановленні механізмів формування гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей мали I-й, II-й та III-й фактори.

Одним з механізмів гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді є значні порушення метаболічних процесів на фоні морфо-функціональної незрілості систем органів, у тому числі недостатність енергозабезпечення клітинних функцій внаслідок зниження вуглеводного та білкового резерву, порушення балансу іонів кальція та надмірна активація ферментних систем. Метаболічний дефіцит, який проходить поряд з запуском реакцій цитокінового каскаду і патологічного ОС та значних розладів імунологічної резистентності, поглиблює тяжкість нейрональних пошкоджень, порушує інтегративну діяльність головного мозку. Алгоритм можливих механізмів гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей представлений на рис. 1.

Для встановлення диференційно-діагностичних критеріїв ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС в ранньому неонатальному періоді проведено дискримінантний та багатофакторний кореляційний аналізи результатів комплексного клініко-параклінічного обстеження недоношених новонароджених. Отримані формули дискримінантного аналізу:

$$F_1 = -10,72 + (-0,11) \cdot x_1 + 0,59 \cdot x_2 + 0,35 \cdot x_3 + 0,05 \cdot x_4 + 0,75 \cdot x_5 + 0,05 \cdot x_6 + 0,32 \cdot x_7 + 0,2 \cdot x_8 + 0,11 \cdot x_9 + 0,06 \cdot x_{10} + 0,17 \cdot x_{11} + 0,0008 \cdot x_{12} + (-0,08) \cdot x_{13} + (-0,008) \cdot x_{14} + 0,03 \cdot x_{15};$$

$$F_2 = 4,34 + 2,1 \cdot x_1 + (-1,79) \cdot x_2 + (-0,8) \cdot x_3 + (-0,34) \cdot x_4 + (-0,22) \cdot x_5 + (-0,22) \cdot x_6 + (-0,26) \cdot x_7 + (-0,07) \cdot x_8 + (-0,16) \cdot x_9 + (-0,24) \cdot x_{10} + (-0,2) \cdot x_{11} + 0,09 \cdot x_{12} + (-0,24) \cdot x_{13} + (-0,18) \cdot x_{14} + 0,34 \cdot x_{15},$$

де  $x_1, x_2, x_3 \dots x_{15}$  – оцінка клінічної ознаки неврологічного статусу дитини в балах.

Враховуючи координати центроїдів, основні функції для визначення патології легкого ступеня мають значення  $F_1=-4,37$ ;  $F_2=1,09$ ; середнього ступеня тяжкості -  $F_1=-0,16$ ;  $F_2=-2,26$ ; важкого ступеня -  $F_1=4,07$ ,  $F_2=0,98$ . Загальний відсоток ймовірності підтвердження діагнозу за двома функціями складає 90,0%.

Для встановлення ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей на основі даних параклінічних методів обстеження необхідно скласти математичну модель для конкретної дитини згідно формулі, яка розроблена при багатофакторному кореляційному аналізі. Кінцеве значення " $Y_{st}$ " < -1 свідчить про відсутність патології ЦНС,  $-1 < Y_{st} < 0$  підтверджує гіпоксичне ураження ЦНС легкого ступеня,  $0 < Y_{st} < +1$  – середнього ступеня тяжкості, " $Y_{st}$ " > +1 – важкого ступеня.

Результати проведених досліджень надали змогу обґрунтувати диференційований підхід до призначення препаратів метаболічної корекції недоношеним дітям з гіпоксичним ураженням ЦНС залежно від ступеня тяжкості патології. В комплексі традиційного лікування новонароджених з даною патологією легкого ступеня, враховуючи прояви морфо-функціональної незрілості, рекомендовано використання антигомотоксичного препарату (АГТП) фірми Heel "Traumeel S", який має дозвіл Державного фармакологічного центру до медичного застосування в Україні. АГТП мають біорегулюючі та моделюючі ефекти, які реалізуються внаслідок антиоксидантного впливу, додаткової імунологічної реакції та зміни активності ензимів (О.П.Волосовець та співавт., 2004). АГТП "Traumeel S" характеризується протинабряковим, протизапальним та знеболюючим ефектом, знижує проникливість судин. Схема використання препарату "Traumeel S": 0,15-0,2 мл/кг у розведенні на 2,0 мл 0,9% розчину натрію хлориду перорально один раз на добу.

У комплексі лікування недоношених дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС середнього та важкого ступеня, поряд із загальноприйнятими методами, патогенетично обґрунтованим є застосування препарату "Протефлазід", основною діючою речовиною якого є флавоноїди. Препарат має значну антиоксидантну активність, церебропротективний вплив, підвищує неспецифічну резистентність організму, усуває вегетосудинні порушення (Е.И.Юлиш и соавт., 2005; Ю.Д.Годованець, 2005). Схема використання препарату "Протефлазід": 0,005 мг/кг (1 крапля - 0,0135 мг біофлавоноїдів) у розведенні на 2,0 мл 0,9% розчину натрію хлориду перорально один раз на добу.

Застосування диференційованого підходу до призначення препаратів метаболічної корекції у недоношених дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС надало змогу покращити процеси ранньої неонатальної адаптації новонароджених, прискорити відновлення неврологічних функцій та зворотній розвиток патологічних симптомів, а також попередити формування екстраневральних проявів гіпоксії на фоні зменшення загального фармакологічного навантаження. Призначення

метаболической терапии способствовало улучшению процессов адаптации недоношенных новорожденных до условий родового ОС, что свидетельствовали положительные изменения активности компонентов АОСЗ.

Запропонований лікувально-діагностичний комплекс для недоношених дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС використовувався у відділенні неонатального догляду та лікування новонароджених родового будинку №2 м.Чернівці. За даними статистики, впродовж 2003-2004 рр. відмічалось зниження показника ранньої неонатальної смертності даної категорії дітей в 1,9 рази (у 2003 році - 7,5%, у 2004 році – 4,0%). Таким чином, результати проведених досліджень свідчать за доцільність використання запропонованого комплексу в практиці сучасної неонатології.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та вирішення актуального завдання удосконалення методів прогнозування, діагностики та корекції метаболічних порушень у недоношених новонароджених, які розвивалися за умов ХВУГ.

1. Перинатальними факторами ризику гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених є вік матері старше 30 років (15,2%), поєднана соматична та гінекологічна патологія матері, у тому числі інфекції TORCH-комплексу (22,8%), кольпіт (20,7%), хронічний аднексит (16,6%), хронічний пієлонефрит (15,7%), вегето-судинна дистонія (13,8%), гострі респіраторні вірусні інфекції (11,8%); повторні вагітності (46,9%) та пологи (37,2%); обтяжений акушерський анамнез (штучне переривання вагітності (14,5%) та самовільні викидні (11,7%); ускладнення перебігу вагітності (ХФПН (38,6%) і анемія II-III ступеня (11,0%) та пологів (ургентний кесарський розтин (13,8%).

Групою ризику розвитку гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня є недоношені діти, які розвивалися за умов ХВУГ, народилися при меншому гестаційному терміні ( $r=-0,83$ ,  $p<0,05$ ), з меншою масою тіла ( $r=-0,77$ ,  $p<0,05$ ) та низькою оцінкою гострої адаптації за шкалою Апгар (на 1 хвилині  $r=-0,42$ ,  $p<0,01$ ; на 5 хвилині  $r=-0,36$ ,  $p<0,01$ ).

2. Прояви гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня у недоношених новонароджених характеризуються збільшенням частоти ознак геморагічного (29,7%) та метаболічного (4,8%) ушкодження; відмічаються на фоні тяжкого перебігу соматичних захворювань, у тому числі респіраторного дистресу (80,3%) та асфіксії (49,6%). Клінічна симптоматика патології тяжкого ступеня супроводжується підвищенням частоти діагностування синдрому вегетативних дисфункцій (6,9%) та судомного синдрому (2,8%), а також збільшених розмірів печінки (35,2%), набряків (26,2%), гастро-інтестинальних (21,4%) та гемодинамічних (11,7%) розладів.

3. Зростання тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС у дітей, які народилися раніше фізіологічного терміну гестації, супроводжується значними змінами показників біохімічного спектру сироватки крові, у тому числі зниженням рівнів загального білка та альбумінів, змінами

рівня глюкози, збільшенням рівнів загального білірубіну, сечовини, сечової кислоти та холестерину на фоні підвищення активності ЛДГ, АлАТ, АсАТ та зниження концентрації іонів кальція, заліза.

4. Ступінь тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей визначається глибиною порушень механізмів адаптації до умов пологового ОС, у тому числі підвищенням інтенсивності ОМБ та зниженням вмісту компонентів АОСЗ (рівня ЦП та SH-груп плазми крові, активності каталази плазми крові та ГГТ).

5. Розвиток гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня супроводжується дизбалансом ланок клітинного та гуморального імунітету, а саме, надмірною продукцією прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, збільшенням рівнів CD2<sup>+</sup>-асоційованих Т- та НК-клітин, CD14<sup>+</sup>-асоційованих моноцитів на фоні зниження рівнів CD15<sup>+</sup>-асоційованих нейтрофілів, CD19<sup>+</sup>-асоційованих В-лімфоцитів та CD54<sup>+</sup>-асоційованих клітин ICAM-1.

6. Одним з механізмів гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей є значні порушення метаболічних процесів на фоні морфо-функціональної незрілості систем органів, у тому числі виснаження вуглеводного та білкового енергетичних резервів, порушення балансу іонів кальція та надмірна активація ферментних систем, що поглиблюються внаслідок запуску реакцій цитокінового каскаду та патологічного пологового ОС.

7. Диференційно-діагностичними критеріями ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді є тяжкість клінічних проявів захворювання за бальною шкалою “Оцінка неврологічного статусу недоношеного новонародженого” та результати додаткових методів обстеження (рівень глюкози, загального білка; активність АсАТ, АлАТ, ЛДГ; концентрація іонів кальція; рівня ЦП, SH-груп плазми крові; активність каталази плазми крові; інтенсивність ОМБ; рівень ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6).

8. Удосконалення лікувальних заходів у недоношених новонароджених з гіпоксичним ураженням ЦНС передбачає, крім загальноприйнятих методів, диференційоване призначення засобів метаболічної корекції з урахуванням ступеня тяжкості патології в ранньому неонатальному періоді. Використання АГТП “Traumeel S” у комплексі терапії дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС легкого ступеня надає змогу стимулювати процеси самовідновлення та саморегуляції організму.

**Застосування препарату “Протефлазід” при лікуванні новонароджених з гіпоксичним ураженням ЦНС середнього та тяжкого ступеня, враховуючи імуномодулюючий та антиоксидантний механізми дії, дозволяє попередити розвиток значних гомеостатичних порушень при реалізації негативного впливу гіпоксії.**

Представлений комплекс діагностичних та лікувальних заходів при гіпоксичному ураженні ЦНС у недоношених дітей надав змогу зменшити показники ранньої неонатальної смертності дітей даної групи у базовому лікувальному закладі в 1,9 рази (у 2003 році - 7,5%, у 2004 році – 4,0%).

## Практичні рекомендації

1. Для прогнозування та діагностики гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді необхідно проводити аналіз перинатальних факторів ризику, особливостей неврологічного статусу з урахуванням гестаційного віку, тяжкості соматичної патології та результатів комплексного параклінічного обстеження.

Для діагностики ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС у передчасно народжених дітей за клінічними ознаками рекомендовано використання бальної шкали “Оцінка неврологічного статусу недоношеного новонародженого” (табл.3). Гіпоксичне ураження ЦНС легкого ступеня діагностується при загальній сумі балів до 11, середнього ступеня тяжкості – 12-20 балів, тяжкого ступеня – більше 21 бала.

2. Для діагностики метаболічних порушень у недоношених новонароджених за умов гіпоксії слід проводити дослідження біохімічного спектру сироватки крові. Зростання ризику гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня визначається при рівні загального білка < 48,9 г/л, альбумінів < 22,9 г/л, глюкози < 2,6 ммоль/л, сечовини > 11,3 ммоль/л, сечової кислоти > 570,5 мкмоль/л, холестерину > 3,5 ммоль/л, концентрації іонів кальція < 1,6 ммоль/л; активності ЛДГ > 1185,1 од/л, АсАТ > 75,5 од/л, АлАТ > 27,4 од/л.

3. Для встановлення характеру взаємодії прооксидантної та антиоксидантної систем організму передчасно народжених дітей, які розвивалися за умов гіпоксії, рекомендовано визначення у плазмі крові інтенсивності ОМБ, рівня ЦП і SH-груп, активності каталази і ГГТ. Ризик формування гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня супроводжується рівнем ОМБ > 104,1 Е/г білка; ЦП < 26,7 Е/г білка; SH-груп плазми крові < 0,8 мкмоль/г білка, активності каталази плазми крові < 1,0 Е/хвт білка і ГГТ < 71,7 од/л.

4. Для діагностики імунологічних порушень у недоношених дітей на фоні ХВУГ пропонується визначення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6. Високий ризик гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня визначається при збільшенні рівня ІЛ-1 $\beta$  > 1965,4 пкг/мл, ІЛ-6 > 183,1 пкг/мл.

5. Для підвищення ефективності лікування недоношених новонароджених з гіпоксичним ураженням ЦНС рекомендовано індивідуальний підхід відповідно до ступеня тяжкості патології в ранньому неонатальному періоді. При гіпоксичному ураженні ЦНС легкого ступеня в комплексі метаболічної корекції рекомендовано застосування АГТП ”Traumeel S”, доза якого складає 0,15-0,2 мл/кг у розведенні на 2,0 мл 0,9% розчину натрію хлориду перорально 1 раз на добу. **При комплексному лікуванні недоношених дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС середнього та тяжкого ступеня рекомендовано використання препарату ”Протефлазід”, доза якого складає 0,005 мг/кг (1 крапля - 0,0135 мг) у розведенні на 2,0 мл 0,9% розчину натрію хлориду перорально 1 раз на добу.**



Тривалість застосування препаратів визначається індивідуально відповідно динаміки клінічного перебігу захворювання.

### Список робіт, опублікованих за темою дисертації

1. Біохімічні аспекти гіпоксичного ураження центральної нервової системи недоношених новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді // Одеський медичний журнал.-2004.-Т.82, №2.-С.36-39.

2. Аспекти метаболічної адаптації недоношених новонароджених дітей Чернівецької області // Вісник наукових досліджень.-2004.-№2.-С.174-176. (співавт. Калугіна Л.В. - Набір матеріалу, статистична обробка даних, інтерпретація результатів, підготовка до друку).

3. Гіпоксична енцефалопатія передчасно народжених дітей: стан антиоксидантного захисту організму в ранньому неонатальному періоді // Перинатологія та педіатрія.-2004.-№1.-С.12-15.

4. Гіпоксична енцефалопатія недоношених новонароджених дітей: біохімічні аспекти клітинного метаболізму // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2004.-№6.-С.33-40.

5. Патогенетичні аспекти гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених дітей // Клінічна та експериментальна патологія.-2005.-Т.IV, №1.-С.3-8.

6. Диференційно-діагностичні критерії ступеня важкості гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених дітей // Клінічна та експериментальна патологія.-2005.-Т.IV, №3.-С.2-5.

7. Обґрунтування призначення препарату Протефлазід у комплексі лікування гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді // Репродуктивное здоровье женщины.-2005.-№4(24).-С.196-200 (співавт. Годованець Ю.Д. – Набір матеріалу, статистична обробка результатів, підготовка до друку).

8. Досвід застосування антигомотоксичної терапії в комплексі метаболічної корекції гіпоксичної енцефалопатії у недоношених новонароджених дітей // Современная педиатрия.-2005.-№4(9).-С.121-125 (співавт. Годованець Ю.Д. – Набір матеріалу, статистична обробка результатів, написання тексту статті).

9. Патогенетические основы метаболической коррекции гипоксического синдрома у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде // Современная педиатрия.-2005.-2(7).-С.161-166 (співавт. Годованець Ю.Д. – Набір матеріалу, аналіз статистичних даних).

10. Клініко-імунологічні особливості ранньої неонатальної адаптації недоношених новонароджених з гіпоксичним ураженням центральної нервової системи // Клінічна та

експериментальна патологія.-2006.-Т.V, №2.-С.10-14 (співавт. Годованець Ю.Д., Агафонова Л.В. – Набір матеріалу, статистична обробка результатів, підготовка до друку).

11. Патент 48730 А, МКИ: А7А61В10/00. Спосіб діагностики морфо-функціональної незрілості у новонароджених дітей / Годованець Ю.Д.; Буковинська державна медична академія МОЗ України.-№ 2001118019; Заявл. 23.11.2001; Опубл. 15.08.2002., Бюл. №8.-2с.

### **Анотація**

Бабінцева А.Г. Удосконалення методів прогнозування, діагностики та корекції метаболічних порушень у недоношених дітей за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія. Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. Київ, 2006.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання удосконалення медичної допомоги недоношеним новонародженим, які розвивалися за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та мали прояви гіпоксичного ураження ЦНС в ранньому неонатальному періоді. Визначені перинатальні фактори ризику, особливості клінічних проявів, характер метаболічних та імунологічних порушень в залежності від ступеня тяжкості патології.

На основі результатів багатофакторного кореляційного аналізу встановлені можливі механізми гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді, у тому числі порушення процесів енергозабезпечення, прооксидантної та антиоксидантної рівноваги, імунологічної резистентності. Розроблені диференційно-діагностичні критерії ступеня тяжкості патології на першому тижні життя з урахуванням особливостей клінічних проявів та додаткових параклінічних показників. Науково обгрунтовано диференційований підхід до призначення препаратів метаболічної корекції у недоношених дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС в ранньому неонатальному періоді.

**Ключові слова:** недоношений новонароджений, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, гіпоксичне ураження ЦНС, метаболічні порушення.

### **Аннотация**

Бабинцева А.Г. Усовершенствование методов прогнозирования, диагностики и коррекции метаболіческих нарушений у недоношенных детей в условиях хронической внутриутробной гипоксии.-Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. Киев, 2006.

Работа посвящена решению актуального задания усовершенствования медицинской помощи недоношенным новорождённым детям с гипоксическим поражением ЦНС на основе изучения характера метаболических нарушений в раннем неонатальном периоде.

В работе представлены результаты комплексного клиничко-параклинического обследования 172 недоношенных новорождённых, среди которых 145 детей имели клинические проявления гипоксического поражения ЦНС в раннем неонатальном периоде. Исследование биохимического спектра сыворотки крови включало определение уровня общего белка и альбуминов, общего билирубина и его фракций, глюкозы, мочевины и мочевой кислоты, холестерина и триглицеридов, концентрации ионов кальция, железа; активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЛФ. В ходе исследования проводилось определение интенсивности ОМБ, а также уровня ЦП, SH-групп плазмы крови и эритроцитов, активности каталазы плазмы крови и ГГТ. В комплексе показателей иммунной системы определяли уровень IL-1 $\beta$  и IL-6, абсолютное и относительное количество CD2<sup>+</sup>-ассоциированных T- и NK-лимфоцитов, CD14<sup>+</sup>-ассоциированных моноцитов, CD15<sup>+</sup>-ассоциированных нейтрофилов, CD19<sup>+</sup>-ассоциированных B-лимфоцитов и CD54<sup>+</sup>-ассоциированных клеток ICAM-1.

Результаты исследования показали, что высокий риск гипоксического поражения ЦНС у недоношенных новорождённых отмечался при возрасте матери старше 30 лет (15,2%); наличии комплекса соматических и гинекологических заболеваний у матери, в том числе инфекций TORCH-комплекса (22,8%), кольпита (20,7%), хронического аднексита (16,6%), хронического пиелонефрита (15,7%), вегето-сосудистой дистонии (13,8%), острых респираторно-вирусных заболеваний (11,8%). Значительный риск наблюдался при наличии отягощённого акушерского анамнеза, особенно самопроизвольных выкидышей (11,7%) и искусственного прерывания беременности (14,5%); при повторной беременности (46,9%) и родах (37,2%); осложнённом течении данной беременности (ХФПН (38,6%) и анемии II-III степени (11,0%); ургентном родоразрешении путём кесарева сечения (13,8%).

Отмечена высокая обратная корреляционная зависимость степени тяжести гипоксического поражения ЦНС недоношенных новорождённых с гестационным возрастом ( $r=-0,83$ ,  $p<0,05$ ) и массой тела при рождении ( $r=-0,77$ ,  $p<0,05$ ). Значительное влияние на формирование патологии тяжёлой степени в раннем неонатальном периоде имеет наличие соматических заболеваний новорождённых, в том числе респираторного дистресса (80,3%) и асфиксии в родах (49,6%). Предложена балльная оценка степени тяжести клинических проявлений гипоксического поражения ЦНС у детей с использованием шкалы “Оценка неврологического статуса недоношенного новорождённого”, которая даёт возможность учитывать морфо-функциональную зрелость ребёнка и выраженность клинических показателей соматического статуса.

В диссертационной работе показаны существенные отличия показателей клеточного метаболизма у недоношенных детей на первой неделе жизни в зависимости от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС. Отмечена роль реакций цитокинового каскада и патологического оксидативного стресса в формировании заболевания.

Изучены возможные механизмы патогенеза гипоксического поражения ЦНС у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Установлены дифференциально-диагностические критерии степени тяжести патологии на первой неделе жизни путём использования математических моделей дискриминантного анализа данных бальной шкалы “Оценка неврологического статуса недоношенного новорождённого” и многофакторного корреляционного анализа результатов дополнительных методов исследования.

Предложено научное обоснование дифференцированного подхода к проведению коррекции метаболических нарушений у недоношенных детей с проявлениями гипоксического поражения ЦНС в зависимости от степени тяжести патологии в раннем неонатальном периоде с применением в комплексе общепринятого лечения АГТП “Traumeel S” и препарата “Протефлазид”. Использование данных препаратов позволяет ускорить процессы восстановления неврологических функций, предупредить развитие экстракраниальных проявлений гипоксии, уменьшить длительность фармакологической нагрузки на организм ребёнка. Благодаря внедрению представленного лечебно-диагностического комплекса у недоношенных новорождённых с гипоксическим поражением ЦНС в базовом лечебном учреждении наблюдалось существенное снижение показателя ранней неонатальной смертности.

**Ключевые слова:** недоношенный новорождённый, хроническая внутриутробная гипоксия, гипоксическое поражение ЦНС, метаболические нарушения.

## SUMMARY

Babintseva A.G. Bringing up-to-date the methods of prognostication, diagnostics and correction of metabolic derangements in premature infants under conditions of chronic intrauterine hypoxia.- Manuscript.

The thesis for obtaining the academic degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.10 – Pediatrics. Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Academy of Medical Science of Ukraine. Kyiv, 2006.

The dissertation deals with the solution of a topical task of bringing up-to-date of medical aid to premature newborns who developed under conditions of chronic intrauterine hypoxia and displayed signs of CNS hypoxic affection at an early stage of the neonatal period. The perinatal risk factors, specific characteristics of clinical manifestations, the character of metabolic derangements have been determined, depending on the degree of pathology severity.

On the basis of the results of the multivariate correlation analysis possible mechanisms of CNS hypoxic affection in premature infants have been established at an early stage of the neonatal period, including, disturbances of the processes of energy supply, prooxidant and antioxidant equilibrium, immunologic resistance. Differential diagnostic criteria of the severity degree of CNS hypoxic affection in premature babies of the first week of life have been elaborated with due regard for the peculiarities of clinical signs and supplementary paraclinical parameters. A differentiated approach to prescribing drugs of metabolic correction in premature infants with clinical manifestations of CNS hypoxic affection at an early stage of the neonatal period, depending on the degree of pathology severity, has been scientifically substantiated.

**Key words:** preterm newborn, chronic intrauterine hypoxia, hypoxic CNS affection, metabolic derangements.

### Перелік умовних позначень

АГТП – антигомотоксичний препарат

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ - аспаратамінотрансфераза

АОСЗ – антиоксидантна система захисту

ГГТ – г-глутамілтрансфераза

ЛФ – лужна фосфатаза

ОМБ – окисна модифікація білків

ОС – оксидативний стрес

ХВУГ – хронічна внутрішньоутробна гіпоксія

ХФПН – хронічна фетоплацентарна недостатність

ЦНС – центральна нервова система

ЦП - церулоплазмін

ICAM-1 (intracellular adhesion molecule) - міжклітинні адгезійні молекули

IL-1 $\beta$  - інтерлейкін-1 $\beta$

IL-6 – інтерлейкін-6

НК-клітини – клітини – натуральні кілери