

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННИХ ИСХОДОВ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Л.И. Захарова, д. м. н., профессор, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»,
И.Н. Ярцева, Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина

Обследованы 150 недоношенных детей 28–36 нед. гестации: 120 детей с РДС и 30 – условно здоровых в возрасте 3–5 и 13–15 дней жизни. В качестве тест-системы определяли уровень цАМФ и цГМФ в плазме крови методом радиоиммунологического анализа (РИА) в динамике патологического процесса, на 3–5-е и 13–15-е сутки жизни. 20 человек получали стандартную терапию; у 20 детей использовали дополнительно только ингаляции беродуала и 20 детей получали дополнительно пентоксифиллин – внутривенно и беродуал – ингаляционно. Показано, что дополнительное назначение препаратов из группы метилксантинбовых производных сопровождается выраженным положительным клиническим эффектом. Клиническая эффективность подтверждена положительной динамикой уровня циклических нуклеотидов: повышением цАМФ и снижением цГМФ. Выявлено отчетливое уменьшение неблагоприятных ранних исходов: сохраняющихся субсегментарных ателектазов и развития бронхообструктивного синдрома. Большой эффект наблюдается при сочетанном применении – системно и ингаляционно – препаратов из группы метилксантинов.

Ключевые слова: недоношенные дети, респираторный дистресс-синдром, циклические нуклеотиды.

150 premature infants of 28–36 weeks of gestation have been examined: 120 with respiratory distress syndrome and 30 – conditionally healthy at the age 3–5 and 13–15 days of life. As a “test-system” there was defined a level of cyclic adenosine monophosphate and cyclic guanosine monophosphate in blood plasma by the help of the method of radioimmunologic analysis in dynamics of pathological process, at 3–5 and 13–15 days of life. 20 persons received standard therapy; with 20 children there was additionally used only the inhalation of berodual, 20 children additionally got pentoxifylline – intravenously and berodual – as inhalation. It has been proved that additional administration of the preparations from methylxanthine derivatives group is followed by evident positive clinical effect. The clinical effectiveness has been proved by positive dynamics of cyclic nucleotides level: the increase of cyclic adenosine monophosphate and decrease of cyclic guanosine monophosphate. The clear decrease of unfavorable early outcomes has been revealed: permanent subsegmental atelectases and development of bronchoobstructive syndrome. The bigger effect is observed at the combined usage – systemically and as inhalation – of the preparations from methylxanthine group.

Key words: premature infants, respiratory distress syndrome, cyclic nucleotides.

Одной из самых незрелых к моменту рождения недоношенного ребенка является система органов дыхания и механизмы его регуляции, о чем говорит частое развитие респираторного дистресс-синдрома (РДС). Механизмы онтогенетического созревания различных отделов дыхательной системы недоношенного ребенка с РДС требуют дальнейшего изучения (Володин Н.Н., 2007).

Развитие современных технологий в пренатологии способствовало снижению летальности и учащению выживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Повышение качества последующей жизни детей, потребовавших реанимационной помощи в период новорожденности, возможно только при глубоком изучении происходящих биохимических процессов в организме ребенка.

В тканях животных и человека внутриклеточным посредником в осуществлении многообразных физиологических функций – в том числе специфических эффектов различных гормонов и биологически активных веществ – являются циклические нуклеотиды – циклический аденозинмонофосфат и циклический гуанозинмонофосфат (цАМФ и цГМФ).

К настоящему времени нет комплексных данных о клинико-anamнестических и метаболических параметрах, включающих содержание циклических нуклеотидов в плазме крови, у недоношенных детей с РДС и при его ранних исходах. В то же время хорошо известны органоспецифические эффекты глюкокортикоидов на фетальные легкие в эксперименте и клинических условиях, но не подтвержден их клинический эффект после рождения при развившемся РДС и для его профилактики. Установлена перmissive роль глюкокортикоидов в метаболических эффектах циклических систем. Требуется дополнительного изучения эффективность применения метилксантиновых производных на ранних стадиях онтогенеза с учетом содержания цАМФ и цГМФ в плазме крови у недоношенных детей с РДС в остром периоде и в динамике заболевания.

Цель исследования: установить клинико-метаболические особенности течения РДС у недоношенных новорожденных для оптимизации лечения и прогнозирования ранних исходов.

Пациенты и методы

Исследование проводили в Перинатальном центре на базе Самарской областной клинической больницы им.

М.И. Калинина, клинической лаборатории детского корпуса СОКБ, лаборатории радиоиммунологических методов анализа кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики Самарского государственного медицинского университета.

Под наблюдением находились 150 недоношенных детей в возрасте 3-15 дней: 120 – с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и 30 – условно здоровых, разделенных на сопоставимые подгруппы по срокам гестации. Распределение детей по гестационному возрасту при рождении было следующим: в основной группе наблюдения (дети с РДС) 71 ребенок родился в 28-33 нед. гестации и 49 детей – в 34-36 нед.; в контрольной группе – соответственно 18 и 12 детей. Сопоставление всех клинико-анамнестических и лабораторно-функциональных показателей проводили с учетом этого подразделение по срокам гестации (28-33 нед. и 34-36 нед. гестации).

Масса тела новорожденных при рождении колебалась от 1120,0 до 2880,0, у каждого ребенка соответствовала сроку гестации.

Условно здоровые дети наблюдались с момента рождения в родильном доме и на втором этапе (в отделении выхаживания недоношенных детей – ОВН), дети с РДС – в отделении реанимации для новорожденных и недоношенных детей (ОРН) и ОВН – до полного выздоровления и выписки в домашние условия.

Для выполнения задач диссертационного исследования создана «популяционная» выборка с выделением следующих групп клинического наблюдения:

1 группа. Недоношенные дети со сроком гестации 28-36 нед. с тяжелым вариантом РДС, находящиеся на искусственной вентиляции легких – 60 человек, в том числе 35 детей 28–33 нед. гестации и 25 детей 34–36 нед. гестации.

2 группа. Недоношенные дети со сроком гестации 28-36 нед. со среднетяжелым вариантом РДС – 60 человек, в том числе 36 детей 28-33 нед. гестации и 24 детей 34-36 нед. гестации.

3 группа (контрольная). Недоношенные дети со сроком гестации 28-36 нед. без признаков РДС – 30 человек, в том числе 18 детей 28-33 нед. гестации и 12 детей 34-36 нед. гестации. Во всех группах наблюдения в 1,2 раза преобладали мальчики.

Критерии исключения из группы исследования: перинатальная интравентрикулярная кровоизлияния 3-ей степени, врожденная патология развития и генетические заболевания, реализовавшаяся внутриутробная инфекция; дети, родившиеся вторыми при многоплодной беременности.

Клиническое наблюдение детей в отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и в отделении выхаживания недоношенных Перинатального центра СОКБ проводилось ежедневно на протяжении всего периода пребывания. Дети получали комплексное лечение, соответствующее принципам ведения новорожденных с РДС, разработанным РАСПМ (М., 2000, 2002, 2008 гг.)

Анамнестические сведения получены при приеме ребенка в отделение из заполненных по разработанной нами детализированной схеме, внедренной во всех родильных домах Самарской области. Гестационный возраст ребенка определялся при его первичном осмотре в отделении по шкале Балларда Д., Новака К. (1979 г.) в «полных» неделях.

Ежедневное клиническое исследование включало: оценку общего состояния и неврологического статуса ребенка, степени тяжести дыхательной недостаточности, параметров искусственной вентиляции легких, наличие спонтанного дыхания, аускультативные данные, мониторинг жизненно важных функций (ЧСС, АД, ЧД, SatO₂), почасовую динамическую термометрию, контроль массы тела, проведение и мониторинг усвоения сбалансированного энтерального вскармливания с участием препаратов парентерального питания, почасовой контроль диуреза. Лабораторные и инструментальные методы исследования включали: клинический анализ крови, газы и КОС крови, общепринятые биохимические и бактериологические исследования; рентгенографию органов грудной клетки, нейросонографию, УЗИ органов брюшной полости.

Из специальных методов исследования – определяли уровень цАМФ и цГМФ в плазме крови методом радиоиммунологического анализа (РИА) в динамике патологического процесса, на 3-5-е и 13-15-е сутки жизни. Кровь для исследования забирала в объеме 0,1 мл (для получения 0,01 мл плазмы) в утренние часы, в одно и то же время, перед плановыми лечебными мероприятиями, исключая возможное влияние циркадных биоритмов физиологических процессов. В клинических условиях исследование циклических нуклеотидов позволяет оценить влияние проводимой лекарственной терапии на течение клинико-метаболических процессов, а также индивидуальную зрелость таргентных органов в раннем онтогенезе.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием параметрических и непараметрических методов. Для всех видов статистического анализа критический уровень значимости составлял 0,05. Статистическая обработка результатов и графическое изображение проводились на персональном компьютере Pentium–2000 в среде Windows XP с помощью прикладного пакета программ Microsoft Office–Excel 7 и Biostatistica.

Для учета степени инвазивности ведения детей нами разработан индекс инвазивности (ИИ), вычисляемый по формуле: $ИИ = \text{число манипуляций в сутки} / \text{масса тела в кг}$ и оцениваемый по следующим предлагаемым нами параметрам: $ИИ > 8$ – высокая инвазивность ведения, $ИИ < 8$, но > 4 – умеренная инвазивность ведения, $ИИ < 4$ – низкая инвазивность ведения.

При статистической обработке непараметрических показателей из данных анамнеза рассчитывался удельный вес детей, испытавших воздействие различных факторов антенатального риска развития РДС. Выявление наиболее значимых факторов риска проводилось по методике расчетов, изложенной Т.Я. Сафоновой с соавт. (1988), с составлением оценочно-прогностических таблиц для выявления новорожденных с высокой вероятностью реализации РДС.

Результаты исследования и их обсуждение

При комплексной оценке клинико – анамнестических показателей у детей 3 групп наблюдения мы составили оценочно-прогностические таблицы наиболее значимых факторов относительного риска развития РДС с учетом срока гестации (28-33 нед. и 34-36 нед.) и степени тяжести РДС. Их индивидуальное ранжирование по патогенетической значимости было разным. Так, у детей 28-33 не гестации 1-ой группы наблюдения с тяжелым течением РДС сумма факторов относительного риска была наибольшей (73,4 балла) и включала в убывающей последовательности: угрозу прерывания беременности в 1-ой половине, ХФПН, многоводие, отсутствие антенатальной профилактики РДС.

«Антифактором» (-7 баллов) явилось дородовое излитие околоплодных вод, которое, очевидно, способствовало «созреванию» легких плода, что согласуется с данными научной литературы (Шабалов Н.П., Ю.В. Цвелев, 2002).

У детей 28-33 нед. гестации 2-ой группы наблюдения со среднетяжелым течением РДС общее количество баллов относительного риска было меньше на 10 единиц.

У более зрелых детей (34-36 нед. гестации) с тяжелым течением РДС «перемещается» на первое место среди факторов относительного риска «дородовое излитие околоплодных вод», что мы связываем с большей степенью зрелости этих детей (в том числе в отношении синтеза термостабильной фракции сурфактанта) и в то же время – с повышением опасности восходящей инфекции при длительном безводном периоде.

В процессе нашего комплексного исследования, продолжавшегося в течение 2003-2007 гг., в ходе которого совершенствовался алгоритм введения Куросурфа и происходило внедрение протокола профилактики и лечения РДС в родильных домах Самарской области, мы проводили перинатальный аудит по оценке отклонений от этого протокола до поступления детей под наше наблюдение. По данным этого анализа в качестве факторов относительного риска по развитию РДС у детей 1- и 2-ой клинических групп мы выявили отсутствие вскармливания грудным молоком матери в раннем неонатальном периоде (7 баллов), высокий индекс инвазивности при лечении и выживании ребенка (ИИ>8) и позднее начало энтерального питания, включая специализированные смеси для недоношенных детей.

Обнаружение в роли «антифактора» индекса инвазивности в пределах 4-8 баллов свидетельствует, по нашему мнению, о том, что он соответствует необходимому минимуму проведения диагностических и лечебных процедур («больше пользы, чем вреда»).

Из постнатальных факторов высокого относительного риска развития РДС в тяжелой форме с осложненным течением мы выявили: у детей различных сроков гестации длительность ИВЛ более 7 дней, необходимость эндотрахеального введения Куросурфа (хотя бы в 1 дозе), реализация синдромов – геморрагического и вегето-висцерального.

Возраст при первом перекресте в лейкоформуле более 7 дней в роли «антифактора» свидетельствовал, по нашему мнению, о затяжном периоде поддержания «стрессовых» концентраций глюкокортикоидов в крови этих детей, с возможной индукцией созревания легких, как это установлено в предыдущих исследованиях (Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А., 1986).

Использование разработанной нами оценочно-прогностической таблицы помогает выделять и оценивать в баллах индивидуальные факторы относительного риска в раннем неонатальном периоде в зависимости от гестационного возраста детей, а также прогнозировать тяжесть течения РДС с целью оптимизации проведения комплексной терапии.

Клиническое течение РДС у наблюдаемых нами детей 1- и 2-ой групп было «классическим» как по клиническим данным, так и по данным традиционных методов исследования.

У наблюдаемых детей 1-ой группы были выражены признаки нарушения внешнего дыхания (оцениваемого по шкале Сильвермана), гемодинамические нарушения, а также нереспираторные патологические синдромы (общего угнетения ЦНС – с частотой 0,98, отечного – 0,6, желтушного – 0,4, геморрагического – 0,15, судорожного – 0,03, вегето-висцерального – 0,08 и вегето-сосудистого – 0,6). Эти клинические проявления коррелировали с глубиной метаболических нарушений.

Особое внимание уделяли началу и длительности клинко-рентгенологических проявлений БОС, а также длительности сохранения субсегментарных ателектазов легких как неблагоприятным ранним исходам РДС.

Отсутствие референсных показателей содержания циклических нуклеотидов в плазме крови у недоношенных детей первых дней жизни побудило нас определить значения этих показателей у 30 клинически здоровых детей контрольной группы в возрасте 3-5 дней жизни.

У детей 28-33 нед. гестации показатели содержания цАМФ в плазме крови на 3-5-ый день жизни составили 28,96±1,45 нмоль/л; показатели содержания цГМФ составили 3,32±0,41 нмоль/л; соотношение цАМФ/цГМФ составило 8,7 (рис. 1).

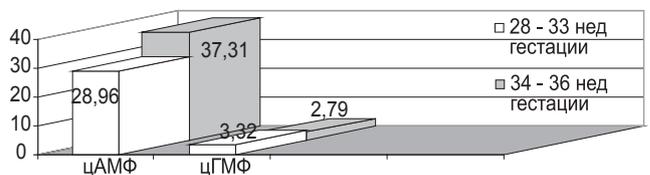


РИС. 1. Показатели содержания циклических нуклеотидов (нмоль/л) в плазме крови детей контрольной группы на 3-5-е сутки жизни в зависимости от гестационного возраста.

У детей 34–36 нед. гестации контрольной группы уровень цАМФ в плазме крови на 3-5-е сутки жизни оказался достоверно выше и составил 37,31±2,11 нмоль/л (p<0,05, r=0,73), а уровень цГМФ ниже, чем у детей малых сроков гестации – 2,79±0,47 нмоль/л. Соотношение цАМФ/цГМФ у детей этой

подгруппы составило 13,4, что в 1,5 раза выше, чем у детей малых сроков гестации.

Исследование количественного содержания циклических нуклеотидов в плазме крови у недоношенных детей с РДС позволило нам получить новые научные данные. Наиболее выраженные отклонения в количественном содержании циклических нуклеотидов в плазме крови на 3-5-ый день жизни, в период максимальных клинических проявлений РДС, наблюдались у детей 1-ой группы с тяжелым течением этой патологии. Показатели цАМФ были самыми низкими в этом периоде в подгруппе наиболее незрелых детей 28–33 нед. гестации и составили $25,99 \pm 3,98$ нмоль/л, причем различия с аналогичной по сроку гестации подгруппой здоровых детей того же возраста были статистически достоверными ($p < 0,05$, $r = -0,46$). В этой же подгруппе детей были самыми высокими уровни цГМФ в плазме крови – $4,15 \pm 0,52$ нмоль/л ($p < 0,05$, $r = 0,53$).

В группе более зрелых детей – 34–36 нед. гестации - значения цАМФ, соответствующие острому периоду РДС на 3-5-ый день жизни, были ниже по сравнению с контрольной подгруппой тех же сроков гестации, но выше, чем у детей 28–33 нед. гестации: цАМФ – $33,12 \pm 2,27$ нмоль/л ($p < 0,05$, $r = -0,36$).

Показатели цГМФ в этой же подгруппе были повышены (по сравнению с контрольной группой) до $4,03 \pm 0,14$ нмоль/л ($p < 0,05$, $r = 0,7$).

Полученные отклонения в показателях циклических нуклеотидов в плазме крови являются дополнительной характеристикой РДС тяжелой степени у недоношенных детей, поскольку у детей 28–33 и 34–36 нед. гестации выявлена сильная корреляционная связь между снижением уровня цАМФ в плазме крови и сроком гестации ($r = -0,46$ в подгруппах 28–33 нед. гестации и $r = -0,36$ в подгруппах 34–36 нед. гестации), а также между повышением уровня цГМФ в плазме крови и сроком гестации (соответственно, $r = 0,53$ и $r = 0,7$). Указанные отклонения установлены относительно контрольной группы недоношенных детей тех же сроков гестации.

У детей со среднетяжелым течением РДС (2-я группа наблюдения) в возрасте 3–5 дней также отмечалось снижение уровня цАМФ и повышение цГМФ (по сравнению с контрольной группой). Нами отмечена сильная корреляционная связь между уровнями цГМФ у детей 2-ой группы и контрольной, как в подгруппе 34–36 нед. гестации ($p < 0,05$, $r = 0,83$), так и в подгруппе 28–33 нед. гестации ($p < 0,05$, $r = 0,58$).

Таким образом, показатели количественного содержания цАМФ и цГМФ, а также значения коэффициента цАМФ/цГМФ коррелируют со степенью тяжести РДС и могут быть дополнительной метаболической характеристикой этой патологии.

Учитывая установленные нами сниженные концентрации цАМФ в плазме крови на 3-5-ый день жизни у детей с РДС всех сроков гестации, в комплексное лечение этих детей включали препараты метилксантинового ряда, реализующие свой эффект через угнетение клеточной фосфодиэстеразы с последующим накоплением цАМФ. В качестве такого препарата мы

применили пентоксифиллин, относящийся к группе метилксантинов, которая рекомендована в протоколе лечения и профилактики БЛД у недоношенных новорожденных. Препарат пентоксифиллин вводили внутривенно капельно в режиме титрования суточной дозы 10 мг/кг/сут. Рекомендованный в протоколе фенотерол вводили в составе беродуала в дозе 1 капля на кг массы тела, каждые 6–8 часов, – ингаляционно через небулайзер.

В ходе исследования для дифференцированной оценки эффективности различных вариантов лечения дети первой и второй клинических групп наблюдения, получавшие комплексную терапию, сопоставимую по составу препаратов этиотропного, патогенетического и симптоматического действия, были разделены на подгруппы А, Б и В, различавшиеся лишь по одному из составляющих компонентов: в подгруппах А (1-А – 10 человек, 2-А – 10 человек) подключали препараты метилксантинового ряда – пентоксифиллин внутривенно и ингаляции беродуала; в подгруппах Б (1-Б – 10 человек, 2-Б – 10 человек) – только ингаляции беродуала; дети из подгрупп В (1-В – 10 человек, 2-В – 10 человек) эти препараты не получали («условный контроль»).

Динамика клинических показателей к 13–15-дневному возрасту выявила, в зависимости от варианта лечения, большую частоту сохранения эпизодов неадекватного спонтанного дыхания и периодов тахикардии у детей подгрупп Б и В, как 28–33 нед. гестации, так и 34–36 нед. гестации (в 2–3 и 2–4 раза соответственно). Признаки нарастания дыхательной недостаточности к возрасту 13–15 суток жизни (4–5 баллов по шкале Сильвермана) наблюдались только у детей подгруппы В.

Рентгенологические исследования в процессе динамического наблюдения у детей 28–33 нед. гестации выявили в качестве неблагоприятного раннего исхода сохраняющиеся субсегментарные ателектазы легких, которые встречались к возрасту 13–15 дней в 3 раза чаще у детей подгруппы В (рис. 2).

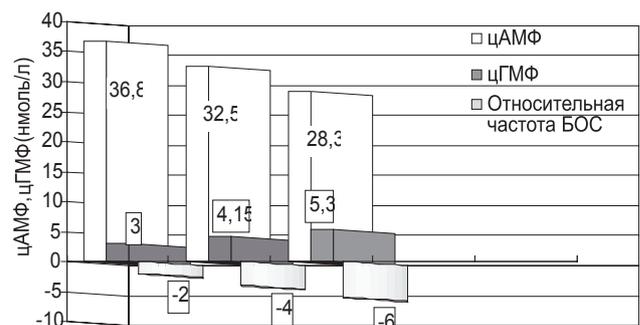


РИС. 2. Частота осложненных ранних исходов РДС во взаимосвязи с количественными показателями цАМФ и цГМФ у детей 1-ой группы наблюдения 28–33 нед. гестации в возрасте 13–15 дней жизни.

У более зрелых детей в качестве неблагоприятных ранних исходов отмечались признаки бронхообструктивного синдрома – клинически (снижение оксигенации, удлинение выдоха,

вздутие грудной клетки, нарастание количества проводных хрипов в легких) и по данным рентгенографии грудной клетки (зоны гипо- и гипервентиляции, уплощение диафрагмы, ателектазы верхней доли справа) в 3 раза чаще в подгруппе В.

Дети подгруппы В нуждались в более длительном проведении респираторной поддержки в режиме ИВЛ (более 7 дней), поскольку у них выявляли самое длительное время стабилизации КОС (в среднем 1,3 дня).

В то же время, самая короткая длительность лечения отмечалась у детей из подгрупп А – как 28-33 нед. гестации, так и 34-36 нед. гестации: в ОРН – 7 дней и 5 дней, соответственно, в ОВН – 39 дней и 30 дней, соответственно.

У более зрелых детей из подгрупп Б и В начальные клинико-рентгенологические проявления БОС чаще встречались, были ранними (в первые 7-14 дней жизни), но менее длительными (3-5 дней) – в 1,5 раза чаще, чем в подгруппе А. У детей 28-33 нед. гестации БОС встречался реже, однако течение этого патологического синдрома было более длительным (от 6 до 10 дней), по сравнению с детьми 34-36 нед. гестации, особенно у детей подгрупп Б и В (в 2-3 раза чаще, чем в подгруппе А).

Показатели содержания циклических нуклеотидов в плазме крови на $14 \pm 0,3$ сутки жизни у всех наблюдаемых детей из подгрупп А к окончанию 10-дневного курса лечения с применением препаратов пентоксифиллина (внутривенно) и беродуала (ингаляционно) характеризовалось статистически значимыми изменениями, по сравнению с подгруппами Б, повышением уровня цАМФ ($p < 0,05$, $r = 0,59$ у детей 28-33 нед. гестации и $p < 0,05$, $r = 0,61$ у детей 34-36 нед. гестации) и снижением цГМФ ($p < 0,05$, $r = 0,13$ и $p < 0,05$, $r = 0,1$). Прогностически благоприятное повышение коэффициента цАМФ/цГМФ отмечено как в подгруппе 34-36 нед. гестации до 15,75, так и у детей 28-33 нед. гестации до 12,25, что в 1,9 раза выше, чем в остром периоде РДС (рис. 3а, б).

В подгруппах Б показатели цАМФ к 13-15-му дню жизни также статистически значимо повышались у детей 28-33 и 34-36 нед. гестации ($p < 0,05$, $r = 0,1$ и $p < 0,05$, $r = 0,47$), но были ниже, а показатели цГМФ ($p < 0,05$, $r = 0,03$ и $p < 0,05$, $r = -0,41$ соответственно между подгруппами Б и В) – выше значений, полученных в подгруппах А. Коэффициент цАМФ/цГМФ в подгруппе Б был лишь в 1,2 раза выше на 13-15-ый день жизни, чем в остром периоде РДС.

У детей подгрупп В значения коэффициента цАМФ/цГМФ оставались близкими к показателям, полученным на 3-5-ый день жизни.

Динамика клинических показателей и количественного содержания циклических нуклеотидов в плазме крови в зависимости от варианта лечения у детей 2-ой группы (со средне-тяжелым течением РДС) выявила аналогичные уже описанным у детей 1-ой группы закономерности. У детей 28-33 нед. гестации сохраняющиеся субсегментарные ателектазы легких к возрасту 13-15 дней отмечались в 2 раза чаще в подгруппе В (по сравнению с подгруппой А), у детей 34-36 нед. гестации чаще отмечались признаки бронхообструктивного синдрома – в 3 раза чаще в подгруппе В.

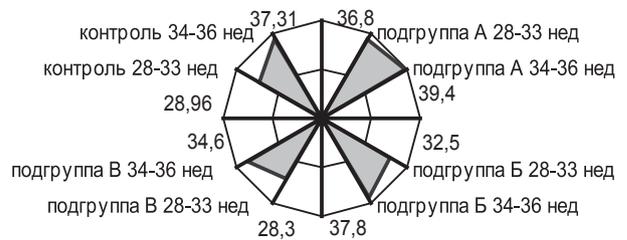


РИС. 3 А. Показатели содержания цАМФ в плазме крови детей 1-ой группы наблюдения на 14-е сутки жизни в зависимости от гестационного возраста и варианта лечения.

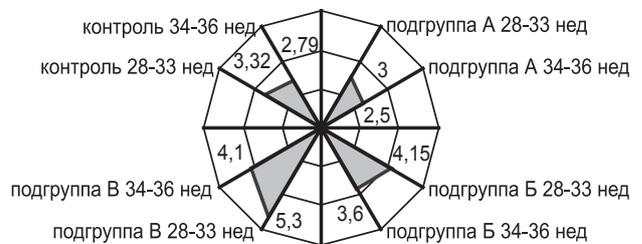


РИС. 3 Б. Показатели содержания цГМФ в плазме крови детей 1-ой группы наблюдения на 14-е сутки жизни в зависимости от гестационного возраста и варианта лечения.

Заключение

Назначение препаратов из группы метилксантиновых производных действительно опосредует свой эффект через накопление цАМФ и снижение цГМФ, что нами количественно подтверждено на изучаемой тест-системе. Это сопровождается выраженным положительным клиническим эффектом, приводя к улучшению состояния ребенка и урежению таких неблагоприятных ранних исходов, как сохранение субсегментарных ателектазов и развитие и сохранение БОС на 13-15-ый день жизни. Большой эффект наблюдается при сочетанном применении (в подгруппах А) препаратов из группы метилксантинов – системно и ингаляционно.

Побочных эффектов при применении препаратов метилксантиновых производных в использованном нами режиме введения не наблюдалось: отсутствовали эпизоды тахикардии, гипергликемии, не отмечалось случаев учащения гастроэзофагеального рефлюкса и срыгиваний. Отсутствие побочных эффектов в сочетании с наличием положительного эффекта на состояние органов дыхания, возможно, связано с избирательной восприимчивостью субклеточных структур таргетного органа – бронхо-легочной системы недоношенных детей с РДС – к лечебному воздействию препаратов из группы метилксантиновых производных.

Экстраполируя полученные нами данные на фундаментальные проблемы возрастной физиологии, можно заключить, что у недоношенных детей разных сроков гестации, как условно здоровых, так и с РДС тяжелой и средней степени тяжести, система β -рецепторов бронхиальных структур, участвующих в

механизмах внутриклеточного регулирования циклических нуклеотидов, является онтогенетически зрелой.

В то же время, наблюдающиеся в отсутствии применения дыхательных analeптиков эпизоды апноэ у недоношенных детей в поствентиляционном периоде становления спонтанного дыхания свидетельствуют о гетерохронности созревания дыхательной системы, с большей незрелостью дыхательного центра по сравнению с периферическими отделами. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; 848 с.
2. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Методические рекомендации. Под ред. Н.Н. Володина. М.; 2002; 69 с.
3. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология. М.: Медицина, 1986. 312 с.
4. Основы перинатологии. Под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. М.: МЕДпрессинформ; 2002.